

**SİGARA BIRAKMADA NİKOTİN BANT İLE BUPROPİON TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİĞİNİN KIYASLANMASI**

Uzmanlık Tezi

Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Gaziantep Üniversitesi

Meral UYAR

Haziran-2004

ÖZ
SİGARA BIRAKMADA NİKOTİN BANT İLE
BUPROPİON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KIYASLANMASI

UYAR, Meral

Uzmanlık Tezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayten FİLİZ

Haziran 2004, 100 sayfa

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Sigara Bıraktırma polikliniğine başvuran 350 gönüllüden çalışmaya uygun bulunan 131 kişi seçildi. Hastalar randomize olarak serbest grup (n=31), nikotin bantı (n=50) ve bupropion grubuna (n=50) dağıtıldı. 6 haftalık tedavi uygulanması planlanan olgulara 6 aylık takip periodu boyunca 7 ziyaret ve 3 telefon görüşmesi yapıldı. İlk ziyaret sırasında hastaların fizik muayeneleri yapıldı, sigara içme durumları öğrenildi, gerekli görülenlerden biyokimyasal tetkikler ve akciğer filmleri istendi. Her hastanın nikotin bağımlılık testi ve beck depresyon anketi dolduruldu. Hastaların solunum fonksiyon testleri ve CO düzeyleri ölçüldü. Hastalara sigara bırakmanın faydaları ve bırakma sırasında karşılaşılan güçlüklerle ilgili kitapçık verildi. Serbest gruptaki hastalar sigarayı bırakmanın sağlayacağı faydalardan bahsedilip sigarayı bırakmaları için teşvik edildiler. Hastalara yoksunluk bulguları açıklandı. Nikotin bant grubundaki hastalar ise sıra ile 30, 20 ve 10 cm² lik bantlardan ikişer hafta kullandılar. Bupropion grubundakiler ilk 3 gün 150 mg, sonraki günlerde ise günde 300 mg kullanarak 1 hafta sonra sigarayı bırakmaları istendi. Ziyaretlerde hastaların ekspiryum havasında CO düzeyleri ölçüldü, yoksunluk bulguları ve bant ve bupropion kullanımına ait yan etkiler sorgulandı. Üçüncü ve 6. ayda solunum fonksiyon testleri tekrarlandı, kilo

ölçümleri yapıldı. Hastanın sigara içmediğini bildirmesi ve ekspiryum havasında CO değerlerinin 10 ppm'in altında olması başarı olarak değerlendirildi.

6.ayda serbest grupta devamlı bırakma oranları nikotin bant grubunda %26, bupropion grubunda %26 ve serbest grupta ise %16.1 olarak bulundu.

Yoksunluk semptomlarından sigara içme isteği her üç tedavi grubunda da en fazla oranda görüldü. Uyku bozukluğu nikotin bant ve bupropion grubunda serbest gruba göre daha fazla oranda görüldü ($p=0.008$). Bant kullanımıyla ilgili en sık şikayetler baş ağrısı (%20), sinirlilik (%20) ve uykusuzluktu (%18). Bupropion kullanımına ait en sık görülen şikayetler ise ağız kuruluğu (%46), baş ağrısı (%44) ve uykusuzluktu (%40).

Tedavi gruplarında 6.haftadaki uyum oranları nikotin bant için %22, bupropion grubu için %20 idi.

Sonuç olarak her üç grupta da başarı oranları benzer olarak tespit edildi ($p=0.56$). Fark olmamasının sebebi ilaç tedavilerine düşük uyum veya yetersiz kan düzeyleri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nikotin replasman tedavisi, Bupropion, Sigara bıraktırma.

ABSTRACT
COMPARISON OF EFFECTS OF NICOTINE PATCHES AND BUPROPION
TREATMENT IN SMOKING CESSATION

UYAR, Meral

Residency Thesis, Department of Chest Diseases

Supervisor: Prof.Dr.Ayten FİLİZ

June 2004, 100 pages

Subjects were selected from 350 volunteers referring to Gaziantep University smoking cessation clinic and 131 of them met inclusion criteria. Patients were randomly assigned to control group (n=31), nicotine patch group (n=50) and bupropion group (n=50). During 6 months follow up period 7 visits and 3 telephone calls were planned and the treatment phase lasted 6 weeks. During the initial visit, physical examination was performed and chest x-ray, ECG, complete blood count, routine biochemical parameters were evaluated if necessary. All participants completed a questionnaire regarding smoking habits and history, Beck depression scale and Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. Lung function tests and CO levels in exhaled air were assessed. A brief instruction booklet about smoking cessation was provided.

The control group just received counselling and skills for coping with withdrawal symptoms were explained. Subjects in nicotine patch group applied 30 cm², 20 cm², 10 cm² nicotine patches in decreasing doses for a total of weeks. Each concentration of patches were applied for 2 weeks.

Bupropion SR was started 1 week before the target quit date with 150 mg for the first three days and 300 mg daily thereafter. CO levels in exhaled air, withdrawal symptoms and adverse reactions related to nicotine patches and bupropion were assessed in each follow up visit.

Pulmonary function tests and weights were assessed at third and sixth months. Subjects reporting complete abstinence validated by exhaled CO level less than 10 ppm were regarded as successful quitters.

At sixth month, continuous abstinence rates for control group, nicotine patch group, and bupropion group were %16.1, %26 and %26 respectively ($p=0.56$).

Among the various withdrawal symptoms craving for smoking was the most common symptom in all study groups. Insomnia was more prevalent in bupropion and nicotine patch groups than the control group ($p=0.008$). Headache, nervousness and insomnia were the most common complaints with nicotine patches. Dry mouth, headache and insomnia were the leading complaints with bupropion use.

Compliance rates for the study medications at 6 weeks were 22% for the nicotine patches and 20% for bupropion.

There was no significant difference between quit rates among the study groups at six months ($p=0.56$). The absence of difference could be related to low compliance rates to the study medications or inadequate blood levels.

Keywords: Nicotine replacement therapy, Bupropion, Smoking cessation.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini sürdüren hocalarımdan tez danışmanım Prof.Dr.Ayten Filiz'e, Prof.Dr.Erhan Ekinci'ye, Yrd.Doç Dr.Nazan Bayram'a, Doç.Dr.Öner Dikensoy ve değerli çalışma arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Hasan Herken, Sayın Nuran Sofuoğlu'na ve Kardiyoloji AD çalışanlarına teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Meral Uyar

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Antidiüretik hormon
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BOOP	Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
DİP	Deskuamatif interstisyel pnömoni
FEV₁	1.saniyede zorlu ekspirasyon volüm
FNBT	Fagerström nikotin bağımlılık testi
FTA	Fagerström tolerans anketi
GİS	Gastrointestinal sistem
HDL-c	Yüksek dansiteli lipoprotein kolseterol
İPF	İdiopatik pulmoner fibrozis
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL-c	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LH	Luteinizan hormon
LİP	Lenfoid interstisyel pnömoni
MAOI	Monoaminooksidaz inhibitörleri
NRT	Nikotin replasman tedavisi
PEF	Ekspiratuar tepe akımı
RBİAH	Respiratuar bronşiolite eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı
UİP	Olağan interstisyel pnömoni (Usual interstitial pneumonia)
VLDL-c	Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Türkiye’de yüksek öğrenim öğrencileri arasında sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan araştırmalar.....	3
TABLO 2: Türkiyede farklı toplum kesimlerinde sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan araştırmalar.....	4
TABLO 3: Türkiye’de sağlık personeli arasında sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan araştırmalar.....	5
TABLO 4: Sigara dumanındaki toksik ve karsinojen maddeler.....	7
TABLO 5: Sigara içenlerde nikotin bağımlılığının geliştiğini işaret eden başlıca belirtiler.....	12
TABLO 6: Fagerström tolerans anketi.....	29
TABLO 7: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi.....	30
TABLO 8: Bupropion SR kullanımının artmış konvülziyon riski nedeniyle kontrendike olduğu durumlar.....	36
TABLO 9: Kapalı kafa travması öyküsünün bupropion SR kullanımı için kontrendikasyon oluşturup oluşturmadığına yönelik sorular.....	37
TABLO 10: Hastaların demografik özellikleri, CO, solunum fonksiyon testleri, kilo özellikleri.....	43
TABLO 11: Zamana göre devamlı bırakma oranları.....	44
TABLO 12: Grupların haftalara göre CO düzeyleri.....	45
TABLO 13: Gruplarda eğitim durumlarına göre olguların dağılımı.....	47
TABLO 14: Eğitim durumlarına göre başarı durumları.....	47
TABLO 15: Olguların tedavi gruplarında ilaç kullanımına uyum durumları.....	48
TABLO 16: Başarılı olgularda 6.ayda ortalama kilo değişimi.....	50
TABLO 17: Gruplarda yoksunluk semptomlarının oranları.....	53
TABLO 18: Nikotin bant kullananlarda yan etki oranları.....	54
TABLO 19: Bupropion kullananlarda yan etki oranları.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Zamana göre bırakma oranları.....	45
ŞEKİL 2: Olguların gruplara göre FNBT skorları.....	46
ŞEKİL 3: Eğitim durumlarına göre başarılı olguların oranları.....	47
ŞEKİL 4: Olguların Beck depresyon skorlarına göre başarı durumları.....	49
ŞEKİL 5: Gruplara göre Beck depresyon skorunun dağılımı.....	50
ŞEKİL 6: Gruplarda FNBT skorlarına göre başarı durumları.....	51
ŞEKİL 7: Olgularda yoksunluk semptomlarının sıklığı.....	52
ŞEKİL 8: Nikotin bant kullananlarda yan etki oranları.....	54
ŞEKİL 9: Bupropion kullananlarda yan etki oranları.....	56

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.SİGARA EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.2. TÜTÜNÜN KİMYASAL YAPISI.....	5
2.2.1. TÜTÜNÜN KİMYASAL BİLEŞİMİ.....	5
2.2.2. NİKOTİNİN FARMAKOLOJİSİ	8
2.2.3.NİKOTİNİN ETKİ MEKANİZMASI VE NİKOTİNİK RESEPTÖRLER.....	9
2.2.4. NİKOTİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ.....	9
2.2.5. RESEPTÖR DESENSİTİZASYONU VE NİKOTİN TOLERANSI	11
2.2.6. NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE YOKSUNLUK SENDROMU.....	12
2.3. SİGARA VE ORGANLAR.....	13
2.3.1.SİGARANIN AC SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ.....	13
2.3.1.1. SİGARANIN SOLUNUM SİSTEMİ SAVUNMA MEKANİZMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	13
2.3.1.2. SİGARA VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI.....	14
2.3.1.3. SİGARA VE ASTİM.....	15
2.3.1.4. SİGARA VE AKCİĞER KANSERİ.....	16
2.3.1.5. SİGARA VE İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI.....	17
2.3.2. SİGARA VE NÖROLOJİK HASTALIKLAR.....	18
2.3.3. SİGARANIN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ	18
2.3.4. SİGARANIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ.....	20
2.3.5. SİGARA VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM.....	21
2.3.6. SİGARANIN BÖBREK HASTALIKLARI ÜZERİNE ETKİLERİ.....	22
2.3.7. SİGARANIN FERTİLİTE VE GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ.....	23
2.3.8. SİGARA VE HEMATOLOJİK HASTALIKLAR.....	24
2.4. SİGARA KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	57

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. EKLER.....	84

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde sigara dünya gündemindeki yerini korumaya devam etmektedir. Dünya üzerinde en yaygın önlenebilir mortalite sebebi olmasının karşın her 8 saniyede bir kişi sigaranın neden olduğu bir hastalıktan yaşamını kaybetmektedir.

Gelişmiş ülkelerde halkın kampanyalarla sigara konusunda giderek daha fazla bilinçlenmesi karşısında sigara üreticileri de faaliyet alanlarını giderek geliştirmekte olan ülkelere kaydırmaktadır. Sonuçta gelişmiş ülkelerde sigara tüketimi azalırken geliştirmekte olan ülkelere giderek artmaktadır. Bu durumda olan ülkemizde de sigara ile ilgili sağlık bilgilerinin önemi büyüktür. Pek çok insan tütün ve özellikle sigaranın tehlikelerinden habersizdir.

Bölgemizde sigaranın bırakılmasına imkan sağlamak amacı ile Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları bünyesinde açılan sigara bırakma polikliniğine sigarayı bırakmak isteyenler davet edildi. Sigarayı bırakmaya gönüllü bireylerde nikotini yerine koyma tedavilerinden biri olan nikotin bant ile sigara bıraktırmada faydalı bulunan bir antidepressan olan bupropion kullanımının etkilerinin araştırılması planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SİGARA EPİDEMİYOLOJİSİ

Her 10 saniyede 1 kişi tütün ürünlerinin sonuçlarına bağlı nedenlerden hayatını kaybetmektedir. 1990'ların başlarında yılda yaklaşık 3 milyon ölümün tütün ürünlerine bağlı olarak geliştiği ve mevcut eğilimlerin değişmeden devam etmesi durumunda 2020 yılında yaklaşık 10 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin %70'i gelişmekte olan ülkelerde olacaktır. Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre günümüzde 15 yaş üstü nüfusunun üçte biri, yaklaşık 1 milyar 100 milyon kişi sigara içmektedir. Bunların büyük kısmı gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta (800 milyon) ve büyük kısmını erkekler oluşturmaktadır (1).

Dünya sigara tüketiminde lider ülke Çin'dir. Sadece Çin'de %90'ını erkeklerin oluşturduğu 300 milyon kişi sigara kullanmaktadır (2).

Sigara ile ilgili mortalite ve morbidite açısından risk altındaki diğer bölgeler Orta ve Doğu Avrupa ülkeleridir. Bu ülkelerin birçoğunda erkeklerin %50'si, kadınların %30'u sigara içmektedir (3).

Gelişmiş diğer ülkelerdeki gibi Amerika Birleşik Devletleri'nde de sigara içme sıklığı son 30 yılda dramatik bir düşüş göstermektedir. 1965'de erişkinlerin %42.6'sının sigara içtiği bildirilmiştir. Bu dönemden sonra Amerika Birleşik Devletlerinde sigara tüketimi belirgin bir azalma sürecine girmiştir. 1995'te erişkinlerin %24.7'sinin sigara içtiği bildirilmiştir. 1999 yılında yapılan sağlık taraması sonuçlarına göre Amerika'da erişkinlerde sigara içme sıklığı %23.5 olarak bulunmuştur. Oran erkeklerde %25.7, kadınlarda ise %21.5'tir (4).

Dünyada erkeklerde sigara içme sıklığı %47 kadınlarda %24'tür. Gelişmekte olan ülkelerde ise sigara içme sıklığı erkeklerde %48, kadınlarda %7'dir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi arttıkça kadınlarda sigara içme sıklığı artış göstermektedir (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre her gün en az bir kez bir tütün ürününü içen kişiler günlük, düzenli içicidir. 1997 yılına ait verilere göre Türkiye'de yetişkin erkeklerin %51'i, kadınların ise %49'u günlük düzenli sigara içicisidir (6).

Türkiye'de yüksek öğrenim öğrencileri arasında sigara içme yaygınlığı ile ilgili araştırmalar Tablo 1'de verilmiştir. Bu çalışmalarda sigara içen erkeklerin yüzdesi %30.4-56.9 arasında, kadınlarda ise %12.2-41.1 arasında bulunmuştur.

Tablo 1: Türkiye’de yüksek öğretim öğrencileri arasında sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan araştırmalar

Araştırmacılar	Kişi sayısı	Sigara içenlerin yüzdesi	Sigara bırakanların yüzdesi	Sigara içen erkeklerin yüzdesi	Sigara içen kadınların yüzdesi	Sigara içmeye başlama yaşı (ort.)	Günlük sigara sayısı (ort.)
Ş.Bilir (7) (1983)	998	48,2	-	56,9	41,1	-	-
M.Aykut (8) (1985)	900	29,8	6,2	33,9	12,2	%52.8'i 17-19 yaş	-
K.Özdamar (9) (1988)	1733	40,1	-	48,1	29,1	E:17.8 K:18	E:14.1 K:9
A.Cimrin (10) (1988)	893	21,2	-	-	-	-	-
S.Çivi (11) (1990)	664	24,7	3,5	30,4	16,6	18,3	14
Ş.Bilir (12) (1990)	1000	34,8	-	41,5	29,1	-	-
T.Özdemir (13) (1991)	783	36	-	-	-	-	13,4
D.Keskinler (14) (1997)	2164	35,9	-	-	-	-	-
D.Evci (15) (1997)	535	26,5	9,4	-	-	17,5	17,4
S.Metintaş (16) (1997)	1474	42,5	2,1	47,4	35,2	-	-
Ü.Şahin (17) (1999)	786	-	-	-	-	16,9	15,8

Türkiye’de farklı toplum kesimlerinde sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan araştırmalar Tablo 2’ de verilmiştir.Bu araştırmalarda erkeklerde sigara içme yüzdeleri %46.5-62.4, kadınlarda sigara içme yüzdeleri ise %8.7-53.8 arasında tespit edilmiştir.

Tablo 2:Türkiye’de farklı toplum kesimlerinde sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalar:

	Kişi sayısı	Sigara içenlerin yüzdesi	Sigara bırakanların yüzdesi	Sigara içen erkeklerin yüzdesi	Sigara içen kadınların yüzdesi	Sigaraya başlama yaşı (ortalama)	Günlük içilen sigara sayısı
G.Ertem (18) (1986)	5866	30,9	13,1	53,1	8,7	-	-
C.Fidaner (19) (1986)	1986	52,7	-	50	33	-	-
A.Saltık (20) (1988-89)	318	49	-	62,4	33,8	-	-
H.Özkan (21) (1991)	1884	49,3	-	57,3	37,9	-	-
N.Bilir (22) (1996)	252	50,8	10,7	46,5	53,8	20,5	12,3
Y.Açık (23) (1997)	749	41,1	-	-	-	-	-

Türkiye’de sağlık personeli arasında sigara içme yaygınlığı ile ilgili çalışmalar Tablo 3’ te verilmiştir. Bu çalışmalarda sigara içenlerin yüzdesi %43.9-54.9 arasında değişmektedir. Çalışmalarda sigara içen erkeklerin yüzde dağılımları %49.4-76 arasında olup sigara içen kadınların oranları ise %31-45.6 arasında tespit edilmiştir.

Tablo 3:Türkiye'de sağlık personeli arasında sigara içme yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalar:

	Kişi sayısı	Sigara içenlerin yüzdesi	Sigara bırakanların yüzdesi	Sigara içen erkeklerin yüzdesi	Sigara içen kadınların yüzdesi	Sigaraya başlama yaşı (ortalama)	Günlük içilen sigara sayısı (ortalama)
R.E.Sezer (24) (1988)	253	-	-	54,9	39,5	-	E:8.8 K:4
E.İliçin (25) (1993)	725	54,9	10,2	62,3	45,6	-	-
C.Demircan (26) (1993)	1010	49,3	11,6	53,5	44,3	18,9	14,3
G.Can (27) (1996)	192	-	-	49,4	31	-	-
N.Bilir (22) (1996)	237	43,9	18,1	76	45,5	21	15,1
S.Öncel (28) (1997)	597	52,6	19,9	-	-	-	Hekim:15.1 Hemşire+ebe: 9.3

2.2. TÜTÜN VE SİGARANIN YAPISI

2. 2.1. TÜTÜNÜN KİMYASAL BİLEŞİMİ

Tütün yaprağının kimyasal bileşimi ana bileşenleri açısından diğer bitkilerin yapraklarından çok farklı değildir. Tütün yaprağında bulunan bazı sekonder bitki maddeleri onu diğer bitki yapraklarından ayırır. Her türlü bitkisel materyalde olduğu gibi tütünde de su ve kuru maddeler bulunmaktadır. Kuru madde de inorganik ve organik bileşikler olmak üzere 2 gruba ayrılır. Tütün yaprağında su oranı çeşidine, yaprağın bitkide bulunduğu yere ve kırılma zamanına göre değişir. Kuru tütün yaprağında su oranı bazik grup tütünlerde %10, asidik grup tütünlerde %10'un altındadır. Tütün yaprağında su oranı tütünün yanması , kokusu ve lezzetine etki eder. Kuru sigara dumanının nemli sigaralara göre boğazı daha tırmalayıcı olduğu ve kolay yandığı bilinmektedir. Rutubetli sigaralar kuru sigaralara nazaran daha hafif hissedilir. Bunda aynı miktar tütünü yakmak için nemli tütünlerde daha fazla hava emilmesi etkili olmaktadır (29).Tütün yaprağının kuru maddesinde %15-25 oranında inorganik madde bulunur. İnorganik maddelerin yanması sonucu oluşan kül oranı tütün tiplerine göre değişmektedir. İnorganik maddelerin tütünlerin

içilmesi sırasında tütünün tat ve koku özellikleri üzerine belirgin etkileri yoktur. Ancak tütünün yanma biçimi ve hızı üzerinde etkileri vardır. Tütünün yanmasında potasyum ve magnezyum olumlu yönde, klor ise olumsuz yönde etkileyen elementlerdir (30).

Tütünde primer alkaloid nikotindir. Nikotinden başka nornikotin, nikotein, nikotellin, nikotoin, izonikotin, nikotemin, nikotirin, anabasin ve myosmin gibi yan alkaloidleri bulunur. Toplam alkaloidlerin %90-95'i nikotindir. Tütünde nikotin miktarı genotipe, yetiştirme koşullarına, uygulanan tarımsal yöntemlere göre değişmektedir. Türk tipi tütünlerin nikotin oranları %0.40-%4.5 arasında değişmektedir (31).

Nikotinin %97 kadarı kök uçlarında sentezlenir, yapraklarda depolanır. Buna bağlı olarak nikotin miktarı kök gelişmesi ile yakından ilgilidir. Kurak şartlarda yetiştirilen tütünlerde kökler su bulmak amacı ile büyüme ve gelişmeye devam ettiklerinden nikotin oranları yüksek olur. Tütünde bulunan yan alkaloidlerin de fazla olması istenmez. Özellikle myosmin ve nornikotinin kanserojen oldukları üzerinde durulan konulardan biridir. Myosmin ayrıca sigaralarda içim sırasında kötü bir koku meydana getirmektedir. Tütün kurutulması sırasında en fazla değişim gösteren azotlu bileşikler proteinlerdir. Azotlu maddeler genellikle tütünlerde içim kalitesini olumsuz etkilemektedir. Yandığında pis bir koku vermektedir. Bu maddelerin tütünlerdeki miktarları arttıkça içim kalitesi de azalmaktadır (32).

Tütünün yanması ile distilasyon ve oksitlenme sonucu kompleks bir aerosol olan sigara dumanı ortaya çıkar. Tütün yandığında ana akım ve yan akım denilen iki duman akımı oluşur. Ana akım sigara dumanı içe çekildiğinde yanan sıcak sigara bölümünden ortaya çıkar; sigaranın ağız bölümünden dışarı çıkar. Ana akım 950°C'a kadar ulaşan sıcaklığa neden olur (33). Yan akım ise sigara kendiliğinden yanarken havaya yayılan dumandır. Yan akımın ürettiği ısı daha düşüktür. Bu ısı yaklaşık 350°C civarındadır (34). Yan akım dumanı pasif içicilikten sorumludur. Ana akım da gaz fazı (duman fazı) ve partikül fazı (tanecikli madde=katran fazı) olmak üzere iki kısma ayrılır. Su ve nikotinin sigaradan ayrılmasından sonra artakalan en önemli partiküller madde katrandır. Partiküller faz oluştuğundan sonra artakalan bileşikler gaz fazının oluşumundan sorumludur.

Tütün ve sigara dumanında radyoaktif bileşikler de bulunur. Bu radyoaktif maddeler kurşun (Pb) ve poloniumdur (Po). Bunlar da sigara dumanındaki karsinojeniteye katkıda bulunurlar (35).

Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal bileşen mevcuttur, işlenmemiş tütünde ise bu oran 2550 civarındadır (36). Tablo 4'te sigara dumanının partikül ve gaz fazındaki bazı toksik ve karsinojenik ajanlar gösterilmiştir.

Tablo 4. Sigara dumanındaki toksik ve karsinojen maddeler

	MİKTAR / SİGARA	SS*/MS*
GAZ FAZI		
Karbon dioksit	10-80 mg	8.1
Karbon monoksit	0.5-26 mg	2.5
Nitrojen oksit (NO _x)	16-600µg	4.7-5.8
Amonyak	10-130µg	44-73
Hidrojen Siyanid	280-550µg	0.17-0.37
Hidrazin	32µg	3
Formaldehid	20-90µg	51
Aseton	100-940µg	2.5-3.2
Akrolein	10-140µg	12
Asetonitril	60-160µg	10
Piridin	32µg	10
3-Vinilpiridin	23µg	28
N-Nitrozodimetilamin	4-180ng	10-830
N-Nitrozoetilmetilamin	1.0-40ng	5-12
N-Nitrozodietilamin	0.1-28ng	4-25
N-Nitrozoprolidin	0-110ng	3-76
PARTİKÜL FAZI		
Total	0.1-40mg	1.3-1.9
Nikotin	0.06-2.3mg	2.6-3.3
Toluen	108µg	5.6
Fenol	20-150µg	2.6
Katekol	40-280µg	0.7
Stigmasterol	53µg	0.8
Total fitosterol	130µg	0.8
Naftalen	2.8µg	16
1-Metilnaftalen	1.2µg	26
2-Metilnaftalen	1.0µg	29
Fenantren	2.0-80ng	2.1
Benzantren	10-70ng	2.7
Pirin	15-90ng	1.9-3.6
Benzoprin	8-40ng	2.7-3.4
Kinolin	1.7µg	11

Metilkinolin	6.7µg	11
Harman	1.1-3.1µg	0.7-2.7
Norharman	3.2-8.1µg	1.4-4.3
Anilin	100-1200ng	30
o- Toludin	32ng	19
1-Naftilamin	1.0-22ng	39
2-Naftilamin	4.3-27ng	39
4-Aminobifenil	2.4-4.6ng	31
N'-Nitrozonornikotin	0.2-3.7µg	1-5
4-metilnitrozamino-1-(3-piridil)-1-butanon	0.12-0.44µg	1-8
N'-Nitrozoanatabin	0.15-4.6µg	1-7
N-Nitrozodietanolamin	0-40ng	1.2

SS* Sidestream smoke (Yan akım) **MS*** Mainstream smoke (Ana akım)

2.2.2. NİKOTİNİN FARMAKOLOJİSİ

1-metill-2-(3-piridil) pirilodin yapısında olan ve tütün yapraklarında yaklaşık olarak %5 oranında bulunan nikotin alkaloid yapısında, renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Kullanılan tütünün türüne ve imalat teknolojisine göre değişmekle beraber bir sigaradaki nikotin miktarı 20 mg'a kadar çıkabilir. Sigaranın içilmesi sırasında nikotinin yanarak ayrışması sonucu büyük bir kısmı tahrip olur. Bu nedenle sigara içilmesi esnasında vücuda alınan nikotin miktarı 20 mg'ın çok altındadır ve ortalama olarak 1 mg kadardır. Ancak bu miktar içilen sigaranın cinsine, inhalasyon derinliğine ve inhalasyondan sonra nefes tutma süresine göre 0.05 mg ile 2 mg arasında değişme gösterebilir (37).

Nikotin molekül yapısının küçük ve lipofilikliğinin yüksek olması nedeni ile uygulandığı vücut yüzeylerinden oldukça hızlı bir şekilde absorpsiyona uğrar. Sigara şeklinde kullanılması sonrası absorpsiyon alanı çok geniş olan akciğerlerden süratle absorbe olarak dolaşıma geçer. Kuvvetli baz yapısında olduğu için ağız mukozasından absorpsiyonu intestinal sisteme göre oldukça sınırlıdır. Tütün yaprağının çiğnenmesi veya sakız şeklinde kullanılması durumunda nikotin daha yavaş absorbe edilir ve plazmadaki maksimum konsantrasyonuna daha geç ulaşılır (37).

Absorpsiyon sonucu dolaşıma giren nikotin hızlıca santral sinir sistemine geçer. Sigara dumanının inhale edilmesi sonrası absorbe edilen nikotinin yaklaşık %25'i 7 saniye gibi kısa bir sürede beyine ulaşır ve bu nedenle etkisi çok çabuk başlar.

Gerçekte nikotin intravenöz yoldan kullanılsa bile bu kadar kısa sürede beyine ulaşip etki gösteremez. Absorbe olan nikotinin yaklaşık %80-90 kadarı karaciğerde, az bir kısmı ise akciğer ve böbreklerde metabolize edilir. %10-20 kadarı ise böbreklerden değişmeden atılır. Nikotin karaciğerde CYP2A6 enzimi aracılığı ile major metaboliti olan kotinine dönüşür. Etkisi nikotine göre oldukça düşük olan kotinin böbreklerden eliminasyona uğrayarak vücudu terk eder. Kotininden başka %4 oranında meydana gelen N-oksit metaboliti de idrarla vücuttan elimine edilir. Nikotinin böbreklerden eliminasyon oranı idrar pH'ına bağlıdır. İdrarın bazikleşmesi nikotinin renal eliminasyonunu yavaşlatır. Uzun süreli sigara içenlerde nikotinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saat kadardır. Ana metaboliti olan kotinin ise çok daha yavaş bir şekilde vücuttan atılır ve yaklaşık 19 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (37).

2.2.3. NİKOTİNİN ETKİ MEKANİZMASI VE NİKOTİNİK RESEPTÖRLER

Nikotin etkilerini hedef hücreler üzerinde bulunan nikotik tipteki kolinerjik reseptörleri aktive etmek suretiyle meydana getirir.

Nikotik reseptörler periferde nöromusküler kavşak, otonom ganglionlar, adrenal medullanın kromafin hücreleri ve duyuşal sinir uçlarında, santral sinir sisteminde ise özellikle striatum, nucleus accumbens, substantia nigra pars compacta, ventral tegmental area ve değişik kortikal alanlarda yoğun bir şekilde dağılım gösterir. Santral sinir sisteminde presinaptik yerleşim gösteren bu reseptörlerin büyük bir kısmı kolinerjik, dopaminerjik ve glutamerjik sinir uçlarında bulunur. Nikotik reseptörlerin asetilkolin veya nikotin gibi agonistleri tarafından aktive edilmesi, reseptör kanalının açılmasına ve hücre içine özellikle sodyum ve bir miktar potasyum girişine imkan vererek depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon ise voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını açarak, hücre içine kalsiyum iyonlarının girişine izin verir. Sonuçta hücre içindeki serbest kalsiyum iyonlarının yükselmesi sinir uçlarından dopamin, noradrenalin, serotonin gibi nörotransmitter maddelerin saliverilmesini artırır. Nikotinin farmakolojik etkilerinden saliverilmesi artan bu ve benzeri nörokimyasal maddeler sorumludur(37).

2.2.4. NİKOTİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

Nikotin hem nöromusküler kavşakta ve hem de otonomik ganglionlarda eksitatör etkiye sahiptir. Küçük dozlardaki etki özellikle ganglionlarda belirgindir.

Doz arttırıldığında nöromusküler kavşak üzerine olan etkisi de belirginleşir ve postsinaptik membranda uzun süreli depolarizasyona ve sonuçta kaslarda güçsüzlük ve paralizi ile karakterize desensitizasyona neden olur.

Nikotin küçük dozlarda verildiğinde kalpteki parasempatik ganglionların aktive edilmesine bağlı olarak bradikardi ve hipotansiyon yapar. Ancak dozu arttırıldığında kalp atım sayısında artma ve hipertansiyona neden olur. Taşikardi ve hipertansiyonun gelişmesi;

1)Sempatik ganglionların uyarılması

2)Adrenal medullada kromafin hücrelerinin uyarılması sonucu katekolamin salıverilmesinin arttırılması

3)Aorta ve karotid arterler üzerindeki kemoreseptörlerin stimüle edilerek vazomotor merkezi aktivasyonu

4)Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin arttırılması gibi nikotine bağlı çeşitli etkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkar.

Nikotin aterosklerotik damarlarda daha belirgin olmak üzere koronerlerde vazokonstriksiyona neden olur. Benzer şekilde cilt damarlarını da daraltan nikotin çizgili kas damar yataklarında gevşetici etki gösterir.

Gastrointestinal sistemde parasempatik otonomik ganglionların nikotin tarafından aktive edilmesi mide asit salgılanmasının artmasına ve peristaltik hareketlerin hızlanmasına neden olur. Söz konusu bu etkiler sonucu nikotin ülsere karşı zemin hazırlar ve kronik diareye neden olabilir.

Nikotin lipid metabolizması ile ilgili metabolik etkilere de sahiptir. Sempatoadrenal sistemin nikotin tarafından uyarılması lipolizi aktive eder. Bunun sonucu olarak plazmada serbest yağ asiti, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-c), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-c) düzeyleri yükselir, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) ise düşer. Diğer taraftan nikotin yine sempatoadrenal sistem aktivasyonuna bağlı olarak bazal metabolizma hızını arttırır. Gerek bu etki ve gerekse iştahı azaltması nedeniyle nikotin kilo kaybına neden olur. Aksine sigaranın uzun süre içildikten sonra bırakılması iştahın artmasına ve sonuçta 6-12 ay boyunca devam eden kilo artışına neden olur.

Sigara içilmesi sonrası meydana gelen psikostimülan etki vücuda alınan nikotine bağlı olarak ortaya çıkar. Sigaranın yarattığı benzer etkiler nikotin sakızı veya diğer yollardan alınan nikotin ile de elde edilir.

Nikotinin pozitif pekiştirici veya keyif verici etkisi beyinde ventral tegmental alanı uyarak mezolimbik dopaminerjik nöronların nikotinik reseptörlerinin aktivasyonuna ve sonuçta dopamin salınmasını artırmasına bağlıdır. Bellekle ilgili fonksiyonlarda artma, iştah ve iritabilitede azalma, tremor, sigara ile vücuda alınan küçük miktarlardaki nikotinin neden olduğu diğer etkilerdir.

Nikotin gerek mide üzerine olan etkileri sonucu ve gerekse bulbusta kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek bulantı ve kusmaya neden olur. Arka hipofizden vazopressin ve ön hipofizden ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salgılanması nikotin tarafından artırılır. İnsülin ve kortizol salgılanması üzerine de benzer yönde etkilere sahiptir. Beyin sapı ve omurilikteki ağrı ile ilgili nöronal yolların stimüle edilmesi ve kısmen de sinir uçlarından opioid peptidlerin salınmasındaki artışın bir sonucu olarak nikotin az da olsa analjezik etkiye sahiptir (38).

2.2.5. RESEPTÖR DESENSİTİZASYONU VE NİKOTİN TOLERANSI

Agonist bir maddenin reseptörünü uzun süreli etkilemesi sonucu gelişen reseptör desensitizasyonu, agonist-reseptör etkileşmesi ile meydana gelen yanıtın azalmasına neden olan bir olaydır. Nikotinik reseptörlerin birbirlerine dönüşebilen 4 farklı konformasyonda bulunabileceği gösterilmiştir.

1) İstirahat durumu (resting): Agonist tarafından etkilenmenin söz konusu olmadığı bu durumda reseptör kanalı kapalıdır.

2) Aktif durum: Agonistin bağlanması reseptörü aktif duruma çevirir ve kanal açılır.

3) Desensitizasyon ara durumu (Intermediate state): Reseptör aktivasyonu sonrası 1 saniyeden daha kısa bir sürede meydana gelen durum

4) Desensitizasyon durumu: Uzun süre içinde gelişen durum (saniyelerden dakikalara kadar uzayabilir): Hızlı gelişen desensitizasyon ara durumunda reseptör kanalının iyon geçirgenliği aktif duruma göre yaklaşık 250 kez daha azdır. Yavaş gelişen desensitizasyon durumunda ise reseptör kanalı tamamen kapalıdır.

Genellikle reseptör desensitizasyonu sonucu (farmakodinamik veya hücresel) kısmen de enzim indüksiyonu sonucu (farmakokinetik) nikotinin etkilerinin bir kısmına karşı zamanla tolerans gelişebilir.

Diğer taraftan yapılan çalışmalar uyku sonrası sabah içilen ilk sigaranın psikostimulan etkisinin gün içinde içilen sigaralardan daha fazla olduğunu ortaya

koymuştur. Bu durum ilaca karşı gelişen akut farmakodinamik (veya hücresel) toleransla ve/veya ilk sigara öncesi kandaki nikotin miktarının minimum düzeylerde olması ve bunun sigara içilmesi sonrası yükselmesi ile açıklanabilir (38).

2.2.6. NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE YOKSUNLUK SENDROMU

Nikotinin uzun süre sigara veya diğer şekillerde alınması yalnızca psişik değil, aynı zamanda fiziksel bağımlılığa da yol açar. Nikotin; morfin, kokain ve amfetamin gibi güçlü bağımlılık yapan ilaçlarla karşılaştırıldığında keyif verici etkinliği (pekiştirici etkinlik) daha zayıf olan bir maddedir. Nikotin çok toksik bir madde olmakla birlikte akut olarak fazla sigara içme ölümlerine sonuçlanan intoksikasyona neden olmaz. Bu özellik sigara (veya nikotin) bağımlılığını esrar, morfin, kokain gibi diğer bağımlılık ayıran en önemli farklardan bir tanesidir. Ayrıca diğer bağımlılık türleri ile karşılaştırıldığında nikotin bağımlılarının çevreye verdikleri sosyal zarar daha düşük düzeydedir. Bununla birlikte sigara dumanı içindeki nikotin ve diğer yanma ürünlerinin gerek bağımlılarda ve gerekse de çevresindekilere kronik toksik etkilere neden olduğu unutulmamalıdır.

Her sigara içen mutlaka nikotin bağımlısı değildir. En az 1 ay süre ile sigara içilmesi ve aşağıda sıralanan belirtilerden en az bir veya birkaçına sahip olması kişide nikotin bağımlılığını gösterir (39).Tablo 5'te sigara içenlerde nikotin bağımlılığının geliştiğini işaret eden başlıca belirtiler gösterilmiştir.

Tablo 5: Sigara içenlerde nikotin bağımlılığının geliştiğini işaret eden başlıca belirtiler

-Günde 20-25 in üstünde sigara içilmesi
-Nikotin oranı yüksek olan sigaraların tercih edilmesi
-Sabah uykudan kalkıldığında mümkün olan en kısa sürede (kahvaltı öncesi veya sonrası) sigara içme gereksinimi duyulması
-Gece uykudan uyanıldığında sigara içme isteği duyulması
-Öğlene kadar olan zaman dilimi içinde daha fazla sigara içilmesi
-Sigara içilmeyen alanlardan mümkün olduğu kadar kaçınılması
-Sigaranın bırakılması konusundaki tavsiyelere şiddetle karşı çıkılması ve alınan bütün önlemlere rağmen içilen sigara miktarının azaltılmaması
-Kişinin kendisinde var olan ve bırakmadığı takdirde hastalık belirtilerinin artacağını

bildiği halde doktorunun bütün tavsiyelerine karşın sigara içmeye devam etmesi

-Sigarayı bırakma girişimleri esnasında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması

Nikotinin stimulan ve keyif verici etkileri dolayısı ile sigara kullanılması sonrası bağımlılık gelişmesi olayında beyinde özellikle mezolimbik ve mezokortikal bölgelerde dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesinin nikotin tarafından arttırılmasının rol oynadığı gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada nikotine bağımlılık geliştirilmiş ve böylece kendi kendine nikotin alması sağlanan deneklerin aldıkları nikotin miktarlarının D-1 tipindeki dopamin reseptörlerini bloke eden SCH23390 tarafından anlamlı ve doz bağımlı bir şekilde azaltıldığı gösterilmiştir. D-2 tipindeki dopamin reseptörlerini bloke eden antagonistlerin ise etkisi daha düşük bulunmuştur. Dopaminerjik sistem yanında endojen opioid maddelerin salıverilmesindeki artışın da bağımlılık gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (38).

2.3. SİGARA VE ORGANLAR

2.3.1. AKCİĞER HASTALIKLARI

2.3.1.1. Sigaranın solunum sisteminin savunma mekanizmaları üzerine etkileri

Sigara içimi ile hava yollarında pek çok histolojik değişiklik meydana gelir. Silia sayı ve frekansında azalma, mukus gland hiperplazisi ve goblet hücre sayısında artış olmaktadır (40). Yapılan çalışmalarda genç asemptomatik sigara içen kişilerde sigara içmeyenlere göre mukus klirens hızında azalma tespit edilmiştir (41,42). Sigara içimi ile ortaya çıkan siliaların sayı ve frekansında azalma, viskoelastisitesi ve volümü artmış mukus ile bozulan mukosilier klirens sonucunda iritan inhaler partiküllerden, mikroorganizmalardan bronş lümeninin temizlenmesi bozulmaktadır (43). Sigara içimine devam edilmesi ile epitelyal tabakada değişiklikler meydana gelmektedir. Hava yollarının yabancı ve toksik maddelerden temizlenmesini sağlayan psödostratifiye silli epitelde önce skuamöz metaplazi daha sonra karsinoma in situ hatta invaziv bronkojenik karsinomaya kadar varan yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin sıklık ve yaygınlığı günlük içilen sigara sayısına bağlıdır (44).

Sigara içenlerde enfeksiyon riskini arttıran faktörlerden biri de respiratuar floradaki değişikliklerdir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre solunum yolu patojeni

olan S.pnömonia ve H.influenza gibi mikroorganizmaların respiratuar epitele tutunmaları daha kuvvetli olmaktadır ve alt solunum yollarında bakteriel kolonizasyonun prevalansı sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha fazla olmaktadır (43).

Normal kişilerde bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının predominant hücresi alveoler makrofajlardır. Normal insanlardaki alveoler makrofajlar üzerine sigara içiminin pek çok önemli etkisi vardır. Sigara içen normal kişilerin ve sigara içen ve akciğer hastalığı olan kişilerin alveoler makrofaj sayısında 3-5 kat artış ve nötrofil sayısında hafif artış tespit edilmiştir. Sigara içenlerde alveoler makrofajlarda morfolojik değişiklikler de meydana gelmektedir. Alveoler makrofajların çapları artar, membran yüzeyinde değişiklikler meydana gelir ve karakteristik "smoker's inklüzyonlar" gelişir.

Sigara alveoler makrofajlarda sayı ve morfolojik değişim yanında metabolik ve fonksiyonel değişiklikler de meydana getirmektedir. Alveoler makrofajlarda lizozim enzim düzeyi azalır, glikoz utilizasyonu artar, artmış oksijen tüketimi fazla O₂ ve H₂O₂ açığa çıkmasına sebep olur, daha fazla kemotaktik migrasyon ve bozuk RNA ve protein sentezi ortaya çıkar. Sigara içenlerin alveoler makrofajlarının immun fonksiyonlarında da değişiklikler tespit edilmiştir. Bu değişiklikler antijene lenfoproliferatif cevapta azalma ve makrofaj migrasyon inhibisyon faktörüne cevapta azalmayı kapsamaktadır.

Sigara içenlerin alveoler makrofajlarının öldürme ve sindirme kabiliyetlerinin sigara içmeyenlerinkine göre azalmış olduğu gösterilmiştir (45).

BAL sıvısında sigara içenlerde total hücre sayısında artış olduğu görülmüştür. Fakat absolü T lenfosit sayısının değişmeden kaldığı ve T hücre fonksiyonunun değiştiği belirlenmiştir. Sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj sıvısında sigara içmeyenlere göre CD4/CD8 sayısında artış görülmüştür (46).

2.3.1.2.Sigara ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastalığın demografik dağılımı sigara kullanımının demografik dağılımı ile paralel seyreder. Günümüzde tüm dünyada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularının çoğunun nedeni sigaradır (%85'in üzerinde) ve olguların genellikle 20 paket yılın üzerinde sigara içme öyküleri vardır. KOAH mortalitesi ve morbiditesinde artışa neden olan ve bilinen en önemli ve engellenmesi ile hastalığın gelişmesinin engellenebileceği tek risk faktörü sigaradır. İçilen sigara

miktarı ve FEV₁'deki azalma hızı arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca sigara solunum semptomları prevalansını artırır ve bırakılması akciğer fonksiyonlarının azalma hızını yavaşlattığı gibi semptomları da azaltır. Sigara içen her 5 kişiden birinde KOAH gelişmesi beklenmektedir (47).

İnhale edilen dumanla mukosilier temizleme aktivitesi yavaşlar, alveollerin temizlenme süresi uzar, alveoler makrofajların sayısı artar, makrofaj fonksiyonları değişir, antikor sunumu ve antikor cevabı değişir. Büyük havayollarında müköz glandlarda hipertrofi ve hiperplazi, epitelial displazi, metaplazi ve neoplazi olur. Küçük havayollarında inflamasyon gelişir, kas dokusu artar, fibrozis, darlıklar ve goblet hücre sayısında artma olur. Alveollerde nötrofil ve makrofajların sayısı artar, amfizem gelişir (48). Sonuçta artan havayolu rezistansına bağlı hava akımı kısıtlanır ve hava yolu elastisitesi azalır. Havayolu direncinin artması lümen daralması ile ilgilidir ve sigara içenlerde artan sıklıkta epitel anormallikleri, inflamatuvar hücre infiltrasyonları, artan kas kitlesi ve fibrozis vardır. Sigara dumanı gibi iritanlar submukozal bezlerin ve goblet hücrelerinin sayıca ve boyutça artmasına neden olurlar. Sigara içen KOAH'lılarda havayolu inflamasyonunu oluşturan hücreler makrofaj ve nötrofillerden zengindir. Nötrofiller KOAH'ta en önemli inflamatuvar hücrelerdir.

Oksidanların akciğerin epitel ve endotel hücrelerinin membran ve hücre içi protein yapısında hasarlayıcı etkisi vardır. Sigaranın dumanında süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve nitrojen dioksit bulunur. Bu oksidanların hasarlayıcı etkileri KOAH progresyonunda rol oynar.

Sigara içimi FEV₁ düzeyindeki düşmede net bir belirleyicidir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde 25-35 yaştan sonra FEV₁ değeri yılda yaklaşık 25 ml azalmaktadır. İçenlerde ise bu azalma 100 ml veya daha fazladır. KOAH ta prognoz FEV₁ değeri %50'nin altında olanlarda kötüdür. Sigaranın bırakılması FEV₁'deki azalmayı yavaşlatır (48).

Tedavide sigaranın bırakılması en önemli yöntemdir. Sigara içmeye devam edenlerde sürekli oksijen tedavisi önerilmemektedir çünkü sigara varlığında oksijen tedavisinin polisitemiyi düzeltmediği gösterilmiştir (49).

2.3.1.3.Sigara ve astım

Prenatal dönemde annesi sigara içmiş çocuklarda astım ve hırıltı gelişme riski artmaktadır. Doğumdan sonra çocuğun sigara dumanına maruz kalmasının astım

ve atopi ile ilişkisini araştıran çok çalışma mevcuttur. Çocukluk ağında sigara dumanına maruz kalan kişiler erişkin yaşlarda daha yüksek olasılıkla sigaraya başlamaktadır. Hiç sigara içmemiş erişkinlere bakıldığında çocukluk çağında sigara dumanına maruz kalanlarda astım prevalansı (%7.6) kalmayanlara göre (%5.9) daha yüksek bulunmuştur (50). Doğumda kordon kanında IgE düzeyi yüksek tespit edilen çocuklarda bu durumun anne babanın sigara içimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

2.3.1.4. Sigara ve akciğer kanseri

Sigara dumanında bulunan oksidanlar hem serbest radikaller hem de radikal olmayan oksidanlardan oluşur. Bunlar sigara dumanının DNA, proteinler ve lipidler üzerine oluşturduğu biyolojik harabiyetten sorumludur. Sigara dumanının karsinogenik etkisi karsinogenlerin DNA'ya ulaşmasına bağlı DNA'da bozuk tekrarlanım ve mutasyonların oluşmasına bağlıdır. Sigara dumanındaki en etkili karsinogenler poliaromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, buharlaşan organik bileşikler (benzen, formaldehit) ve polonium-210 gibi radyoaktif elementlerdir. Poliaromatik bileşikler sitokrom p450 enzimleri ile aktif hale gelerek DNA hasarına yol açarlar. Nitrozaminler ise aktivasyona ihtiyaç göstermeyen direkt karsinogenlerdir (52).

Sigara içilirken sigaranın yanan u kısmında oluşan yaklaşık 800°C lik ısıda meydana gelen kimyasal reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkan karsinogenler inhale edildiğinde solunum yollarında temas ettikleri bölgelerde etkili olurlar. İnsanın genetik özellikleri bu karsinogenlerin etkilerine karşı verilen tepkileri belirlemektedir. Sigara içme süresi, günlük sigara içme miktarı, sigaranın ağızda kalma süresi, izmaritin uzunluğu gibi faktörler de kanser riskinde etkilidir.

Sigaraya bağlı akciğer kanserlerinin çoğunlukla skuamöz ve kk hücreli karsinom olduğu bilinmektedir. Ancak batı ülkelerinde adenokarsinom sıklığı giderek artmaktadır. Bu durumun sigara içme tarzındaki ve sigara filtrelerinin düzenlenmesindeki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ülkelerde tüketilen sigara tipleri sigara dumanının daha derinlere taşınmasına imkan vermekte ve adenokarsinom riskinin artmasına sebep olmaktadır.

Yapılan bir çalışmada 184 akciğer kanserli ve 162 sağlıklı denek alınmış, genotipik olarak glutasyon S-transferaz T1 eksikliğinin yoğun sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riskin 3 kat daha arttırdığını gösteren bulgular elde

edilmiştir. Sigara bırakıldıktan sonra kanser gelişme riski 5 yılda %50, 10 yılda %80 azalmaktadır (53,54).

2.3.1.5. Sigara ve interstisyel akciğer hastalıkları

Sigara ile ilişkisi en iyi tanımlanmış interstisyel akciğer hastalıkları deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), respiratuar bronşiolite eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı (RBIH), histiositozis ve idiyomatik pulmoner fibrozisdir (IPF) (55).

Respiratuar bronşiolite eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı: Bronşiolit; sigara içimi, enfeksiyonlar, ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları, transplant rejeksiyonu, aspirasyonlar ve çeşitli çevresel toksik maddelerin inhalasyonu sonucu gelişen küçük hava yolları inflamatuvar hastalığıdır (56). Respiratuar bronşiolit sigara içen kişilerde oldukça sık görülen ve bu nedenle sigara içenlerin bronşioliti olarak da tanımlanabilen belirgin semptom ve bulguların olmadığı ancak sigara içenlerin yaklaşık beşte birinde kliniğe yansımayan radyolojik değişikliklere yol açan bir hastalıktır. Sigara içenlerin bir kısmında bronşiolite klinik semptomlar veren interstisyel akciğer hastalığı eşlik etmekte ve bu tablo respiratuar bronşiolitin eşlik ettiği interstisyel akciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır (57). Tedavide kortikosteroid kullanımından fayda gören nadir olgular bildirilmiş olmakla birlikte sigaranın bırakılması hastalığın tedavisindeki en önemli basamaktır (57, 58).

Langerhans hücreli histiositozis: Sebebi bilinmeyen ancak sigarayla ilişkisi oldukça iyi tanımlanmış interstisyel akciğer hastalıklarından biridir. Sigaranın bırakılması hastalığın kötüye gidişini engelleyeceğinden sigara mutlaka bırakılmalıdır (59).

İdiomatik pulmoner fibrozis: Nedeni bilinmeyen interstisyel akciğer hastalıkları arasında en sık görülenlerden biridir. Genellikle 40-70 yaşları arasında görülür. İPF'li olgularda sigara içen veya içmiş olanların oranları %41-83 olarak bildirilmektedir (60).

Sigara ile ilişkilendirilen diğer bir interstisyel akciğer hastalığı akut eozinofilik pnömonidir. Sigaranın sarkoidoz insidansını azalttığı bildirilmiştir (61).

2.3.2. SİGARA VE NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Sigara içenler arasında içmeyenlere göre beyin damar hastalıkları riski intraserebral kanamalı hastalar için 2 kat, serebral infarktlı hastalar arasında 3 kat ve subaraknoid kanamalı hastalar arasında 4 kat daha fazla görülmektedir. Sigara

geçici iskemik ataklar için de risk faktörüdür. Günde içilen her 10 sigara için risk 1.5 kat artmaktadır. Sigara hem erkek hem de kadınlarda beyin damar hastalıkları için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (62). Sigarayı bırakan kişilerde hem iskemik beyin damar hastalığı hem de subaraknoid kanama riski azalmaktadır. Sigarayı bırakmayı takiben beyin damar hastalığı riskinde azalma genel olarak 2-4 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (63).

Sigara içiminin fibrinojen miktarını ve trombosit agregasyonunu arttırdığı, arteriel vazokonstriksiyon yolu ile serebral kan akımını azalttığı ve doğrudan endotelial bir toksin gibi ya da sempatik bir stimulan gibi hareket ederek uzun bir süre içerisinde aterom plakları oluşmasına ve ateroskleroza yol açarak iskemik beyin damar hastalığı oluşumuna sebep olduğu bildirilmektedir (64). Sigara içiciler daha yüksek hemoglobin düzeyi ve rölatif olarak polisitemi ile birlikte dirler. Hematokrit ve plazma vizkositesinin artması ile serebral kan akımında azalma görülmektedir. Polisitemili sigara içicilerde serebral tromboz görüldüğü rapor edilmektedir. Serebral perfüzyonda düzelme hastaların çoğunda sigarayı bıraktıktan sonraki ilk yıl içerisinde görülmektedir. Sigara içiminin bırakılması ile ateroskleroz gelişiminde de azalma ya da yavaşlama olacaktır. Her ne kadar uzun süreli sigara içicilerin sigara içmeyenlere göre kan basınçları daha düşük olmaya eğilimli olsa da sigara arteriel rüptüre yol açabilecek düzeyde kan basıncında ani yükselmelere yol açabilmektedir.

2.3.3. SİGARANIN ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Sigarada bulunan nikotin, kotinin ve tiosiyanat endokrin sistem üzerine etki eden başlıca maddelerdir. Diyabetik hastalarda sigara içimi hem makro hem de mikrovasküler hastalık insidansını arttırmaktadır (65). Diyabetik grupta sigara içiminin serum total ve VLDL-c seviyelerini arttırdığı ve HDL-c seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (66). Diyabetik olmayan kişilerde de nikotinin sempatoadrenal stimülasyon sonucu lipolizi ve serbest yağ asiti düzeylerini arttırdığı ve HDL₂ ve HDL₃ fraksiyonlarının seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle antiaterojenik özellik taşıyan HDL₂'nin azalması koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olarak görülmektedir (67).

Sigara içen diabetiklerin glisemi kontrolü bilinmeyen sebeplerle daha kötüdür (68). Tip I diabetiklerde sigara kullanımının idrar albumin atılımını ve nonproliferatif retinopati riskini arttırdığı bilinmektedir (69). Yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı

bireylerde sigara içenlerde idrar albumin atılımı daha yüksek bulunmuştur. Bu ekskresyonun içilen sigaranın sayısı ve sigaraya başlama süresi ile ilişkili olduğu da tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda hem tip I hem de tip II diabetlilerde sigara içiminin mikroalbuminüri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (70). Diyabetik nefropati saptanmış olanlarda sigara kullanımının son dönem böbrek yetmezliğine gidişte ve dializ başladıktan sonra yaşam süresinin kısalmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Nöropati riski sigara kullanımı ile hem tipti hem de tip II Diabetes Mellitusta artmaktadır (71).

Yapılan çalışmalar sigaranın tip 2 diabet gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur (72). Sigara glukoz konsantrasyonunu arttırmaktadır, insülin sensitivitesini bozabilmektedir, abdominal bölgede yağ depolanmasına yol açıp bel/kalça oranını artırarak glukoz toleransını etkileyebilmektedir (73).

Sigara içenlerde guatr insidansının içmeyenlere oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerde tiroidin ortalama hacmi 26 ml iken içmeyenlerde 15 ml olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sigara içenlerde serum tiroglobulin seviyeleri içmeyenlere göre yüksek, tiroid stimulan hormon ise düşük bulunmuştur (74).

Sigara içiminin başta Graves hastalığı olmak üzere tiroidin otoimmün hastalıklarının gelişimini arttırdığı bilinmektedir. Bunun dolaşımdaki katekolamin düzeyinin artışına bağlı olarak tiroid hormon salınımının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (75).

Yapılan çalışmalarda sigara içimine cevap olarak plazma ACTH seviyelerinin hemen, buna karşın plazma aldosteron ve kortizol seviyelerinin ise 20-30 dk sonra yükseldiği tespit edilmiştir. Sigara içimi esnasında ACTH'ın artışı aldosteron ve kortizol salınımını arttırmaktadır. Artan aldosteron seviyesi sodyum retansiyonuna yol açarak hipertansiyon gelişimini hızlandırabilir, kontrolünü zorlaştırabilir (76).

Sigaranın hipotalamusta nikotin aracılığıyla antidiüretik hormon (ADH) salınımını arttırdığı bilinmektedir. ADH ise kortikotropin salgılatıcı hormon aracılı ACTH salınımını arttırmaktadır. ADH su ve tuz tutulumundan sorumlu bir hormon olduğu için kronik nikotine maruz kalımın hipertansiyon sıklığını arttırabileceği düşünülmektedir (77).

Sigara içen premenapozal kadınlarda abdominal yağ depolanması artarken femoral yağ depolanmasının azaldığı gösterilmiştir. Sigara içiminin net sonucu ise

beden kitle indeksinin içmeyenlere göre daha düşük olmasıdır. Sigara içimi dolaşımdaki plazma leptin konsantrasyonunun direkt olarak arttırmaktadır. Bu da sigara içenlerin içmeyenlere göre daha düşük kilolu olmalarını açıklayabilmektedir. Sigara içimi plazma katekolamin düzeylerini nikotine bağlı olarak arttırmaktadır, katekolaminlerin iştah azaltıcı etkilerinin de kilo alımını engelleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir (78).

İspanya'da yapılan bir çalışmada sigara içen kadınlarda menapozun 5 yıl erken geliştiği tespit edilmiştir (79).

2.3.4. SİGARANIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Sigara içimi kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %17-30'undan sorumludur (80). Sigara içenlerde koroner arter hastalığı riski doza bağlıdır. 1-4 tane/gün sigara içmek bile riski önemli oranda artırır (81). Sigara içme paterni erkeklere benzer olan kadınlarda da koroner arter hastalığı morbidite ve mortalitesi benzer şekilde artmıştır. Diğer koroner risk faktörleri varlığı (hipertansiyon, hiperkolesterolemi) koroner arter hastalığı morbidite ve mortalitesine sinerjik etki yapmaktadır (82).

Framingham çalışmasında, 65 yaşından önce sigarayı bırakanlarda sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırılınca, rekürren ciddi koroner olaylarda %50 azalma tespit edilmiştir (83).

Sigara içimi koroner arter hastalığı ve ani ölüm patogenezine aterosklerozun başlatılması, koroner tromboz, koroner arter spazmı ve kardiak aritmilerin tetiklenmesi ve kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma gibi birçok mekanizmayla katılır. Aterosklerozun sigara içimiyle başlaması veya artması birçok mekanizmaya bağlanmıştır: direkt endotelial hasar, aterosklerotik lezyonlarda düz kasın artmış proliferasyonu, azalmış endotele bağlı koroner vazodilatasyon, HDL-c de azalma. Sigaraya bağlı endotelial hasar lipid peroksidasyonu ile oluşan oksidatif hasar ve serbest radikallerin oluşumu sonucu gelişebilir. Aterosklerotik lezyonların primer özelliği olan düz kas proliferasyonu plateletlerin arteriel endotele yapışmasının sigaraya bağlı olarak artması sonucu ortaya çıkar. Sigara içimi HDL-c miktarını azaltarak arteriel intimada lipid infiltrasyonuna sebep olur. Sigara içiminin aterosklerozdaki etkisine ek olarak sigara içimi koroner arter trombozunu trombositlerin endotele yapışmasını artırması ve platelet agregasyonunu artırarak sağlar. Fibrinojen düzeylerini

arttırarak, plazma vizkositesini arttırarak sağlayabilir. Arteriel duvarda kısa dönem sertleşmeye sebep olarak plak rüptürü riskini arttırıp akut iskemik olayı tetikleyebilir. Sigara içicilerde myokardial iskemiye arttıran diğer bir mekanizma da koroner arterde spazmdır. Sigara içiciler hiç içmeyenlere göre 20 kat daha fazla vazospastik angina riskine sahiptir (84).

Hem kronik hem de akut olarak sigara içiminin koronerlerde vazokonstrüktör etkisi vardır ve anjio sırasında tek bir sigaranın içilmesinin bile koroner arterde spazma sebep olduğu gösterilmiştir. Sigara içimi kardiyak aritmileri tetikleyerek ve myokarda oksijen taşınmasını azaltarak da koroner kalp hastalığı oluşturur. Nikotinin sempatik etkileri myokardın oksijen ihtiyacını arttırır, bunun yanında oksijen taşıma kapasitesindeki azalma da sigaranın içerdiği %3-6 karbonmonoksit sebebiyledir (85).

Sigaranın bırakılması koroner kalp hastalığı olasılığında düşmeye yol açar. Daha önce sigara içen bir kişinin bırakması durumunda bir yıl içinde hiç sigara içmemiş bir kişiye yaklaşacak kadar risk azalması olur (86).

2.3.5. SİGARA VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Sigara gastroözefageal reflü üzerinde olumsuz etki gösterir. Sigara tükrük salgısını azaltır. Sigara alt özefagus sfinkter basıncını azaltır. Sigara ayrıca nikotinin alt özefagus basıncını azaltıcı etkisi yoluyla da reflüyü ortaya çıkarabilir veya arttırır.

Sigara içimi peptik ülser için önemli bir risk faktörüdür. Klinik çalışmalar sigara içiminin hastalığın ortaya çıkmasını arttırdığı, ülser iyileştirmesini geciktirdiği, nükslerin ve komplikasyonlarının gelişimini arttırdığı göstermektedir. Sigara içenlerde hem duodenal hem de gastrik ülserin daha sık geliştiği gösterilmiştir (87).

Geniş bir kadın popülasyonunda yapılan bir çalışmada sigara içenler arasında Crohn hastalığı gelişme riskinin arttığı, ülseratif kolit gelişme riskinin ise azaldığı, bu riskin oral kontraseptif kullanımından bağımsız olduğu gösterilmiştir (88).

Yapılan çalışmalarda sigara ve alkol tüketiminin özefagus kanseri gelişiminde önemli predispozan faktörler olduğu gösterilmiştir. Tütün insanları etkileyen karsinogen nitrozaminlerin başlıca kaynaklarından biridir. Özefagus kanseri riski içilen sigara miktarı ile artmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara katran içeriği ile özefagus kanseri gelişme riski arasındaki ilişkinin akciğer kanserinden daha fazla

olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli alkol kullanımı da tütün kaynaklı maddelerin mutajenik etkilerini arttırmaktadır (89).

Prospektif çalışmalarda sigara içenlerde pankreatik kanserden ölüm oranlarının 1.6-3.1 oranlarına kadar arttırdığı görülmüştür. Günde 1 paketten daha fazla sigara içen erkekler 4 kat daha fazla pankreas kanseri riski altındadır. Sigara içiminin kesilmesinden ancak 15 yıl sonra risk sigara içiminden önceki durumuna dönebilir (90).

2.3.6. SİGARANIN BÖBREK HASTALIKLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sigara akut sempatikomimetik aktivasyona neden olarak kan basıncını ve kalp hızını yükseltir. Glomerüler filtrasyon hızını, filtrasyon fraksiyonunu ve renal kan akımını azaltarak renovasküler direnci anlamlı artırır.

Sigara böbreğin yapı ve fonksiyonunu etkileyerek renal disfonksiyonu başlatır. Renal damarlar dahil arteriel damarlarda yapısal lezyonlar tanımlanmıştır. Endotelin-1 konsantrasyonlarını artırır, nitrik oksitin aracılık ettiği vazodilatasyonu azaltır, prostasiklin tromboksan oranını değiştirir, karbonmonoksit aracılı hipoksi, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile oksidatif stres ve endotelial hücre hasarı yapar.

Sigara toksik kronik tubuler hasara yol açabilir. Kadmiyumun nefrotoksik etkileri iyi bilinmektedir. Kadmiyum birikimi tubulointerstisyel nefrit gelişimine ya da ilerlemesine yol açabilir. Sigara içenlerde böbrek dokusunda kadmiyum birikimi gösterilmiştir. Renal yetmezlik ve Diabetes Mellitus'ta kadmiyum birikimi şiddetlenebilir (91).

Sağlıklı genç erkeklerde asemptomatik mikrohematüri prevalansı ve sigara hikayesi arasında ilişki bulunmazken 50 yaşın üzerindeki sağlıklı erkeklerde eritrositüri prevalansı yüksektir ve tütün tüketimi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Sigara tip I diabetik hastalarda mikroalbuminüri riskini arttırmakta, mikroalbuminüriden proteinüriye ilerleme hızını ve sonuçta böbrek yetmezliği gelişimini hızlandırmaktadır (92).

Aktif sigara içen böbrek hastalarında myokard infarktüsü, renovasküler hipertansiyon, erken periferik tıkalıcı damar hastalığı ve renal pelvis kanseri gibi bazı hastalıklara yakalanma riski yüksektir ve bunların hepsi mortalite artışına neden olmaktadır. Ağır böbrek yetmezlikli hastalarda plazma nikotin düzeyleri çok yükselmiştir (93).

Kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında mortalitenin en önemli nedenidir. Diyaliz hastalarında koroner arter by pass cerrahisinin operatif, erken ve geç dönemdeki komplikasyonları değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım %32 iken sigara içmeyenlerde bu değer ortalama %83, içenlerde ise %0 olarak bildirilmektedir (94).

Sigara kan basıncını akut olarak 10 mmHg kadar yükseltir. Buna karşın kronik sigara kullanımı pressör cevabın azalması sebebiyle hipertansiyon insidansında artışa yol açmamaktadır. Hipertansif hastalar sekonder kardiyovasküler komplikasyon riskini ve böbrek yetmezliğine progresyonu arttırdığı için sigara kullanmaktan kaçınmalıdırlar.

2.3.7. SİGARANIN FERTİLİTE VE GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ

Üreme çağındaki kadınlarda sigara kullanım sıklığı yaklaşık %30'dur. 1997 yılında 15-44 yaş arasında gebe olmayan kadınların %31.8'inin sigara kullandığı bildirilmiştir. Gebelikte sigara kullanım oranları %15-30 arasında bildirilmektedir (95).

Sigara kullanımı endokrin sistemi yaygın olarak etkilemektedir ve buna bağlı menstrüel siklus düzensizlikleri yaşanır. Sigara kullanımı hipotalamo-hipofiz hormon sistemini baskılar, LH (luteinizan hormon) pikini engeller, prolaktin ve tiroksin salgılanmasını baskılar. Adrenal fonksiyonları da bozduğu gösterilmiştir.

Sigara dumanındaki maddelerden kadmiyum, kotinin ve benzopirenin insan gamet hücrelerine etkileri gösterilmiştir. Bir sigarada yaklaşık 1-2 mg kadmiyum vardır ve over, testis, epididim ve veziküloseminaliste sigaranın dozuna bağlı olarak birikir. Kotinin nükleus ve sitoplazmadaki proteinlere bağlanarak folikül matürasyonu ve oositin mayotik oluşumunu bozar. Polisiklik aromatik hidrokarbon grubundan olan benzopiren over hücrelerinde DNA hasarına yol açmaktadır (96).

Erkek germ hücreleri dış faktörlerden kadın germ hücrelerine göre daha fazla etkilenir. Kullanılan sigaranın dozuna bağlı olarak seminal plazmadaki kotinin değeri yükselir ve bu sperm kalitesini bozar. Sigara içen erkeklerde sperm sayısı ve motilite azalır ve infertilite ortaya çıkabilir.

Sigara günümüzde maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi olan ektopik gebelik riskini ve spontan düşük olasılığını 2 katına çıkarır. Gebelikte sigara kullanımı erken doğum riskini sigaranın dozuna bağlı olarak arttırır.

Gebelikte sigara kullanımının fetusta yarık damak-dudak riskini arttırdığı ortaya çıkarılmıştır. Sigara kullanımında spesifik anomali bildirilen diğer organ kalp olup patent ductus arteriosus ve truncus anomalileri daha yüksek bulunmuştur.

Nikotinin türevi olan kotinin sigara içen lohusaların bebeklerinin idrarlarında tespit edilmiştir ve düzeyi sigara içmeyenlerden 10 kez daha fazladır. Sigara içen lohusaların süt miktarı nikotinin prolaktin düzeyini baskılaması sonucu içmeyenlere göre %19 azalır ve yeni doğanlar daha az kilo alırlar.

Çalışmalarda sigara içenlerde ortalama menopoza yaşının 1-2 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir. 1572 menopozdaki kadında sigara içenlerde %30 oranında premenopozal sorunlar yaşandığı, sigara içenlerdeki prematür menopoza riskinin %63 fazla olduğu bildirilmiştir (97).

2.3.8.SİGARA VE HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Sigara peptik ülser gelişimi açısından da önemli bir risk faktörü olduğundan bu hastalarda kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilir.

Sigara kullananlarda nötrofil sayısı sigara dumanına maruz kalma ile orantılı olarak artış gösterir. Günde 2 paket sigara içenlerdeki nötrofil sayısı normalin yaklaşık 2 katına çıkmaktadır.

Sigara içenlerde sigaranın bırakılmasından 2 hafta sonra artmış hemoglobin konsantrasyonunun, hematokritin, eritrosit sayısının, lökosit sayısının, lenfosit ve trombosit sayılarının normale döndüğü bildirilmektedir.

Sigara içilmesi ile lösemi oluşumu arasında bir ilişki belirlenmiştir. Bu kısmen sigaradaki benzene maruz kalmakla ilgili olabilir. Ayrıca sigara dumanı ürethan ve nitrozaminler gibi potansiyel olarak lösemiye neden olan kimyasal maddeleri ve radyoaktif bileşikler de içerir. Yirmi yılı aşkın süre günde 1 paketten fazla sigara içen erkeklerde akut myeloblastik lösemi gelişme riski 2-3 kat artmaktadır (98).

2.4. TÜTÜN KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ

Günümüzde tütün kullanımı ve bağımlılığının tedavisinde etkili yöntemler geliştirilmiştir. Bırakmayı isteyen hasta için birinci basamak tedavi ortamında 5A yaklaşımı önerilmektedir;

1. Sor (Ask): Hastaya her muayenede tütün kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır.
2. Öneri getir (Advise): Tütünü bırakması önerilmelidir.

3. Değerlendirme (Assess): Bir bırakma denemesi yapmaya ne ölçüde istekli olduğu değerlendirilmelidir.

4. Yardım et (Assist): Bırakma denemesi yapmak isteyenlere yardım edilmelidir.

5. Düzenleme (Arrange): Nüksü önlemek için takip görüşmeleri planlanmalıdır.

Bırakma girişimde bulunan her hastaya hekim hem danışmanlık yapmalı hem de farmakoterapi vermelidir.

Bırakmayı denemek istemeyen hastalar için: Bu grup hastaya hekim bırakma motivasyonunu arttırmak üzere 5R planını uygulamalıdır;

1. Uygunluk (Relevance): Hastaya tütünü bırakmanın neden uygun olacağı anlatılmalıdır.

2. Riskler (Risks): Tütün kullanmanın olası olumsuz sonuçları anlatılmalıdır.

3. Ödüller (Rewards): Tütün kullanımının kesilmesinin yararları hastaya açıklanmalıdır.

4. Engeller (Roadblocks): Sigarayı bırakmaya yönelik engeller yada sorunlar belirlenmelidir.

5. Yineleme (Repetition): Hastanın klinik ortama her gelişinde motive edici girişim yinelenmelidir (99).

KENDİ KENDİNE BIRAKMA:

Bunların başında bırakmaya yardımcı olacak kitaplar, filtreler, teyp kasetleri, dumansız sigaralar, video ve bilgisayar programları gelir. Bu konuda hazırlanmış broşürler sayesinde kişi kendini test etme, sigara içimini başlatan faktörleri tanımlama, kiloyu kontrol etme, nefes alma ve gevşeme egzersizlerini öğrenir.

Dumansız sigaralar bırakmaya yardımcı olarak kullanılan yöntemlerden biridir, bunlar ağızda tütün tadı oluşturan, mentol içeren kapsüllerden oluşmuş plastik sigaralardır.

Diğer kendi kendine yardım yöntemleri, mektupla bırakma, telefon görüşmeleri, telefon mesajları, özel telefon hatları, video bantları ve bilgisayar yöntemleridir.

Genellikle konferanslar, grup etkinlikleri, kişinin günlük alışkanlıklarını tanımasına yönelik egzersizler, sigaranın azaltılarak bırakma gününe karar verilmesine yönelik programlar, aşırı sigara içme isteği ile baş etme yöntemleri, sigaraya tekrar başlanmasını önlemeye yönelik öneriler, stres tedavisinin pratiklerinin yapılması gibi konular grup tedavisini içermektedir. Ayrıca fiziksel sağlık, kahve ve alkol kısıtlanması, egzersiz ve dengeli beslenme, sıcak ve soğuk duşlar, derin nefes alma ve bir arkadaşlık sistemi önerilmektedir. Bazı kişilerde

bireysel yaklaşım ve eğitime göre grup tedavisi daha başarılı olmaktadır. Bu durum genellikle grup üyelerinin ortak bir düşmana karşı işbirliği ile destek içinde olmaları ve amaçlarının ortak oluşuna bağlanmaktadır. Grup tedavileri haftalık ve aylık program içinde 30-40 dakikalık toplantılar şeklindedir (99).

DAVRANIŞÇI YÖNTEMLER

Davranışçı modifikasyon tedavileri birbirinden ayrı iki yaklaşımı içerirler. Birincisi nefret tedavisini içeren cezalandırma yöntemlerini kullanırken diğeri ise pozitif olarak kuvvetlendirmeyi tercih eder ki bu yöntem kendi kendini yönetme prosedürlerini içerir. Kendi kendini yönetme prosedürleri; uyarının kontrolü, desensitizasyon, gevşeme, kısıtlanmış çevresel uyaran terapisi yöntemleri içerir, bu yöntemler düşük başarı oranlarına sahiptir.

Sigaraya karşı olumsuz tepki geliştirmeye yönelik teknikler (ters güdülenme): Bu grupta elektriksel şok, desensitizasyon eğitimi, nefes tutma, sigara dumanına aşırı maruz kalma, hızlı sigara içme yöntemleri bulunur. Elektrik şoku ile cezalandırma stimulusu sağlanarak yapılan bıraktırma yöntemlerinin başarısı sınırlıdır. Elektriksel uyarının sadece laboratuvar ortamında verilmesi nedeni ile kişinin doğal ortam-deneysel ortam farkını kısa sürede öğreneceği ve bu eşleştirmenin etkisiz olacağı öne sürülmektedir (99).

Alınan sigara miktarının önemli düzeyde arttırılması : Belirli bir süre için örneğin bir haftalık bir süre için gündelik sigara tüketiminin iki yada üç misli arttırılması şeklinde uygulanabileceği gibi hızlı sigara içme tekniği de kullanılabilir. Hızlı sigara içme tekniğinde kişinin her altı saniyede bir sigarayı içine çekmesi ve bulantı kusma gelişinceye kadar sigara içmesi gerekmektedir. Bu yöntemin kardiyopulmoner sisteme ait riskler oluşturabileceğine dair endişeler vardır.

Kendi kendini yönetme: Bir yönetici veya terapistin yönetiminde kişinin kendi kendine sigarayı bırakmasıdır ve bazı ters güdülenme yöntemlerini de içerir.

Kendi kendini izleme yöntemleri: Bir çok sigara bıraktırma programında katılımcıdan içtiği sigara sayısı, tedavinin seyri ve sonuçları ile ilgili notlar tutması istenir. Bu yöntem, bırakmaya hazırlık dönemindeki, kişinin kendi içme davranışını kayıt ederek koşullu ve ayırıcı uyarıların tanınması ve kuvvetlerinin belirlenmesini sağlar. Kendini izleme tekniğinde katılımcıdan, bir günde içtiği sigara sayısı, içtiği yer, saat, aktivite, duygu durumu ve neden sigara içtiğini kayıt eder. Günlük değerlendirilirken kişinin sigara içmeye eğilimli olduğu durumlar

incelenir ve bu durumlarda kişinin kendini kontrol edebilmesini sağlayan yöntemler hakkında bilgi verilir.

Ani bırakma veya azaltarak bırakma: Kullanılmakta olan sigara markası değiştirilerek nikotin içeriği daha düşük olduğu bilinen bir sigara markasına geçilmesi veya içilen sigara sayısının azaltılması, günlük nikotin alımını düşürmeye yönelik yöntemlerdir. Bu yöntem davranışçı yöntemlerle kombine edildiğinde başarı oranı artmaktadır.

Sigaranın aniden bırakılması ise kişinin nikotin yoksunluk bulgularını yoğun olarak hissettiği oldukça zor bir dönem yaşamasına neden olmaktadır ancak bu bulgular 2-3 haftada şiddetini kaybetmektedir.

Multikomponentli davranışçı programlar: Bu programlarda birkaç prosedür birleşir. Motivasyonu arttırmaya, alışkanlığı bırakmaya veya sigaradan uzak durmaya sevk eder. Kombine edilen yöntemlerin hemen hepsi kendi kendini kontrole dayalı yöntemlerdir.

DOKTOR TAVSİYESİ VE ÖNERİLERİ

Doktor önerileri pek çok kişiyi bırakma konusunda yönlendirir. Özellikle gebeler, kalp ve akciğer hastalığına sahip olanların sigarayı bırakmalarında doktorların telkin ve öğütleri önemli rol oynar. Doktor kadar hemşire, dişiçi, eczacı ve solunum terapistinin tavsiyeleri de önemlidir. Hasta ile kurulan bağlantıların sayısı ve içeriği artırıldığında bırakma oranlarının arttığı gözlenmiştir. Doktorların hastalarına rutin olarak sigara içmeleri ile ilgili sorular sorması ve güçlü tavsiyelerde bulunması, hastaların sigara içme oranlarını azaltabilir.

Yapılan çalışmalarda basit hekim tavsiyeleriyle bırakma oranlarının ortalama %5 (%3-13), daha yoğun destek tedavisinin uygulandığı gruplarda ise bırakma oranları ortalama %29 (%13-40) olarak bulunmuştur (100).

HİPNOZ

Hipnoz özellikle diğer sigara bıraktırma yöntemlerinin başarılı olamadığı ancak yoğun ilgi ve dikkate ihtiyacı olan olgularda tercih edilen bir yöntemdir.

AKUPUNKTUR

Tıbbın bir çok dalında olduğu gibi sigarayı bıraktırma tedavisinde de akupunktur popülerite kazanmıştır. Fakat etkisinin süresi tartışmalıdır. Sigarayı bıraktırmak için kullanılan iki akupunktur yöntemi olup bunlar nazopunktur ve aurikulopunkturdur. Sigara bıraktırmada elektroakupunktur ve lazer de kullanılmaktadır. Lazer problemleri kulağa, bileğe ve buruna uygulanabilir.

Bir sigara bıraktırma tedavisi olarak akupunkturun bilimsel değerlendirmesi tamamlanamamıştır. Gillams ve arkadaşları vücudun herhangi bir yerine yerleştirilen akupunkturun vücutta endorfin salıverilmesine neden olarak yoksunluk semptomlarını azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir (101). Fuller ise akupunkturun sadece yoksunluk semptomlarını azaltacağı ve eğer kişinin motivasyonu iyi değilse relaplara neden olacağını ileri sürmüştür (102).

Akupunktur ile bırakma oranları 1 yıllık takipte %8-40 oranında bildirilmiştir ,13 çalışmada 6 aylık takip boyunca ortalama bırakma oranı %25 olarak bulunmuştur (103).

TOPLUMSAL VE KİTLE İLETİŞİM PROGRAMLARI

Bıraktırma programları genellikle sigaranın riskleri hakkında bilgi, bırakmanın yararları, nikotin bağımlılığından kurtulma üzerine eğitim ve sigarasız yaşamın nasıl devam ettirileceğine ait bilgileri içerir. Kitle iletişim ve toplu programların yürüttüğü ulusal sigara karşıtı kampanyalar, sigara içme karşıtı kurallar, sigara fiyatlarındaki artış, ünlü kişilerin sigaraya bağlı hastalıklardan ölmeleri, sigaranın sağlığa zararlarını anlatan yayınlar ile güçlü kişisel eğitim programları kombine edilirse başarı şansı çok artar.

TIBBİ TEDAVİ

Grenhoff ve Swensson tarafından nikotinin santral sinir sisteminde locus ceruleus ve mesolimbik dopaminerjik sisteme etki ettiği gösterilmiştir (104):

Locus Ceruleus: Locus ceruleus psikosomatik reaksiyonlar, stres reaksiyonları ile uyanıklık ve dikkatin düzenlenmesinde asıl rol oynar. Nikotin alımı ile bu bölgenin aktivitesi artar. Locus ceruleus uyarıldığında kişinin dikkat ve uyanıklık durumunda artış olur, stres ise azalır. Bu durum; yeni, stresli veya alışılmamış durumlar karşısında, sigara içiminin kişide rahatlatmaya neden olmasını açıklayabilir.

Mezolimbik Dopaminerjik Sistem: Locus ceruleus beynin kognitif merkezi iken mezolimbik dopaminerjik sistem, beynin memnuniyet (haz alma) merkezidir. Bu merkez ödüllendirme mekanizmaları ile motivasyonel davranışlardan sorumludur. İlaçlar ile bu merkezin uyarılması, ilacın yeniden alımı için isteği artırır ve böylece ilaç bağımlılığı oluşur.

İlginç olarak kokain ve eroin gibi diğer ilaç bağımlılığı durumlarında sadece mezolimbik dopaminerjik sistem uyarılırken, nikotin hem dopaminerjik sisteme hem de locus ceruleus'a etki etmektedir. Böylece sigara içimi ile çift etki elde edilmektedir: Locus ceruleus'un uyarılması ile entellektüel fonksiyonlar artarken

dopaminergic sistemin uyarılması ile de memnuniyetin elde edilmesidir. Bu nedenle sigarayı bırakmanın eroini bırakmaktan zor olması hayret verici değildir.

Günümüzde kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleri; 2 gruptur;

1. Nikotin replasman yöntemleri
2. Diğer yöntemler

NİKOTİN REPLASMAN YÖNTEMLERİ

Günlük içilen sigara sayısı her zaman nikotin bağımlılığının derecesi ile korele değildir. Nikotin bağımlılığının ciddiyetinin belirlenmesi, sigara bıraktırma programlarındaki major komponenttir. Nikotin bağımlılığının derecesini belirlemede; Fagerström Tolerans Anketi (FTA) veya Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) ile serum kotinin düzeyi kullanılır (105, 106).

Yüksek nikotinin bağımlılığının standart kriterleri şunlardır (107):

1. FTA skoru ≥ 7 puan veya
2. FNBT skoru ≥ 6 puan ve
3. Serum kotinin düzeyi ≥ 250 mg
4. İlk sigaranın uyandıktan sonraki ilk 30 dakika içinde içilmesi.

Tablo 6'da fagerstrom Tolerans anketi görülmektedir.

Tablo 6:Fagerstrom tolerans anketi

	0	1	2
İlk sigaranızı sabah kalktıktan ne kadar sonra içersiniz?	30 dk. Sonra	30 dk içinde	
Yasak olan yerlerde sigara içer misiniz?	Hayır	Evet	
Hangi sigara sizin için daha zevkli ve tatmin edicidir?	Diğerleri	Sabah ilk sigara	
Günde kaç sigara içiyorsunuz?	15 tane veya daha az	16-25 tane arası	26 tane veya daha fazla
Sabah günün diğer yarısından daha fazla mı sigara içersiniz?	Hayır	Evet	
Çok hasta olduğunuzda sigara içer misiniz?	Hayır	Evet	
İçtiğiniz sigaranın nikotin içeriği nedir?	0.6 mg veya daha az	0.61-1 mg arası	1 mg'ın üzeri
Sigara dumanını içinize çeker misiniz?	Asla	Bazen	Daima

Tablo 7'de Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) görülmektedir.

Tablo 7: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

	0	1	2	3
İlk sigaranızı sabah kalktıktan ne kadar sonra içersiniz?	Bir saatten sonra	31-60 dk içinde	6-30 dk içinde	İlk 5 dk içinde
Yasak olan yerlerde sigara içermisiniz?	Hayır	Evet		
Hangi sigara sizin için daha zevkli ve tatmin edicidir?	Diğerleri	Sabah ilk sigara		
Günde kaç sigara içiyorsunuz?	10 tane veya daha az	11-20 tane arası	21-30 tane arası	31 ve üzeri
Sabah günün diğer yarısından daha fazla mı sigara içersiniz?	Hayır	Evet		
Çok hasta olduğunuzda sigara içermisiniz?	Hayır	Evet		

NİKOTİN REPLASMAN ÜRÜNLERİ

Nikotin replasman tedavisi (NRT); yüksek veya orta dereceden nikotin bağımlılığı durumunda, günde 15'in üzerinde sigara kullananlarda veya hafif derecede bağımlılığı olmasına rağmen diğer sigara bıraktırma yöntemlerinden fayda görmemişlerde uygulanabilir. NRT ile vücuda verilen nikotin dozu sigara içimi ile alınan dozdan çok daha düşüktür. Bir sigara içiminden 19 dk sonra ulaşılan plazma nikotin düzeyi 20-50 µg/L arasında, ortalama ise 35 µg/L'dir. Oysa NRT'si için kullanılan nikotin sakızı ve nazal spreylerle nikotin plazma seviyesi 6-8 µg/L, transdermal formlarda ise 12 µg/L düzeylerinde pik yapmaktadır.

NRT amacı ile kullanılan ilaçlar genellikle 2-6 haftalık aralıklarla azaltılarak kesilir, bu azaltma sırasında nikotin yoksunluk semptomlarının da azalıyor olması önemlidir. Ancak bazı hastalarda özellikle de nikotin sakızı kullanan hastalarda nikotin ürünlerini kullanma alışkanlığı devam etmektedir. NRT ile bir yıl sigarayı

bırakmış kalma oranı %15-25 arasında değişmektedir. 17703 olguyu içeren NRT'nin çeşitli formlarının kullanıldığı 53 çalışmanın meta-analizinde NRT'nin uzun dönemde sigarayı bırakmış kalma oranını iki kat arttırdığı saptanmıştır (108).

Nikotin replasman tedavisinde günümüzde kullanılan nikotin formları, sakız, nazal sprey, oral inhaler ve transdermal bant olmakla beraber hiç biri sigara dumanının inhalasyonu kadar hızlı olarak nikotini kana ulaştıramaz. Nikotinin transdermal formları genellikle 16-24 saat süren sabit bir kan düzeyi sağlarken diğer formların etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Kan nikotin seviyeleri nazal sprey alımından 5-10 dk, nikotin sakız çiğnenmesinden ve inhalasyonundan 20 dk sonra, bant yapıştırılmasından ise 2-4 saat sonra pik değere ulaşır.

NİKOTİN SAKIZI

Piyasaya ilk çıkarılan nikotin replasman ürünüdür. 2 ve 4 mg'lık dozları bulunur. Sabit düzeyde kan nikotin düzeyi sağlayan nikotin bantlardan farklı olarak, sakızlar venöz kanda akut olarak orta dereceli bir yükselmeye neden olurlar, ancak arteriyel kanda bu yükselme olmaz. Yine de acil sigara içme durumlarını yenmede faydalıdır. Tek başına sakızlar yoksunluk bulgularını giderebilir ancak sigaraya ciddi ve acil ihtiyaç duyanlarda nikotin yamalara ilave olarak kullanımı daha efektif görünmektedir. Günde 25 tane veya daha fazla sigara içenlerde 4mg'lık doz önerilirken 25'in altında sigara içenlerde 2 mg'lık doz önerilmektedir (109). Sakız çiğnendikçe bir yandan nikotin serbestleşmekte bir yandan da nikotinin ağızdan emilimini hızlandıracak şekilde ağız içi pH yükselmektedir. Emilimin iyi olması için ağız içi pH ve çiğneme tekniği önemlidir. Alkali ortamlarda nikotinin emilimi daha iyi olduğu için sakızlara bikarbonat eklenmiştir. Nikotin sakız tedavisini kullanan kişi, sigara içme isteği ortaya çıktığı zaman, nikotin tadını hissedene kadar sakızı 5-10 kez çiğneyip bir kaç dakika yanak mukozasında bekletmelidir. Bir sakız yaklaşık 30 dakika çiğnenmelidir. Etkinliği içerdiği nikotin kadar ağız alışkanlığını gidermesinden de kaynaklanmalıdır. Günlük maksimal doz 60 mg'dır. Her 2 saatte bir tane sakız alınmalıdır. Bu düzenli alıma ilave olarak yoksunluk huzursuzluğunu ortadan kaldırmak için de gerektiğince alınabilir. 2 mg'lık sakız , sigara kullanımı ile oluşan kan nikotin düzeyinin üçte birini sağlar, 4 mg'lık sakızlar ise üçte ikisini sağlar. Bir çok kullanıcı ağızda bıraktığı kötü tattan dolayı şikayetçidir. Bulantı, kusma, hazımsızlık ve hıçkırık görülebilir. Ağız içi patolojisi olanlarda, takma diş kullananlarda önerilmemektedir (109).

NIKOTİN İNHALER

Sigara içimi için güçlü istek duyulduğunda kullanılabilmesi ve el, ağız, boğaz stimülasyonu sağlaması avantajları olup diğer nikotin formlarına kıyasla daha az nikotin salınımına neden olur. Nikotinin tamamı orofaringeal müköz membranlardan emilir. Her inhaler 10 mg nikotin içermektedir ve her kullanımda 4 mg'lık nikotin salınmaktadır. İnhalasyondan 15 dakika sonra pik plazma düzeyine ulaşılmaktadır. Klinik kullanım ile 6-8 ng/ml kan nikotin düzeyi sağlanmaktadır. Düşük düzeyde nikotin bağımlılığı olanlarda veya nikotin bantlara ilave olarak kullanılabilir. Günde en az dört en fazla ise yirmi inhaler kullanılması önerilmektedir. Önerilen tedavi süresi 3 aydır. Nikotinin inhalerlerin yan etkileri; ağız ve boğazda irritasyon ile öksürük, tatma bozukluğudur (109).

NIKOTİN NAZAL SPREY

Vücuda nikotinin en hızlı alınış şeklidir ve bu nedenle farmakokinetik profili sigaraya benzer. Her püskürtmede 0.5 mg nikotin verir. Her iki burun deliğine bir kez püskürtülerek, 1 mg'lık nikotin uygulanmış olur. Tek seferde 1 mg nikotin alımını takiben 4-15 dakika içerisinde plazma nikotin seviyesi ortalama 2-12 ng/ml'ye ulaşır.

Yüksek nikotin bağımlılığı olan olgularda kullanımı uygun görülmektedir. Önerilen doz 10-40 puf/gündür. Tedavi süresi 3-12 ay arasında değişmektedir. Tek başına kullanılabilirdiği gibi bantlar da kombine kullanılabilir.

Nikotin nazal sprey ile plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı iki çalışmada bir yıl bırakmış kalma oranı nikotin nazal sprey için %26 (plasebonun %10) ve %27 (plasebonun %15) olarak bulunmuştur (110,111). Diğer bir çalışmada ise nazal sprey ve nikotin bant kombine olarak kullanılmış ve bunların kombine edilmeleri tek başına kullanıma kıyasla daha etkin bulunmuştur. Bu çalışmada altıncı ayda bant ile sprey kullananlarda bırakma oranı %31 iken tek başına bant kullananlarda ise %16 olarak bulunmuştur (112).

Yan etkisi, nazal irritasyona bağlı olarak gelişmektedir. Buna bağlı olarak nazal sekresyonlarda artış, mukozada konjesyon, gözlerde yaşarma, öksürük ve aksırık görülebilir. Ancak bu semptomların bir çoğu birkaç günlük kullanımdan sonra azalmaktadır.

NIKOTİN TRANSDERMAL BANT

Sabit kan nikotin düzeyi sağlaması ve hastalar tarafından daha sorunsuz kullanılması belli başlı avantajlarıdır. 24 saat süre ile nikotin salan formlar olduğu

gibi uyku dönemi dışında 16 saat nikotin salan formları da vardır. 24 saat süre ile nikotin sağlayan bantların 21, 14, 7 mg'lık formları vardır. 16 saat süre ile nikotin sağlayan bantların ise 15, 10, 5 mg'lık formları vardır. Kan nikotin düzeyleri klinik uygulamadan 2-4 saat sonra sabit bir değere ulaşır ve 24 saat boyunca nispeten değişmeden kalır. Plazmada sağlanan nikotin düzeyleri sigara içildiğinde elde edilen değerlerin üçte biri kadardır. Sigaranın bırakılması aşamasında 3-4 haftada bir NRT'nin dozu azaltılarak, daha düşük doz nikotin içeren banta geçilir ve tedavi 8-12 hafta içinde sonlandırılır.

Bantlar sabah uyanır uyanmaz kuru, temiz ve kılsız deriye genellikle gövdenin üst kısmına, omuz etrafına ve üst kol bölgesine yapıştırılır. Bant yapıştırıldıktan sonra 10 sn kadar üzerine bastırılarak cilt ile tam teması sağlanır. Her gün farklı bir alana yapıştırılması önerilir ancak en az bir hafta sonra tekrar aynı yere yapıştırılabilir. Böylece deride oluşabilecek irritasyon ve eritem gibi yan etki sıklığı azaltılır. Uygulama yerinde oluşacak deri reaksiyonlarının yanı sıra ürtiker, baş ağrısı, bulantı, vertigo, sersemlik, kas ağrısı, uykusuzluk ve grip benzeri yakınmalar ortaya çıkabilir. %10-20 olguda hafif deri reaksiyonlarının olduğu, %1.5-2 olguda ise tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ciddi ve persistan cilt reaksiyonları bildirilmiştir.

Kontrendikasyonlar ciddi deri reaksiyonları, nikotin bantlarına karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Kişi NRT sırasında asla sigara içmemelidir. Ayrıca gebelik, süt emzirme, son bir ay içinde myokard enfarktüsü geçirme, unstable angina ve aritmi varlığında NRT uygulanmamalıdır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipertiroidi, hipertansiyon, tip I DM, feokromasitoma ve kalp yetmezliği olanlarda NRT dikkatli kullanılmalıdır (109).

NİKOTİN REPLASMAN DIŞI BIRAKMA YÖNTEMLERİ:

Lobelin: Farmakolojik olarak nikotine benzerliği nedeni ile nikotinin yerini alacağı düşünülmüş, bu amaçla tablet, pastil, sakız veya enjektabl formları üretilmiştir. Ancak lobelin ile sigara bırakılması konusunda farklı sonuçlar vardır. Günümüzde nadiren yüksek nikotin bağımlılığı olan olgularda kullanılabilir.

Amfetamin: Öforiye neden olması, konsantrasyonu artırması, yorgunluk hissinin azaltılması gibi nikotine benzer etkileri nedeni ile bir dönem sigaranın yerini alacağı düşünülen diğer bir ilaçtır. Ancak çalışmalarda sigaranın bırakılmasına faydası olmadığı hatta içme isteğini arttırdığı görülmüştür.

Amfetaminin diğerk bir olumsuz etkisi de anksiyete ve depresyon gibi yoksunluk semptomlarını arttırmasıdır.

Mekamilamin: Nikotin antagonisti olan bu maddenin sigaranın bırakılması esnasında yoksunluk semptomlarını giderici etkisi yoktur. Mekamilaminin relapsı önleyici etkisi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle sigaranın bırakılması aşamasında nikotin replasman tedavisi ile birlikte uygulanabilir.

Klonidin: Alfa-2 nonadrenerjik agonist olup opioid ve alkol yoksuluğu detoksifikasyon protokollerinde kullanılır, başlangıçta hipertansiyon kontrolü için onay almıştır. Yapılan 4 haftalık randomize çalışmalarda günde 0.15 mg-0.4 mg kullanılmış ve plaseboya göre 2 kat bırakma oranı tespit edilmiştir (113).

Klonidinin sigara isteği, anksiyete, irritabilite, yorgunluk ve açlığı azalttığı bildirilmiştir. 4 büyük çalışmada 6.ay sonunda plaseboya oranla 2 kat bıraktırma oranları bildirilmiştir (114).

Uzun dönem sigara bıraktırma oranının düşük olması (sadece çalışmaların yarısında gösterilmiş) bu ilacın yaygın önerilmesini engellemektedir. İlaç etkisi özellikle rekürren major depresyona artmış riski olan kadınlarda gösterilmiştir. Yan etkileri sedasyon, başdönmesi, halsizlik, ortostatik hipotansiyon ve ağız kuruluğudur. Bu kısıtlamalar da klonidinin ilk basamak tedavilere cevap alınmayan kişilerde kullanılmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir. Klonidin dopamin ödül yolunu etkilemediğinden ve bilinmeyen bir mekanizmayla yoksunluk semptomlarını azalttığı için ileride seçilmiş hasta gruplarında bupropion veya nikotin replasman tedavisiyle birlikte kullanılması denenebilir (115).

Bupropion: Birinci tercih farmakoterapilerden bupropion nikotin içermeyen tek medikasyondur. Etki mekanizması dopamin ve norepinefrinin hem mezolimbik dopaminerjik sistem hem de beyinde locus ceruleusta geri alımının blokajına bağlıdır. Bu alanlarda dopamin ve norepinefrinin artmış düzeyleri tütün kullanıldığı zamanki etkileri andırır. Bupropion beyinde nikotidik reseptör antagonisti olarak davranabilir ve nikotinin uyarıcı etkilerini bloke eder.

Tedavi başladıktan 4-7 hafta sonra bupropion ciddi doz cevap ilişkisi gösterir. Bir yıla kadar kullanıldığıında rölapsı önlediği de gösterilmiştir. Rölaps görülmüş kişilerin bupropion ile tekrar tedavisi ile artmış bırakma oranları elde edilebilir (116). Klinik çalışmalarda bupropionun erkek ve kadınlarda eşit oranlarda etkili olduğu gösterilmiştir (117).

Bupropionun sıklıkla sigara bırakılmasını takip eden kilo artışını azaltmada da ek fayda sağladığı görülmektedir, yapılan çalışmada bırakma sonrası kilo alımını azaltmada aktif bupropion grubunda ciddi bir etki görülmüştür (118). Bupropionun kilo alımındaki etkileri depresyon ve obezite tedavisinde de gösterilmiştir (119,120). Bu bulgular kiloları hakkında endişe duyan ve sigara bırakmada kilo alımının engel teşkil ettiği kişilerde faydalı olabilir.

En sık yan etkileri uykusuzluk ve ağız kuruluğudur. Bupropionu 300 mg/gün alanlarda %30-45 oranında uykusuzluk görülebilir. Bu yan etki doza bağlıdır ve daha yüksek dozlarda daha sık görülür (121).

Baş ağrısı, bulantı, anksiyete gibi yan etkiler de görülebilir. Bupropionla birlikte baş ağrısı ve bulantı ilişkisi değişkendir. Plasebo/aktif tedavi grubunda da olduğu gibi sıktır. Anksiyete sık görülen bir yan etkidir fakat sıklığı bupropion dozu ile ters orantılı olarak görülmektedir. Bu da anksiyete semptomlarının nikotin yoksunluğuna bağlı olabileceği ve düşük doz bupropion ile yoksunluk semptomlarının yetersiz tedavi edildiğini gösterebilir. Bu minör yan etkilerin aktif olarak tedavisi gerekmez çünkü çoğunlukla zamanla çoğu düzelir. Sigara bırakma ile ilgili tüm klinik çalışmalarda %10 kişi ilaca bağlı yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır. Bazı yan etkiler doza bağlı olabilir ve doz şemasında değişiklik veya doz azaltılması gerekebilir. Mesela uykusuzluk bupropionun plazma düzeylerine bağlı olabilir ve bazen doz azaltılması gerekir. Eğer uykusuzluk varsa ilk doz sabah erkenden alınıp ikinci doz da öğleden sonra alınabilir. Bazen ikinci doz elimine edilebilir fakat bupropionun klinik etkinliğinin düşük dozlarda azalabileceği unutulmamalıdır (121).

İngiltere’de bupropion kullanımı sırasında birkaç ölüm bildirilmiş fakat bu ölümlerin hiçbiri bupropiona bağlanmamıştır(122). ABD’de bupropion ile ciddi yan etki arasında ilişki gösterilememiş ve bupropionla fatal sonuç ilişkisi bulunmamıştır.

Konvülziyon gelişimi birçok antidepresan ilaç kullanımı ile ilişkili bilinen bir risktir. Hızlı salınımlı bupropion depresyon tedavisi sırasında kullanıldığı dönemlerde konvülziyonla ilişkisi görülmüştür. Konvülziyon gelişim insidansı yaklaşık %0.1-0.4 olarak bulunmuştur. Hızlı salınımlı ilacın 450 mg veya daha fazla verildiği durumda konvülziyon riski daha fazla artar. Bupropionun sigara bırakmada kullanılan formu yavaş salınımlıdır. Sigara bırakmada bupropion SR ile konvülziyon oluşumu bildirilmemiştir (123, 124).

Trisiklik antidepresanların aksine bupropion SR hemen hemen kardiovasküler yan etki içermez. Bununla birlikte önceki çalışmalarda bupropion SR supin diastolik basınçta artışla ilişkili bulunmuştur. Daha önce hipertansiyonu olan ya da olmayanlarda hipertansiyon gelişimi de bildirilmiştir. Acil tedavi gerektiren hipertansiyonun bupropion SR ile nikotin replasman tedavisini birlikte alanlarda gelişmesi daha sık görülebilir. Bupropion SR tek başına veya NRT ile kullanımı ile ilgili ciddi kontrol edilemez hipertansiyon oluşumu ile ilgili bildiri bulunmamaktadır (125). Cilt döküntüsü ilacı alanların %0.1'inden azında bildirilmiş olup erken veya gecikmiş tip hipersensitivite sonucu olabilir. Ek olarak serum hastalığına benzer reaksiyon ve bupropion ilişkili eritema multiforme görülebilir.

Daha önce kapalı kafa travması sebebiyle bupropion kullanımının uygun olmayabileceği hastaları değerlendirmede bir grup soru kullanılabilir. Bu soruların herhangi birine olumlu cevap verilmesi; travmatik olaydan yıllar sonra nöbete predispozisyonu düşündürür. Bu yüzden bupropion SR bu hastalarda kontrendike olabilir.

Tablo 8'de bupropion kullanımının artmış konvülsiyon riski nedeniyle kontrendike olduğu durumlar gösterilmektedir.

Tablo 8: Bupropion SR kullanımının artmış konvülsiyon riski nedeniyle kontrendike olduğu durumlar

Bilinen konvülsiyon bozukluğu: İdiopatik epilepsi Febril çocukluk nöbetleri Diğer nöbet bozukluğu (alkol yoksunluk belirtisi)
Ciddi beyin hasarı öyküsü: Kapalı kafa travması Strok Beyin cerrahisi
Yeme bozuklukları Anoreksia nervoza Bulimia
Konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar Fenotiazin

<p>Antipsikotik ilaçlar</p> <p>Alkol</p> <p>Benzodiazepinlerin ani kesilmesi</p> <p>Teofilin</p>

Tablo 9'da kapalı kafa travması öyküsünün bupropion SR kullanımı için kontrendikasyon oluşturup oluşturmadığına yönelik sorular bulunmaktadır.

Tablo 9: Kapalı kafa travması öyküsünün bupropion SR kullanımı için kontrendikasyon oluşturup oluşturmadığına yönelik sorular

-Son 5 yıl içinde bilinç kaybı veya amnezi ile sonuçlanan kapalı kafa travması geçirdiniz mi?
-Herhangi bir zamanda 30 dakikadan daha fazla süre bilinç kaybı veya amnezi ile sonuçlanan kapalı kafa travması geçirdiniz mi?
-Kafatasında fraktür oluşturan kapalı kafa travması geçirdiniz mi?
-Subdural hematoma veya beyin kontüzyonu ile sonuçlanan kapalı kafa travması geçirdiniz mi?

Daha önceden hipertansiyonu olan hastalarda bu potansiyel yan etkiyi değerlendirmek için kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Hipertansiyon gelişirse bupropion SR kesilmeli ve nikotin bağımlılığı için alternatif tedaviler düşünülmelidir. Komplikasyonlar için yüksek risk taşıyan kişilerde kan basıncı tedavisi uygulanmalıdır.

Bupropion SR kullanımı sırasında cilt döküntüsü veya diğer gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu gelişen kişilerde ilaç kullanımı sona erdirilmelidir. İlacın kesilmesi ve destek tedavi genellikle yeterlidir.

Kadın ve yaşlı hastalar gibi bazı sigara içicilerde 150 mg'lık dozla da başarılı olunabilir, doz artımı bu hastalarda gerekmez. Tedavinin 7-12 haftada etkili olduğu gösterilmiştir. Sigara içicisinin ihtiyacına göre klinisyen tedaviyi 12 aya kadar da uzatabilir çünkü bupropion kronik depresyon tedavisinde 2-3 yıl güvenli şekilde kullanımı olan bir ilaçtır. Bupropionda rebound fenomeni olmadığından kesilirken dozun azaltılması gerekmez.

Bupropion SR tek başına veya nikotin bantı ile kombine kullanımı nikotin bant tek başına veya plaseboya göre daha fazla uzun dönem bırakma oranlarına sahiptir. Eğer birey daha önce NRT kullanmış ve rölaps olmuşsa bupropion SR motivasyonda daha etkili olabilir.

Bupropion SR kullanımı ile başarıyı tahmin ettirecek gösterge yoktur. Bupropion SR ile nikotin bağımlılığının tedavisi major depresyon veya alkolizm ile ilişkisiz olarak görülmektedir. Cinsiyet farkı olduğuna dair bir bulgu da bulunamamıştır.

Gebe ve laktasyondaki kadınlarda ilk olarak davranışsal tedavi kullanılmalıdır. Eğer bırakamazlarsa bupropion tedavisi faydası risklerin üstündeyse başlanabilir. Bırakmak isteyen çocuk ve gençlerde de eğer nikotin bağımlılığı bulguları varsa bupropion SR kullanılabilir.

Bupropion SR için uygun doz 300 mg/gündür (150 mg günde 2 kez). Tedavi başlangıcında 3 gün boyunca 150 mg başlanıp daha sonra günde 2 tablete çıkarılır. Tedavi başlangıcından sonra yaklaşık 1 hafta uygun kan düzeylerine ulaşmaz. Hedef bırakma zamanı ilacı başladıktan sonraki yaklaşık 1 hafta olmalıdır. Eğer tedavi başladıktan 4 hafta sonra kişi hala sigarayı bırakamamışsa bupropion SR ile tedaviye devam edilmesi faydalı olmayabilir. Bunun yerine yoğun davranışsal tedavi, nikotin replasman tedavisi eklemek ya da arttırmak veya klonidin veya nortriptilin gibi ikinci basamak tedavilerin kullanımı gibi diğer tedavi seçenekleri tavsiye edilir. Klinik çalışmalarda tedavi süresi genellikle 7-12 haftadır. 12 aya kadar bupropion SR kullanımı rölapsta etkili görülmektedir.

Bupropiyonun etkinliğini plasebo ile kıyaslayan 615 olgu içeren bir çalışmada 1.yıl sonunda plaseboda nokta prevalansı %12.4 iken 300 mg bupropiyon alan grupta %23.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bupropiyonun uzun salınımlı formlarının sigarayı bırakma oranlarını arttırdığı, yan etki açısından güvenilir olduğu ve ilaç alma sürecinde daha az kilo alındığı gösterilmiştir (126).

Fluoksetin: Serotoninerjik geri alım inhibitörü olup depresyon, premenstrüel distres ve obsesif kompulsif bozuklukta kullanılır.

Klinik multisentrik çalışmada deprese olmayan sigara içicilerde 9 kognitif davranış tedavisi ile 30 mg ve 60 mg'lık dozlarda etkisi 10.hafta ve takipte gösterilmiş olup daha yüksek dozlarda ek bir fayda görülmemiştir (127).

Yan etkiler uykusuzluk, anksiyete, başdönmesi, uyuşukluk, tremor, bulantı ve diare, iştah azalması olup mani, akatizi ve ekstrapiramidal etkiler de bildirilmiştir.

Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Nöbet bozukluğunda dikkatli kullanılmalıdır. Fluoksetinin anorektik etkisi vardır, sigara bıraktıktan sonraki kilonun korunmasında etkili olabilir.

Nortriptilin: Nonadrenerjik trisiklik antidepresandır. Major depresif bozukluk öyküsü olanlarda sigara bırakma oranlarını düzeltir. Yapılan kontrollü randomize bir çalışmada 1 yılda aktif ilaç grubunda %24, plaseboda %12 olarak bulunmuştur (128). Deprese olmayan sigara içicilerde nortriptilin ve nikotin replasman tedavisinin bir arada kullanılmasının etkisi araştırılmaktadır. Ağız kuruluğu, uyuşukluk, ellerde titreme, bulanık görme, antikolinergik etkiden dolayı sedasyon, aşırı dozda ciddi/letal toksisite, kardiyak ritm bozuklukları yan etkileridir. MAOI ile birlikte kullanımı, akut myokard enfarktüsünü takiben, şizofrenlerde veya ajitasyondan dolayı ciddi anksiyetisi olanlar, psikozun kötüleşmesinde, kardiyovasküler hastalık, nöbet, glokom ve üriner retansiyonlu olanlarda kullanımı uygun değildir. Aşırı dozu kardiyovasküler toksisite, nöbet, koma ve ölümle sonuçlanır (128).

Bupropionu kullanamayan sigara içicilerde ucuz olduğundan faydalı olabilir. Yalnız 100 mg/gün den daha fazla dozlar için kan düzeylerinin monitorizasyonu gerekir. Bu da maliyeti arttırmaktadır (128).

3. MATERYAL VE METOD

Ekim 2002 ve Temmuz 2003 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine sigarayı bırakmak için başvuran 350 kişiden çalışmaya alınma kriterleri olan ve takiplere gelen 131 kişi randomize olarak çalışmaya alındı. Bu kişilerden 25'i kadın, 106'sı erkekti. Yaş ortalaması nikotin bant grubunda $36.3 \pm 12,7$, bupropion grubunda 36.0 ± 10.5 ve serbest grupta ise 36.0 ± 10.6 idi. Üç çalışma grubu oluşturuldu:

- 1) İlk iki hafta günde 52.5 mg (Nicotinell TTS, 30 cm²) sonraki iki hafta günde 35 mg (Nicotinell TTS, 20 cm²) sonraki 2 hafta da günde 17.5 mg (Nicotinell TTS, 10 cm²) nikotin içeren bant kullanan grup
- 2) İlk 3 gün 150 mg , daha sonra 300 mg olmak üzere toplam 6 hafta bupropion SR tablet (Zyban) kullanan grup
- 3) Serbest grup

Nikotin bant grubunda 50, bupropion SR grubunda 50 ve serbest grupta da 31 kişi mevcuttu.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1) 18-75 yaş arasında olmak
- 2) 1 yıldır en az 10 taneden fazla sigara içmek
- 3) Sigarayı bırakmayı istemek

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) Aktif depresyon varlığı
- 2) Ciddi ve semptomatik kardiyak hastalık
- 3) Gebelik ve emzirme
- 4) Düzenli psikotrop ilaç kullanımı
- 5) Alkol veya ilaç bağımlılığı
- 6) Kronik dermatolojik bozukluk
- 7) Bupropion grubu için kafa travması ve konvülsiyon öyküsü

Tedavi:

Nikotin bant grubundakilere ikişer hafta boyunca 52.5 mg (30 cm²), 35 mg (20 cm²) ve 17.5 mg (10 cm²) nikotin içeren bantlar uygulandı. Nikotin bantlarının vücudun üst kısmına, tercihen omuz ya da kol bölgesine yapıştırılması önerildi. 24

saatte bir bantlar değiştirildi. Bantların üstüste aynı yere yapıştırılmaması tavsiye edildi. Nikotin bantların 2 haftalık dozları kişilere verildi.

Bupropion grubundakilere ise ilk 3 gün sabah 150 mg 1x1, bunu takip eden günlerde 150 mg 2x1 verildi. Uykusuzluk şikayeti oluşursa akşam dozunun öğlen vakti alınması istendi. İlk 1 hafta sigara içmelerine müsaade edildi, 1.haftanın sonunda belirledikleri sigara bırakma gününde sigarayı tamamen bırakmaları önerildi. Bupropiona 2x1 dozunda 6 hafta devam edildi. İlaçların 2 haftalık dozları temin edilerek başlangıçta katılımcılara verildi.

Serbest gruptakilere sigaranın zararları, bırakmanın faydaları anlatıldı, bırakmaları için cesaretlendirilerek sigara bırakmayla ilgili kitapçık verildi.

Çalışma planı ve değerlendirmeler:

Başvuru esnasında sigara içme ve kişisel özelliklerin sorgulandığı anket formunun ve Beck depresyon skorunun doldurulması istendi. Her katılımcının fizik muayeneleri yapıldı. Ekspirasyon havasında karbonmonoksit düzeyleri CO analizörü ile (Bedfondt,UK) ölçüldü, solunum fonksiyon testleri yapıldı, kiloları tespit edildi. Gerekli görülenlerden biyokimyasal tetkikler ve akciğer filmi istendi. Bütün katılımcıların başlangıç ve 2, 4 ,6 ,8 ,12 ,24. haftalarda CO düzeyleri, 12. ve 24.haftalarda da solunum fonksiyon testleri yapıldı ve kiloları ölçüldü. Her vizitte katılımcılarda ilaç yan etkileri, yoksunluk semptomlarının varlığı sorgulandı.

Yan etkiler:

6 haftalık tedavi boyunca gelişebilecek muhtemel yan etkilerden nikotin bantı için bulantı-kusma, baş ağrısı, titreme, çarpıntı, uykusuzluk, ciltte hiperemi-döküntü-kaşıntı, sinirlilik, baş dönmesi, gastrointestinal yan etkiler (diyare, konstipasyon, distansiyon, karın ağrısı) oral kavite ile ilgili problemler (ağızda kuruluk, ağrı, ülser, tatma bozukluğu) gibi yan etkiler değerlendirildi.

Bupropionla ilgili yan etkilerden ağız kuruluğu, bulantı-kusma, arın ağrısı, uykusuzluk, baş ağrısı, depresyon, anksiyete, ajitasyon, döküntü-ürtiker, göğüs ağrısı, taşikardi, konfüzyon, iştahsızlık, postural hipotansiyon-senkop, konvülsiyon varlığı sorgulandı.

Yoksunluk semptomları:

‘Sigaraya duyulan özlem, karamsarlık, endişe, konsantrasyon güçlüğü, huzursuzluk, iştah artışı-açlık, uyku bozukluğu, yerinde duramama, baş ağrısı olup olmamasına göre kaydedildi.

Etkinlik değerlendirilmesi:

Sigara içme durumları sorulan katılımcılardan içmiyorum cevabı verenler ve ekspiryum havasındaki CO düzeyleri 10 ppm'in altında olanlar başarılı olarak kabul edildi. Günde en az 1 tane sigara içmeye başlayanlar başarısız olarak kabul edilerek çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel analiz:

Veriler SPSS 9.0 (Statistical Package for Social Science) kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında farklılıkların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA yöntemi kullanıldı, $p < 0.05$ olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen toplam 131 hastanın 50'si nikotin bantı, 50'si bupropion ve 31'i de serbest gruptaydı. Hastaların demografik özellikleri, kilo, solunum fonksiyon testleri (SFT), CO değerleri Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10 :Grupların demografik özellikleri, CO, SFT, kilo özellikleri

	Nikotin bant (n=50)	Bupropion (n=50)	Serbest (n=31)	P
Yaş (yıl)	36,3 ±12.7	36,0 ±10.5	36,0±10.6	0,9
Erkek (%)	80	88	70	0,6
Kadın (%)	20	12	30	0,7
Sigaraya başlama yaşı	17,6±5.5	20,1±5.5	18,8±4.6	0,13
Bazal CO (ppm)	19	22	17	0,1
Bazal kilo (kg)	70	75	72	0,09
Kilo (6.ay) (kg)	72	76	85	0,08
Bazal FEV ₁ (L)	3,5	3,2	3,4	0,21
FEV ₁ (6.ay) (L)	3,2	3,1	4,2	0,12
Bazal PEF (L/dk)	7,4	7,3	6,7	0,37
PEF (6.ay)	6,7	7,5	7,5	0,4
Beck depresyon skoru	7	6,6	8,2	0,53
Fagerstrom skoru	4,5	4,8	3,9	0,29

Grupların demografik özellikleri, CO, SFT, kilo özellikleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Ortalama yaş nikotin bantı grubu için 36.3 ± 12.7 , bupropion grubunda 36.0 ± 10.5 ve serbest grupta ise 36.0 ± 10.6 idi.

Katılımcıların 106'sı erkek (%80.9), 25'i (%19.1) kadındı.

BIRAKMA ORANLARI:

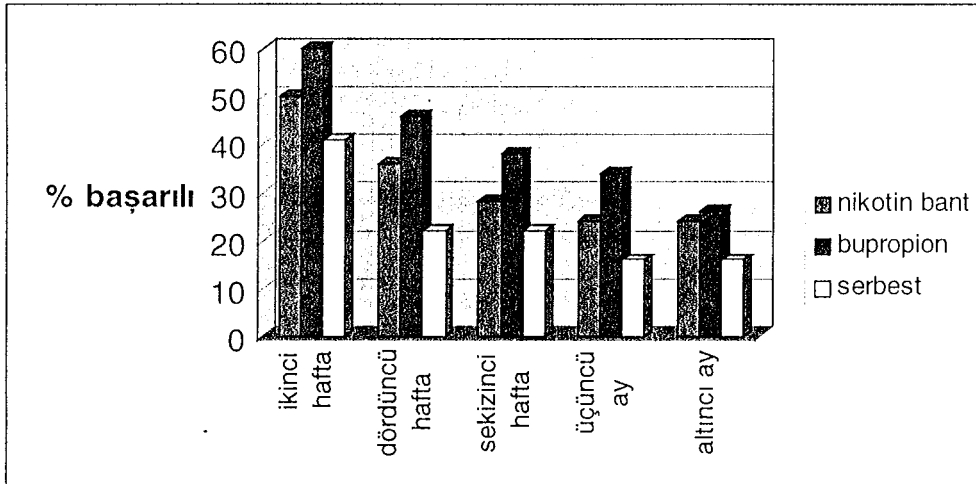
Çalışmamızda 24 haftanın bilgileri analiz edildi. Sigarayı bıraktığını bildirenlerden ekspiryum havasında CO düzeyi 10 ppm'in altında olanlar sigarayı bırakanlar olarak tanımlandı. Tablo 11'de zamana göre devamlı bırakma oranları görülmektedir. Buna göre nikotin bant grubunda 2.haftada bırakma oranı %50, bupropion grubunda %58 ve serbest grupta %41.9 olarak bulundu. Dördüncü, sekizinci, onikinci ve yirmidördüncü haftalarda ise bırakma oranları azalarak sırasıyla nikotin bant grubunda % 36, %28, %26, %26, bupropion grubunda %46, %38, %34, %26 ve serbest grupta ise %22.5, %22.5, %16.1, %16.1 olarak bulundu.

Her üç grup arasında 2, 4, 8, 12 ve 24.haftalarda sigarayı bırakma açısından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.56$).

Tablo 11: Zamana göre devamlı bırakma oranları

	Nikotin bant grubu (n) (%)	Bupropion grubu (n) (%)	Serbest grup (n) (%)	P
2.hafta	25 (50)	29 (58)	13 (41.9)	0,37
4.hafta	18 (36)	23 (46)	7 (22.5)	0,10
8.hafta	14 (28)	19 (38)	7 (22.5)	0,31
12.hafta	13 (26)	17 (34)	5 (16.1)	0,19
24.hafta	13 (26)	13 (26)	5 (16.1)	0,56

Şekil 1'de zamana göre bırakma oranları görülmektedir.



Şekil 1: Zamana göre bırakma oranları

Katılımcıların başlangıç, 1, 2, 4, 8, 12 ve 24.haftalardaki vizitlerde ekspiryumdaki CO düzeyleri ölçüldü. CO düzeyi kişinin sigara içip içmediği veya pasif olarak sigara dumanına maruziyeti gösteren bir test olup takiplerde CO düzeyleri 10 ppm'den büyük olanlar rölaps kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Nikotin bant grubu, bupropion grubu ve serbest grupta ortalama bazal CO düzeyleri sırasıyla 19.02, 22.3 ve 17.3 ppm idi. Grupların bazal CO düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.1$).

Zaman içinde her üç grubun CO düzeylerinde belirgin bir azalma görüldü. Nikotin bant grubunda CO düzeyleri 19.0 dan 0.9'a, bupropion grubunda 22.3'ten 5.7'ye, serbest grupta 17.3'ten 0.5'e düştüğü görülmüştür. Haftalara göre CO düzeyleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

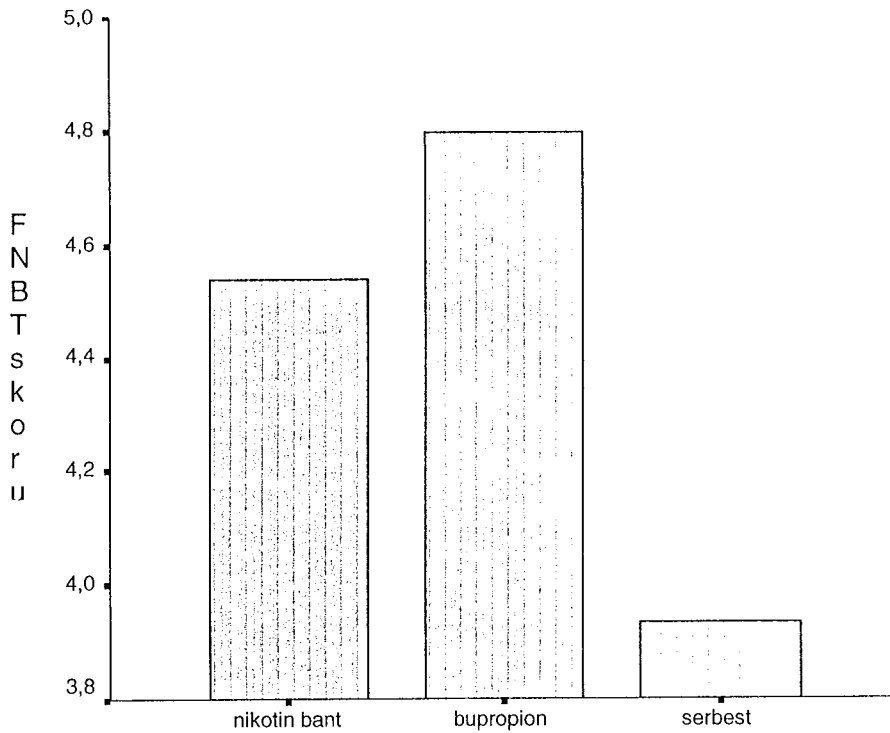
Tablo 12: Grupların haftalara göre CO düzeyleri

	Bazal CO (ppm)	4.hafta	8.hafta	12.hafta	24.hafta
Nikotin bant grubu	19,02	5,4	4,8	1,6	0,9
Bupropion grubu	22,3	5,4	5,5	2,8	5,7
Serbest grup	17,3	7,8	3	3	0,5

Gruplarda sigaraya başlama yaşı ortalama olarak 19.0 ± 5.4 idi. Gruplar arasında sigaraya başlama yaşı ile başarı oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.17$).

FNBT ortalamaları nikotin bant grubunda 4.5 ± 2.4 , bupropion grubunda 4.8 ± 2.5 , serbest grupta ise 3.9 ± 2 idi. Gruplar arasında FNBT skorları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.29$).

Şekil 2'de olguların gruplara göre FNBT skorlarının değerlendirilmesi görülmektedir.



Şekil 2: Olguların gruplara göre FNBT skorları

Tablo 13'de eğitim durumlarına göre olguların dağılımları görülmektedir. Tüm gruplar için eğitim durumu hakkında bilgi sahibi olduğumuz 108 kişiden toplam 29 kişi üniversite, 38 lise, 12 ortaokul, 24 ilkokul mezunu, 5 kişi de eğitimsizdi. Eğitimsiz kişilerin %40'ı, ilkokul mezunu olanların %25'i, ortaokul mezunlarının %8'i, lise mezunlarının %21'i, üniversite mezunlarının %20'si başarılı bulundu. eğitim durumu ile sigarayı bırakma oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo13: Gruplarda eğitim durumlarına göre olguların dağılımları (n=108)

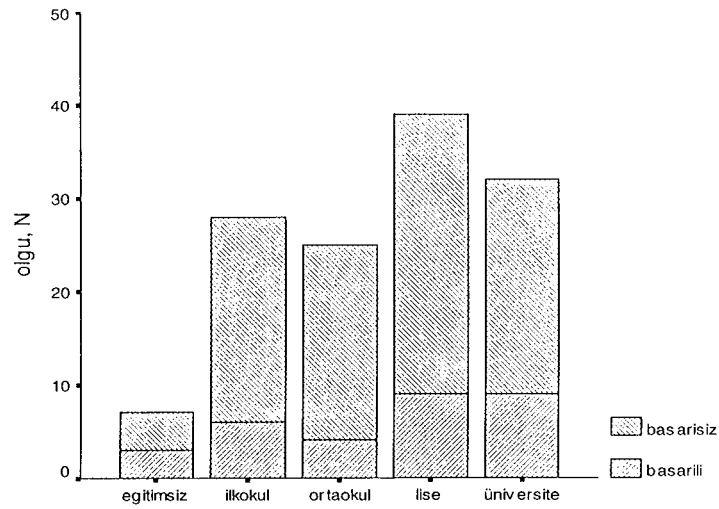
	Eğitimsiz (n)	İlkokul (n)	Ortaokul (n)	Lise (n)	Üniversite (n)
Nikotin bant	2	9	4	14	6
Bupropion	0	10	7	12	16
Serbest	3	5	1	12	7
Toplam	5	24	12	38	29

Eğitim durumlarına göre başarı oranları Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14 :Eğitim durumlarına göre başarı durumları

	Eğitimsiz	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite
Başarılı (n) (%)	2 (40)	6 (25)	1 (8)	8 (21)	9 (20)
Başarısız (n) (%)	3 (60)	18 (75)	11 (92)	30 (79)	20 (80)

Şekil 3'te eğitim durumlarına göre başarı durumları görülmektedir.



Şekil 3: Eğitim durumlarına göre başarı durumları

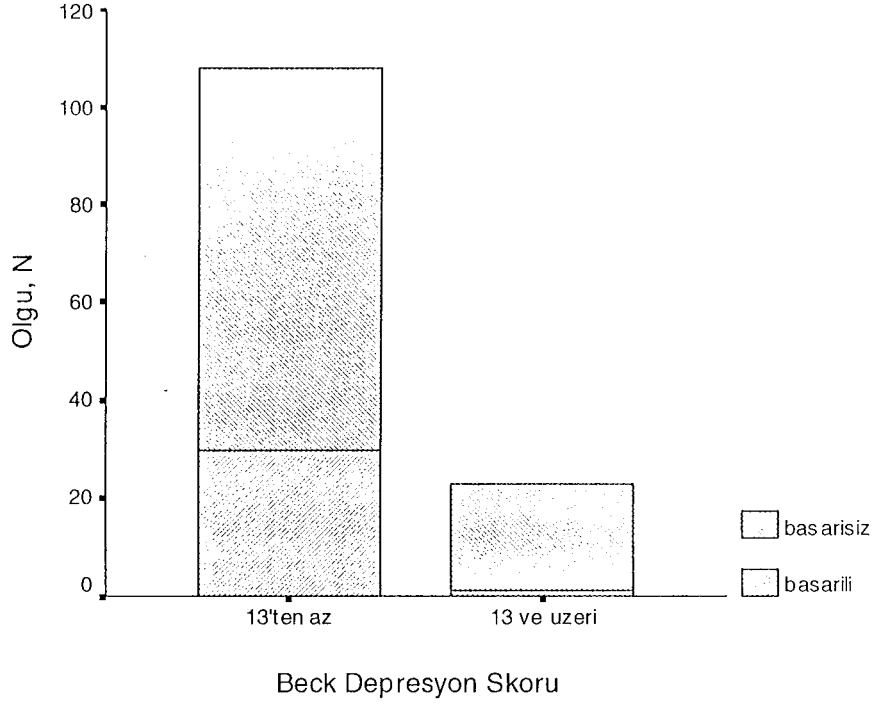
Nikotin bantı kullanımına uyum 1.haftada %100 idi. 2.haftada uyum %84, 4.haftada %56, 6.haftada ise %22 olarak gözlemlendi. 1.haftada yaygın oral aft gelişen bir hasta nikotin bant kullanımını sonlandırdı. 2.haftada bant kullanımına uyumlu olan hastaların %30.9'u, 4.haftada uyumlu olanların %46' sı ve 6.haftada bant kullanımına uyum gösteren hastaların da %100'ü 6.ayda başarılı oldu.

Bupropion kullanımına uyum 1.haftada %100'dü. 5 hasta bupropionu yan etkilerinden dolayı bıraktı. Bunlardan ikisinde impotans geliştiği bildirildi, bir hastada ağızda yaygın aft oluştu, bir hastada ise sigara içme isteğinde artış olduğu bildirildi. Bupropion kullananların oranı 2.haftada %90'dı. 2.haftada bupropion kullanmayan hastaların hiçbirinde 6.ayda başarı tespit edilmedi. Bupropionu 4.haftada kullanan 25 kişi (%50) olup bunlardan 10'u (%40) 6.ayda başarılıydı. 6 hafta boyunca bupropion kullananların sayısı 10 olup (%20) bu kişilerin 6.ayda başarı oranları %80'di. Tablo 15'te olguların tedavi gruplarında ilaç kullanımına uyum durumları görülmektedir.

Tablo 15: Olguların tedavi gruplarında ilaç kullanımına uyum durumları

	1.hafta	2.hafta	4.hafta	6.hafta
Nikotin bant	50 (%100)	42 (%84)	28 (%56)	11 (%22)
Bupropion	50 (%100)	45 (%90)	25 (%50)	10 (%20)

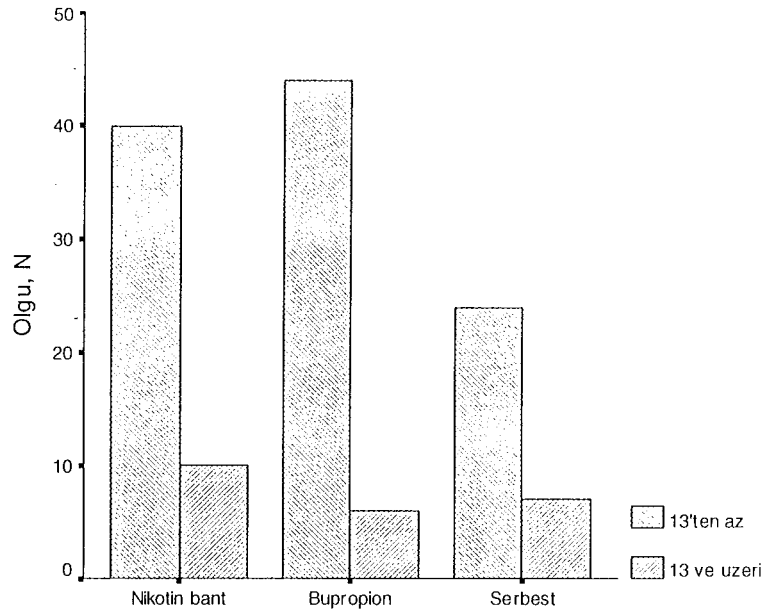
Ortalama Beck depresyon skorları nikotin bantı grubunda 7.0 ± 6.8 , bupropion grubunda 6.6 ± 5.7 , serbest grupta ise 8.2 ± 6.2 idi. Gruplar arasında Beck depresyon skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Şekil 4'te olguların Beck depresyon skorlarına göre başarı durumları gösterilmiştir.



Şekil 4: Olguların Beck depresyon skorlarına göre başarı durumları

Beck depresyon skoru <13 olanlarda; ≥ 13 olanlara göre sigarayı bırakma oranı daha yüksekti ($p=0.04$).

Beck depresyon skoru 1-13 arasında olan 111 hastadan 31' i (%27.9) başarılı iken 13' ten fazla olan 20 hastadan hiçbiri 24.haftanın sonunda başarılı olamadı. Şekil 5'te gruplara göre Beck depresyon skorunun dağılımı görülmektedir.



Şekil 5:Gruplara göre Beck depresyon skorunun dağılımı

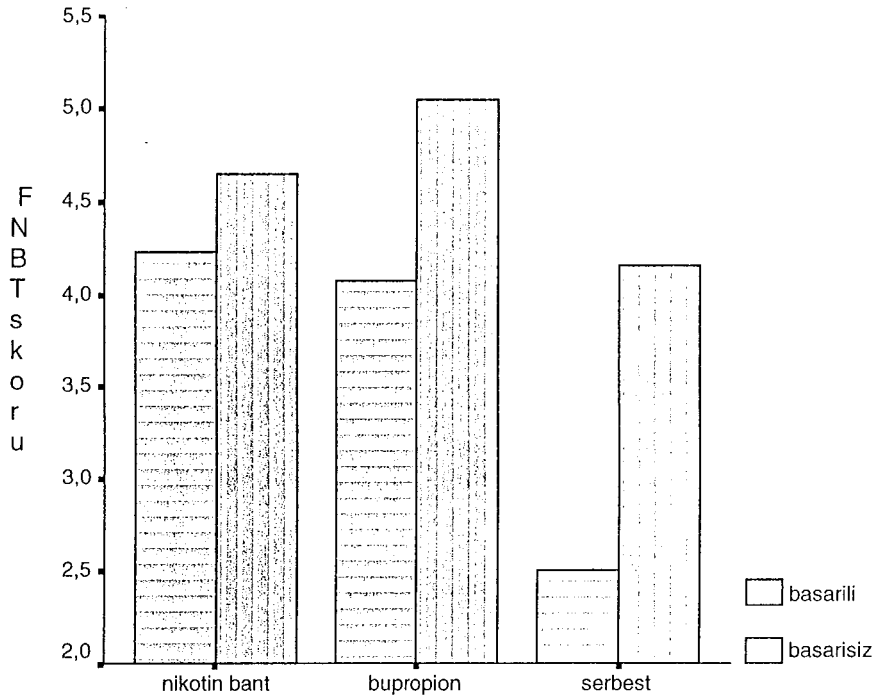
Nikotin bant grubunda bazal kilo ortalamaları 70 kg, bupropion grubunda 75kg, serbest grupta ise 72 kg olup 6.ayda başarılı olanlarda kilo değişiklikleri bakıldığında nikotin bant grubunda 2.3 ± 1.5 , bupropion grubunda 0.9 ± 3.0 ve serbest grupta ise 2.5 ± 2.2 kilo değişimi tespit edildi. Bazal ve 6.ayda bakılan kilolar arasında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.24$). Başarılı olgularda 6.ayda ortalama kilo değişikliği Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Başarılı olgularda 6.ayda ortalama kilo değişimi

	Bazal kilo (kg)	Kilo değişikliği (kg)
Nikotin bant	70	2.3 ± 1.5
Bupropion	75	0.9 ± 3.0
Serbest	72	2.7 ± 2.2

24.haftada 106 erkekten 25'i (%23.5), 25 kadından da 6'sı (%24) başarılı olarak bulundu. Sigarayı bırakmada başarılı olanlarda cinsiyet bakımından anlamlı

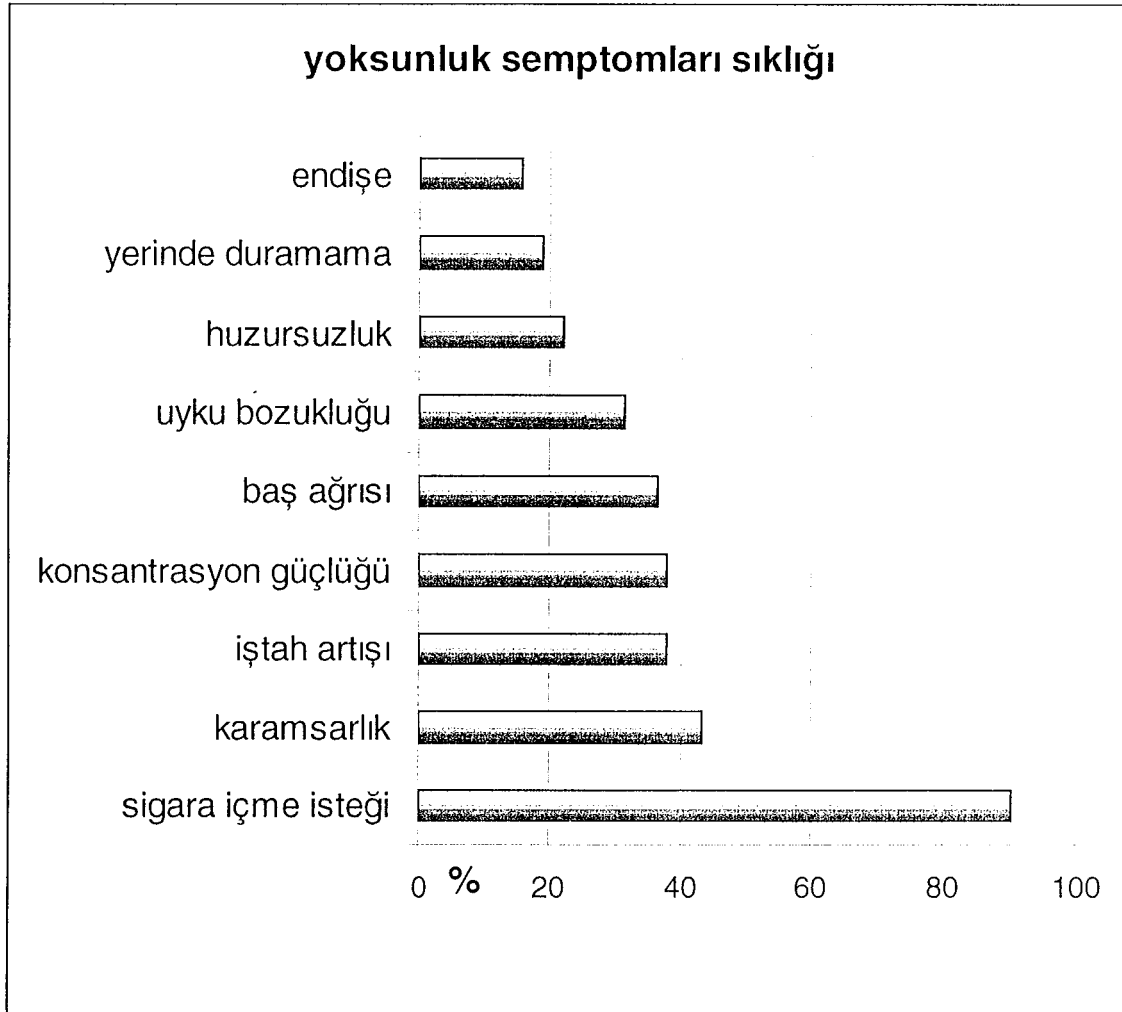
fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplarda FNBT skorları ile bırakma oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Şekil 6'da gruplarda FNBT skorlarına göre başarı durumları görülmektedir.



Şekil 6: Gruplarda FNBT skorlarına göre başarı durumları

Her 3 grup arasında light (10) ve normal (121) sigara içtiğini bildirenler arasında bırakma açısından 24.haftada fark yoktu ($p>0.05$).

Tüm gruplar dikkate alındığında gruplarda yoksunluk semptomlarından en sık sigara içme isteği mevcuttu (%90.5). Karamsarlık %43.3, iştah artışı-açlık %38.1, konsantrasyon güçlüğü %38, başağrısı %36.5, uyku bozukluğu %31.7, huzursuzluk %22.2, yerinde duramama %19, endişe %15.9 oranlarındaydı. Şekil 7'de olgularda yoksunluk semptomlarının sıklığı görülmektedir.



Şekil 7: Olgularda yoksunluk semptomlarının sıklığı

Gruplarda yoksunluk semptomlarının oranları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Gruplarda yoksunluk semptomlarının oranları

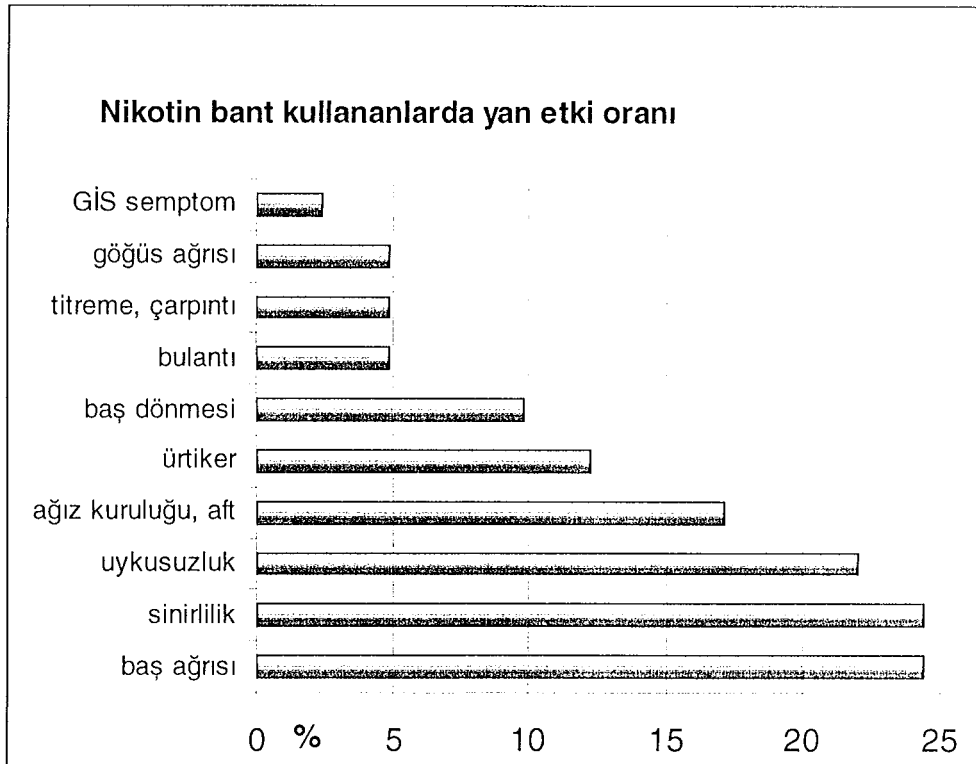
	Nikotin bant (n) (%)	Bupropion (n) (%)	Serbest (n) (%)	P
Endişe	9 (18)	8 (16)	3 (9.6)	0.75
Yerinde duramama	13 (26)	8 (16)	6 (19.2)	0.10
Huzursuzluk	12 (24)	13 (26)	3 (9,6)	0.21
Uyku bozukluğu	19 (38)	18 (36)	3 (9.6)	0.008
Başağrısı	21 (42)	16 (32)	9 (29)	0.73
Konsantrasyon güçlüğü	20 (40)	16 (32)	12 (38.7)	0.39
İştah artışı	24 (48)	16 (32)	8 (25.8)	0.06
Karamsarlık	17 (34)	13 (26)	12 (38.7)	0.29
Sigara içme isteği	44 (88)	43 (86)	27 (87)	0.42

Uyku bozukluğu nikotin bantı (%38) ve bupropion (%36) grubunda; serbest gruba (%9.6) göre anlamlı olarak daha fazla bildirildi (p=0.008).

Tablo 18 ve Şekil 8'de nikotin bant kullananlarda yan etki oranları görülmektedir. Nikotin bantı yan etkileri içinde en sık görülenleri başağrısı (%20) ve sinirlilik (%20). Uykusuzluk %18, ağız ile ilgili problemler %14, ciltle ilgili reaksiyonlar (ciltte hiperemi-döküntü-kaşıntı) %10, başdönmesi %8, göğüs ağrısı %4, titreme-çarpıntı %4, bulantı-kusma %4, Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri (diare, konstipasyon, gaz, karın ağrısı) %2 oranlarında bildirildi.

Tablo 18: Nikotin bant kullananlarda yan etki oranları

	n (%)
GİS semptom	1 (2)
Göğüs ağrısı	2 (4)
Titreme-Çarpıntı	2 (4)
Bulantı	2 (4)
Başdönmesi	4 (8)
Ürtiker	5 (10)
Ağız kuruluğu,aft	7 (14)
Uykusuzluk	9 (18)
Sinirlilik	10 (20)
Baş ağrısı	10 (20)



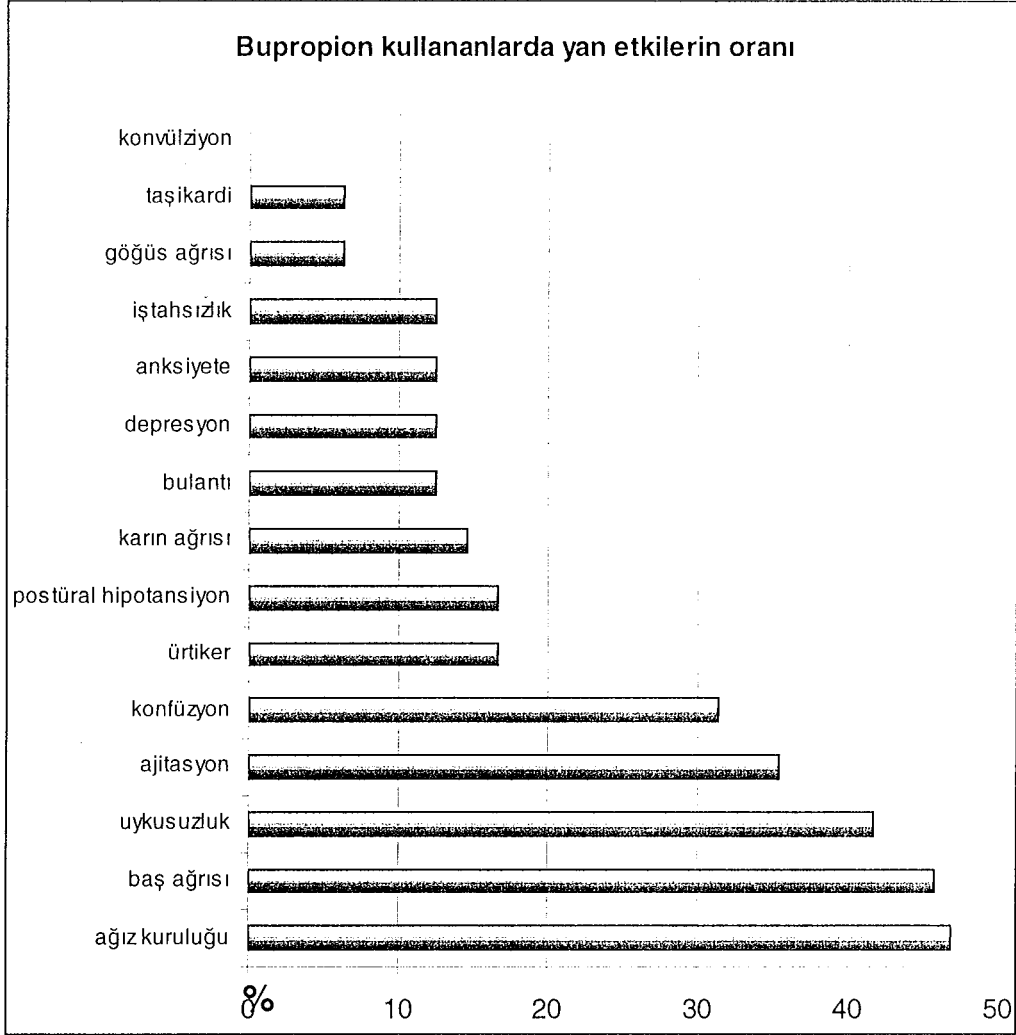
Şekil 8: Nikotin bant kullananlarda yan etki oranları

Bupropion kullananlarda en sık görülen yan etki ağız kuruluğu (%46) olup baş ağrısı %44, uykusuzluk %40, ajitasyon %34, konfüzyon %30, döküntü-ürtiker

%16, postural hipotansiyon-senkop %16, karın ağrısı %14, bulantı-kusma %12, depresyon %12, anksiyete %12, iştahsızlık %12, göğüs ağrısı %6, taşikardi %6 oranlarında görülürken konvülsiyon hiçbir vakada görülmedi. Tablo 19 ve Şekil 9'da bupropion kullananlarda yan etki oranları görülmektedir.

Tablo 19: Bupropion kullananlarda yan etki oranları

	n (%)
Taşikardi	3 (6)
Göğüs ağrısı	3 (6)
İştahsızlık	6 (12)
Anksiyete	6 (12)
Depresyon	6 (12)
Bulantı	6 (12)
Karın ağrısı	7 (14)
Postural hipotansiyon	8 (16)
Ürtiker	8 (16)
Konfüzyon	15 (30)
Ajitasyon	17 (34)
Uykusuzluk	20 (40)
Başağrısı	22 (44)
Ağız kuruluğu	23 (46)



Şekil 9: Bupropion kullananlarda yan etkilerin oranları

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada sigara karşıtı hareketlerin en güçlü dayanağı sigara ile akciğer kanseri ilişkisinin belirlenmiş olmasıdır. Önceleri bazı sakıncaları görülse de ancak akciğer kanseri gibi ölümcül bir hastalığın gelişmesindeki rolü anlaşıldığında bilimsel olarak sigara ile savaşın gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Diabetes mellitus, hipertansiyon ya da hiperlipidemi gibi tütün bağımlılığı da kronik bir hastalık olup sigaranın bırakılması birçok kronik hastalığı ve komplikasyonları önleyebileceğinden çok önem taşımaktadır. Sigara bırakma yöntemleri arasında kendi kendine bırakma, grup terapisi, nikotin replasman tedavisi, fluoksetin ve bupropion tedavisi gibi yöntemler bulunmaktadır.

Çalışmamızda tarafımızca sigarayı bırakması tavsiye edilen, telefon edilerek motive edilen ve hastaneye çağrılarak takipleri yapılan serbest grupta bırakma oranları 2.haftada %41.9, 4.haftada %22.5, 8.haftada %22.5, 12.haftada %16.1 ve 24.haftada %16.1 olarak bulundu. Kendi kendine bırakma oranlarımız nikotin bant ve bupropion grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0.56$). Bu durum da nikotini yerine koyma, bupropion veya diğer antidepresan ilaçlarla tedavi gerçekten gerekli midir sorusu akla gelmektedir. Ancak kendi kendine bırakan grupta olgu sayımız daha azdır, ayrıca nikotin bant grubunda ve bupropion grubunda tedaviler önerdiğimiz şekilde tam olarak kullanılamamıştır. Olguların birçoğu maddi sıkıntılardan dolayı bu ilaçları temin edememiştir bu yüzden ilave tedavilere gerek yoktur sonucuna da varamayız. Çalışmalarda ortalama %29'lara (13-40) varan oldukça yüksek kendi kendine bırakma oranları vardır (129). Bir metaanalizde 5 dakikadan kısa doktor önerisiyle bırakma oranı 6. ayda %8.4 olarak bildirilmiştir (130). Yapılan diğer geniş çalışmalarda doktor önerisiyle bırakma oranının %10'a kadar çıktığı tespit edilmiştir (131,132). Bu; hastaların takiplere çağrılmasıyla motive olmalarından kaynaklanmış olabilir. Schwartz tarafından 19 yıl boyunca en az 6 aylık takip yapılan çalışmalar özetlenmiş ve basit hekim tavsiyeleriyle bırakma oranları ortalama %5 (%3-13), daha yoğun destek tedavisinin uygulandığı gruplarda ise bırakma oranları ortalama %29 (%13-40) olarak bulunmuştur (100). Nitekim, literatürde de bırakmayı deneyen hastalarda takibin yapılması doktor önerisinin etkisini arttırdığı ve bırakma oranlarını 2 kata çıkarttığı bildirilmektedir. Çalışmalarda solunum fonksiyon testleri

ve CO testi kontrolü yapılan hasta gruplarında bırakma oranlarının 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kottke ve arkadaşlarının çalışmasında da daha yoğun ve sık görüşme sağlanan gruplarda bırakma oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (130). Davranışsal tedavi yaygın olarak çalışılmış ve bırakma oranları yaklaşık %20 olarak tespit edilmiştir. Lando ve arkadaşları yoğun destek tedavisinin uygulandığı bir programda 1 yıllık bırakma oranlarını sırasıyla %16 ve %22 olarak bulmuştur (133). Psikiyatrik bozukluğu olanlarda grup terapisi ile 38 kişide yapılan bir çalışmada üçüncü ay sonunda hastaların yaklaşık ¼'ünün sigarayı bıraktığı bildirilmiştir (134). Uzaslan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise motivasyonel destek ve yakın izlem ile bir yıllık %40 başarı elde edilmiştir (135). Sigara bıraktırmada yaklaşımlardan biri bırak ve kazan şeklinde olup çoğu sigara içicisinde pozitif bırakma girişimine sebep olur. Ödüllü bırakma ile 1.ayda sigara bırakma oranı %34, 1 yıllık takipte ise %23 olarak bulunmuştur (136). Sonuç olarak sigara bırakma konusunda sadece doktor tavsiyesi ve takip de çok önemlidir. Her branştaki hekim kendisine gelen hastasından sigara konusunda anamnez almalı ve sigara bırakma konusunda tavsiyelerde bulunmalı ve vakit ayırmalıdır.

Çalışmamızda 24 saat boyunca deriye yapıştırılan nikotin bantları kullanıldı. Nikotin bant grubundakilere ikişer hafta boyunca 52.5 mg (30 cm²), 35 mg (20 cm²), ve 17.5 mg (10 cm²) nikotin içeren bantlar uygulandı. 2, 4, 8, 12 ve 24.haftalarda sigarayı bırakma oranları %50, %36, %28, %26 ve %26 olarak tespit edildi. Nikotin bant grubunda ilk 2 haftalık dozlar tarafımızca temin edilmiştir. Bu grupta 2.haftada bant kullanımına uyum %84 iken 6.haftada %22'ye düşmüştür. Takiplerde nikotin bantlarının hastaların bir kısmında maddi sebeplerden dolayı temin edilemediği öğrenildi. Nikotin bantları tam doz verilebilseydi belki de bırakma oranları daha yüksek olacaktı. Çan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastaların büyük kısmının bant kullanmak istemedikleri ve bant reçete edilen hastaların büyük kısmının da düzenli olarak bant tedavisini kullanmadıkları, ilk haftanın sonunda kullanıma son verdikleri izlenmiştir (137). Nikotin bant ile bırakma oranlarımızla serbest ve bupropion grubu arasında fark bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada 21 mg'lık 24 saatlik bantların 16 saatlik 15 mg bantlara oranla daha fazla dozda nikotin saldığı görülmüştür (138). Absorbe olan nikotin miktarındaki farklar ve nikotin salınımının hızı yoksunluk semptomlarını ve sigara içme isteğinin yenilmesinde önemlidir. Sabah sigara isteği olan hastalarda yapılan

16 saatlik bant tedavisini 24 saatlikle karşılaştıran bir çalışmada semptomları gidermede 24 saatlik olan daha etkili bulunmuş ve bu da hem sabah hem de gün boyunca daha yüksek nikotin düzeylerini sağlamasına bağlanmıştır (139).

Sigarayı bırakmak isteyen 214 kadında ücretsiz nikotin bantı yanında proaktif telefon görüşmesi yapılan bir çalışmada 3 aylık takipte bant+proaktif telefon desteği yapılan kadınların %42'sinin, sadece bant verilenlerin ise %28'inin sigarayı bırakabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte 6.ayın sonunda her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu da ek olarak telefon görüşmelerinin yapılmasının kısa dönemde faydalı olup uzun dönemde etkisi olmadığını düşündürmüştür (140). Bizim çalışmamızda da telefon görüşmeleri yanında her üç gruptaki hastaların kliniğe çağırılması ile başarı her üç grup için de benzer oranlarda olmuş olabilir.

Çalışmamızda nikotin bantıyla ilgili yan etkilerden en sık başağrısı, sinirlilik ve uykusuzluk görüldü, nikotin bantını bırakmayı gerektirecek kardiyovasküler sisteme ait yan etki tespit edilmedi.

Çalışmamızda erkek ve kadınlar arasında nikotin bant tedavisi sırasında bırakma açısından 24.haftada anlamlı fark tespit edilmedi. Kadınların NRT'e erkeklere göre daha az cevap verdiğini tespit eden çalışmalar bulunmaktadır (141,142). Nonnikotik tedavilerin kadınlar için daha etkili olabileceği düşünülebilir (143). Bununla birlikte NRT'ye kadınlar her zaman erkeklerden daha kötü cevap vermemektedir (144-146). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 1 yılın sonunda sigarayı bırakma açısından cinsiyet farkı görülmemiştir (147).

Daughton ve ark. yaptığı bir çalışmada dört haftalık 21 mg nikotin bant kullanımını takiben bırakma oranı %39, plaseboda ise %13.5 olarak bulunmuştur (148), 935 kişiyi kapsayan Transdermal Nikotin çalışma grubunda altı hafta boyunca 21 mg'lık bant tedavisi uygulanmış ve bırakma oranı aktif tedavi grubunda %61, plaseboda ise %27 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 6.haftada bant kullanımına uyum %90 olarak bildirilmiştir (149). Bizim çalışmamızda ise bant kullanımına uyum 6.haftada oldukça düşük olup %22 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki başarı oranlarının bu çalışmadan düşük olmasının sebebi bant kullanımına uyumun düşük olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda 4.hafta sonunda bırakma oranları nikotin bant grubu için %36, serbest grup içinse %22.5 idi. 8.haftadaki bırakma oranlarına bakıldığında; nikotin bant grubunda oran %28, serbest grupta %22.5 olarak bulundu. Hurt ve ark. yaptığı çalışmada ise 6.haftanın sonunda aktif tedavi grubu ve plaseboda bırakma

oranlarını %77 ve %39 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada sigarayı bırakma takipler sırasında sigaradan bir puf bile içmemiş olma ve ekspiryum havasında CO'in 8 ppm'in altında olması olarak tanımlanmıştır (150). Başarılı olma tanımı bizim çalışmamızla benzemektedir ancak bırakma oranları daha yüksektir. Bu çalışmada 6.haftada bant kullanımına uyum %42.2 iken bizim çalışmamızda %22 olarak bulunmuştur.

Nikotin bantların plaseboya karşılaştırılınca bırakma oranlarını iki kat arttırdığı bildirilmesine rağmen çalışmamızda 6.haftada gruplar arasında bırakma açısından fark tespit edilmedi. Çalışmamızda bant kullanımına uyum arttırılırsa başarı oranları daha artabilirdi. Bu da bant giderlerinin sosyal güvenlik kapsamında verilmesiyle sağlanabilir.

Yatan hastalarda yapılan randomize bir çalışmada 2 ay boyunca transdermal nikotin yanında 116 katılımcıya minimal danışmanlık hizmeti verilmiş, 117 hastaya ise yoğun danışmanlık ve telefon görüşmeleri sağlanmıştır. 6.ayda yoğun görüşme yapılan gruptaki hastaların %35'i, diğer gruptakilerin ise %21'i sigarayı bırakabilmiştir (151).

Önerilen bant dozu ağır sigara içicilerde yeterli olmayabileceği bildirilmiştir. Ağır sigara içiciler (örnek 1.5-2 paket/gün) veya daha yüksek bazal plazma kotinin düzeyi olanlar (≥ 250 ng/ml) daha yüksek başlangıç dozları gerektirebilir. Bununla birlikte standart 21 mg/günlük nikotin bantı sigara içilirken sağlanan nikotinin yaklaşık %50'sini vücuda salar (152).

22 mg'lık bant kullanan hastaların plazma nikotin ve kotinin düzeylerinde kişiler arasında farklar bulunduğunu tespit edilmiştir. Birçok çalışmada nikotin replasmanında semptomların ortadan kaldırılmasının doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Randomize bir çalışmada farklı dozda nikotin bantları (plasebo, 15 mg/16 saat, 25 mg/16 saat) bazal kotinin düzeylerine göre bantlar uygulanıp yüksek bazal kotinin düzeyleri olan kişilerin (≥ 250 ng/ml) daha düşük bırakma oranları olduğunu bulunmuştur (153). Bu yüzden hastaların kotinin düzeylerine bakarak nikotin bantlarının gerekli dozunun verilmesi daha uygun olabilir. Bizim çalışmamızda ise maliyeti yüksek olduğu için kan kotinin düzeyine bakılmadı.

Çalışmamızda nikotin bant grubunda yoksunluk semptomlarından uykusuzluk serbest gruba göre daha fazla oranda görüldü. Bu ilacın kendi yan etkisinden de kaynaklanmış olabilir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise nikotin bantı ile sigara bırakma oranı 1 yıllık takip sonunda %33.6 iken başlangıçta sadece kısa eğitim verilen olgularda ise %10.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada olgulara içtiği sigara sayısına göre 20 sigara/gün içenlere 21 mg/24 saat/gün nikotin bantı başlanıp dörder hafta periyodlarla 14 ve 7 mg ile tedaviyi 3 aya tamamlamışlardır (147). Nikotin bantı ile yüksek başarı oranı sağlanmasının sebepleri bu şekilde nikotin bant dozunun kişilere uygun olarak seçilmesi ve tedavinin daha uzun süre verilmesi olabilir.

Yatan hastalarda sigarayı bırakmak isteyenlere randomize olarak normal bakım (başvuruda ek öneride bulunulmamış), danışma hizmeti veya NRT+danışma hizmeti verilmiştir. Taburcu edilirken hastalardaki sigara bırakma oranları sırasıyla %55, %43 ve %37 olarak bulunmuştur. 12. aydaki sigara bırakma oranları ise %11, %4 ve %8 olarak bulunmuştur (154).

Çalışmamızda randomize olarak bir gruba bupropion tedavisi uygulandı. Bupropion uygulanan grupta sigara bırakma oranları 2.haftada, 4.haftada, 8.haftada, 12.haftada ve 24.haftada sırasıyla %58, %46, %38, %34 ve %26 olarak bulunmuştur. Takiplerde bupropion grubunda ilaç kullanımına uyum giderek azalmış, 1.haftada %100, 2.haftada %90 iken 6.haftada %20'ye düşmüştür. Bupropionun 2 haftalık dozları kişilere verilmiştir. Ancak hastaların büyük bir kısmı ekonomik sebeplerden dolayı ilaçları alamamış, dolayısıyla tam bir şekilde kullanamamıştır. İlaçlar yeterli sürede kullanılabilseydi bırakma oranları daha yüksek olabilirdi. Randomize kontrollü çalışmaların özetlendiği bir analizde 6.aydaki bırakma oranları bupropion grubunda %21-35 arasında, plasebo grupta ise bırakma oranları %10-19 arasında tespit edilmiştir (155). Bizim sonuçlarımız da bu sonuçlarla benzer olup; 6.ayda bırakma oranları %26 olarak bulunmuştur. bulunmuştur. Bupropionla ilgili olarak yapılan ilk çalışmada Beck depresyon skorunun yüksek olmasının artmış rölapla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bupropionun daha yüksek dozları major depresyon öyküsü olan hastalarda daha etkili bulunmuştur.(156,157). Bizim çalışmamızda da Beck depresyon skorları yüksek olanlarda anlamlı derecede daha düşük başarı oranı tespit edildi. Özellikle de Beck depresyon skoru 13'ten yüksek olanlarda bu fark oldukça belirgindi. Çalışmamızda bupropionla ilgili yan etkilerden ağız kuruluğu, baş ağrısı ve uykusuzluk en sık tespit edildi. 31 yaşındaki bir erkek hasta sigara içme isteğini arttırdığı gerekçesiyle bupropion kullanımına son verdi. Literatürde de akut dozlarda amfetamin ve bupropionun sigara içme isteğini arttırdığı yönünde bildiri

bulunmaktadır (158). Bir kişi de halusinasyon görme sebebiyle ilacı almadı. 2 kişide de impotans geliştiği bildirilmesi üzerine bupropion tedavisine son verildi. Literatürlerde bupropionun özellikle diğer antidepresanların kullanımı sonrası gelişen impotanza etkili olduğu bildirilmekle birlikte bu kişilerde bu tip yan etkinin gelişmesi kişisel faktörlerden kaynaklanmış olabilir (159). Bizim çalışmamızda bupropion kullanımı sırasında kardiak yan etki sebebiyle ilaç kullanımına son veren hasta olmadı.

Çalışmamızda bupropion kullanımı sırasında 6.ay sonunda kilo artışı 0.9 ± 3 idi. Nikotin bantında ise 2.3 ± 1.5 , serbest grupta ise 2.7 ± 2.2 olarak tespit edildi. Bupropion grubunda kilo artışı diğer gruplara göre düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Her üç grup arasında bırakma ile cinsiyet arasında da istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda yoksunluk semptomlarından uykusuzluk serbest gruba oranla (%9.6) bupropion grubunda (%40) anlamlı derecede daha fazla oranda bulundu. Bu durum bupropionun kendi yan etkisinden kaynaklanmış olabilir. Özellikle 300 mg/gün bupropion tedavisi kullananlarda %30-45 oranında uykusuzluk geliştiği bildirilmektedir (121). Bu da bupropionun sigara bıraktırmada kullanımında bir dezavantaj olabilir.

Yapılan bir çalışmada 615 kişilik bir gruba randomize olarak plasebo, 100, 150 ve 300 mg/gün 7 hafta boyunca bupropion tedavisi uygulanmış olup sigara içme miktarının az olması, daha önce kısa periyodlar (örneğin<24 saat) veya uzun periyodlarla (Örnek>4 hafta) sigarayı bırakmış olma, erkek cinsiyet kullanılan bupropion dozundan bağımsız olarak daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (126).

Jorenby ve ark. tarafından randomize çift kör olarak yapılan bir çalışmada 9 haftalık tedavi uygulanmıştır. 6.aydaki sigarayı bırakma oranları nikotin bantta %21.3, bupropionda %34.8, bupropion ve nikotin bantının kombine verildiği grupta %38.8 ve serbest grupta ise %18.8 olarak bulunmuştur. 12 aydaki sigarayı bırakma oranları, nikotin bant grubunda %16.4, bupropion grubunda %30.3, nikotin bantı ve bupropionun birlikte verildiği grupta %35.5, plasebo grubunda %15.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucu olarak bupropionun tek başına veya kombine kullanımının nikotin bantı ve plaseboya oranla önemli oranda daha yüksek uzun dönem sigara bıraktırma oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. Bupropion tedavisine göre kombine tedavide sigarayı bırakma oranları daha fazla iken fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (160). Bizim çalışmamızda her üç grup arasında fark tespit edilmeyişi hastaların bupropion tedavisini düzenli

kullanmadıklarından ve tedavi süresinin daha kısa oluşundan kaynaklanabilir. Bu çalışma periyodu boyunca toplam 8 kez olgular telefonla aranarak motivasyonları sağlanmış, bizde ise 6 aylık takip periyodu boyunca olgular 3 defa arandılar, arama sayısı arttırılırsa biraz daha etkili olunabilirdi. Bu çalışmada hastaların ortalama beck depresyon skorları nikotin bant grubunda 3.9, bupropion grubunda 4.4, kombine grupta 3.5 ve plasebo grubunda ise 4 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise nikotin bant grubunda 7, bupropion grubunda 6.6 ve serbest grupta ise 8.2 idi. Beck depresyon skorlarının bizim hastalarımızda daha yüksek olması başarı oranlarımızın daha düşük olmasını açıklayabilir. Ayrıca hastalara haftalık biyokimyasal testler uygulanmış, bu da bırakma oranlarında artışa katkıda bulunmuş olabilir.

Gruplar arasında kilo artışı açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Bupropionun sigara bırakma sonrası kilo alımını azalttığını bildiren çalışmalar vardır. Sigarayı bırakmayı takiben kilo alımını azaltan yöntemlerin özellikle kadınlarda faydalı olabileceği düşünülmektedir (161). Kilo değişikliği açısından gruplar arasında fark olmamasının sebebi hastaların ilaç kullanımına uyumlarının yeterli olmamasından kaynaklanabilir. İlaç kullanımına uyumları daha iyi olsaydı serbest gruba oranla kilo değişikliği farklı çıkabilirdi.

Bizim çalışmamızda nikotin yoksunluk semptomlarından en sık sigara içme isteği, karamsarlık, iştah artışı ve açlık tespit edildi. Sigara içme isteğinin hastaların %90'ından fazlasında görülmesi olguların kendilerine uygun dozda veya yeterli sürede ilaç kullanımı olmamasından kaynaklanabilir. Sigara içme isteğinin ömür boyu azalarak devam etmesi de üzerinde durulması gereken ve bu konuda araştırmaların yapılması gereken bir konudur.

Nikotin bantı 1 haftalık dozlar şeklinde ve daha ucuz olmasından bunu temin etmede bupropion kadar problem yaşanmadı. Bunun yanında 60 tabletlik formda olan ve diğerine oranla pahalı olan bupropion tedavisini almak birçoğu için sıkıntı ortaya çıkardı ve hastaların çoğu ilacı alamayıp kendisi bırakmayı denedi veya takiplere gelmedi. Bu ilacın 60'lık formu yanında 20'lik tablet gibi formlarının piyasaya çıkarılması alım gücü düşük olan hastalarda daha pratik bir yaklaşım olabilir.

Çalışma plasebo kontrollü yapılabilirdi ama plasebo tablet ve bant elimizde mevcut olmadığından bu mümkün olmadı. İlaçların başlangıç dozları bizim

tarafımızdan temin edilebildi. İdame dozlar hasta tarafından temin edildi. Bu da daha çok hastaların tedavisinin yarım kalmasına sebep oldu.

Bırakan ve bırakamayanlarda beck depresyon skorları tekrarlanabilir böylece tedavi sonrası depresyonu olanlardaki değişiklikler ve bırakma üzerindeki etkisi incelenebilirdi. Tedavi süresi her iki grup için 6 hafta olarak belirlendi, bu süre biraz daha uzatılabilirdi.

Sigara bıraktırma poliklinikleri randevu sistemiyle çalışmalı, bu iş için özel ayrılmış bir ortamda hastalara hizmet verilmelidir. Bu karşıdaki kişinin olaya daha ciddi bakması ve güvenini sağlamak açısından önemli olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Her hekim sigarayla ilgili anamnez almalı, hastasına sigarayı bırakma konusunda zaman ayırmalıdır.
- Her kişinin sigarayı bırakması için ilaç tedavisine ihtiyaç duyulmayabilir. Yoğun danışmanlık hizmeti verilerek de kişilere faydalı olunabilir.
- İlaç başlanması planlanan olgularda ilaç seçimi kişiye uygun olarak başlanırsa başarı oranları artırılabilir.
- Tedavi verilen olgularda yoksunluk semptomlarının yoğunluğuna göre tedavi süresi belirlenmelidir.
- Nikotin bantlarının dozları bazal kotinin düzeyleri veya günlük içilen sigara sayısına göre bireyselleştirilebilirse daha yüksek bırakma oranları elde edilebilir.
- Hastaların tedaviye uyumları sigara bıraktırmada önemli bir faktördür.
- Depresif semptomları olan hastalarda; özellikle de beck depresyon skorları 13'ün üzerinde olanlara daha yoğun danışmanlık hizmeti verilmeli, tedaviye uyumları üzerinde durulmalıdır.
- Sigara bıraktırmayla ilgili preparatlar sosyal güvenlik kapsamına alınmalı, böylece kişilerde ilaç kullanımına uyum artırılmalıdır.
- Sigarayı bırakanlar her an için potansiyel birer sigara içicileri olduklarından telefon görüşmeleri ile sigara içme istekleri olup olmadığı sorgulanmalı; klinik takiplere çağrılarak motivasyonları sürdürülmelidir.
- Sigara bağımlılığının tedavisinde ilaç tedavisi hastaların çoğunda yeterli olmamaktadır. Bu da hastalarda daha etkili yeni tedavi yaklaşımları gereğini gündeme getirmektedir. Nikotin bağımlılığı bazı ailelerde sık görülmekte ve sigara bırakamayanların da daha çok ailelerinde ağır sigara içicilerinin olduğu bildirilmektedir. Bu da bu konudaki genetik çalışmaların önemini ve sürdürülmesi gerektiğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR:

1. World Health Organisation. Tobacco or Health: A global Status report, Geneva; World Health Organization 1997;10-18
2. A-29 World Health Organization. Smoking in China:A time bomb for the 21st Century, fact sheet no:177.Genova, Switzerland, World Health Organization, 1997
3. Murin S, Silvestri G. Smoking and pulmonary and cardiovascular diseases. Clin Chest Med 2000;21:1-9
4. Centers for disease control, Cigarette smoking among adults-United States, Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:869-873
5. B-100 US Department of Health and Human Services:The Health consequences of smoking for woman. A report of the Surgeon General. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health services, Office on smoking and Health.1989; 8411
6. Corrao MA, Guindon GE, Sharma N, Shokoohi DF. Tobacco Control Country Profiles. Atlanta GA; American Cancer Society. 2000; 344
7. Bilir Ş, Mağden D. Hacettepe Üniversitesi Öğrencilerinin sigara alkol ilaç alma ve uyuşturucu madde kullanma alışkanlığının araştırılması. Sağlık Dergisi.1984;58 (4-6):15-30
8. Aykut M, Öztürk Y. Erciyes Üniversitesinin çeşitli fakültelerinde okuyan öğrencilerin sigara içme durumu ve bunu etkileyen bazı faktörler. Sağlık Dergisi 1989; 61 (1):60-72
9. Özdamar K, Canküyer E, Dinçer S, Türe M. Üniversite Öğrencilerinin sigara alışkanlığı üzerine bir araştırma. Tr J Med Sci 1990; 14:669-679

10.Cimrin A, Ergin S, Akkoçoğlu A, Öztürk R. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci ve çalışanlarında akciğer hastalıklarının sigara ile ilişkisinin incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1988; 3 (3):54-61

11.Çivi S, Şahin TK. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin sigara konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. Aile ve Toplum 1991; 1:49-55

12.Bilir Ş, Mağden D, San P, Atik B, Artan İ, Üstün E. Hacettepe Üniversitesi öğrencilerinin sigara-alkol-ilaç alma ve bağımlılık yapan maddeleri kullanma alışkanlığının araştırılması. Sağlık Dergisi 1993;65 (1):65-75

13.Özdemir T, Saka O, Artvinli M. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin sigara içme alışkanlıkları ve sigaranın sağlığa etkileri konusundaki düşünceleri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1992; 9 (1-2) :7-10

14.Keskinler D, Güraksın A, İnandı T, Tufan Y. Atatürk Üniversitesi öğrencilerinde sigara içme prevalansı ve etkili faktörler. VI.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı Adana. 1998;467

15.Evci D, Aycan S. Ortadoğu Teknik Üniversitesi öğrencilerinde alkol ve sigara alışkanlık düzeyi ve buna etki eden bazı faktörler. VI.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı Adana.1998; 464

16.Metintaş S, Sarıboyacı MA, Nuhoğlu S, Metintaş M, Kalyoncu C, Etiz E et al. Smoking patterns of university students in Eskişehir, Turkey.Public Health 1998; 112 (4):261-264

17.Şahin Ü, Öztürk M, Ünlü M, Uskun E, Akkaya A. Üniversite öğrencilerinin sigara kullanım ve bağımlılık düzeylerini etkileyen faktörlerin irdelenmesi.25.yıl akciğer günleri kongre kitabı. Ed.Özyardımcı N, Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi 2000; 278-291

18.Ertem G, Cömert F, Keskin N, Dişçi R. Türkiye'de koroner kalp hastalığı risk faktörleri prevalansı: İstanbul çevresinde sigara kullanımı. İstanbul Halk Sağlığı Bülteni 1987;1 (2):12

19.Fidaner C. Bir kurumda sigarayı bırakma kampanyası ve etkileri. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 88.Bildiri Özetleri.Antalya 1988; 39

20.Saltık A, Yılmaz T, Yorulmaz F, Yücel V, Dindar İ. Edirne merkezinde orta dereceli 318 okul öğretmeninde sigara içme davranışı ve Spielberger testi ile ölçülen kaygı düzeyinin incelenmesi. Ege Tıp Dergisi 1991; 30 (4):524-529

21.Özkan H, Uçan S, Meydanlı M. Ankara toplumunun çeşitli kesimlerinde sigara içme sıklığı ve sigara içenlerde dispepsi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 1992;12:258-263

22.Bilir N, Doğan BG, Yıldız AN. Smoking behaviour and attitudes (Turkey). Final Report of Research for International Tobacco Control. Ankara. 1997

23.Açık Y, Sezer RE, Karaman F, Sezer H, Oğuzöncül F, Dinç E, et al. Smoking among religious professionals in Turkey.Tob Control 1998; 7:326-327

24.Sezer RE, Öztürk ŞZ, Bilgin N, Açık Y, Çandır Z, Özdemir N. Elazığ'da görev yapan hekimlerin ve diş hekimlerinin sigara konusundaki davranışları, tutumları.Turkish Journal of Medical Sciences 1990; 14:381-390, 657-668

25.İliçin E, Ertem M, Saka G, Elmacı N, Özkaynak V, Spor Y ve ark. Dicle Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastahanesinde sigara içme ve bırakmaya ilişkin tutum ve davranışlar. Gençlerin sağlık sorunları kitabı. Öztürk Y(ed). Kayseri Erciyes Üniversitesi Yayını, 1993; 362-368

26.Demircan C, Önder Y, Emirler N, Deniz R, Oktar F, Şahin B. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi çalışanlarında sigara içme sıklığı ve nedenlerinin incelenmesi. OMÜ Tıp Dergisi 1994;11 (3):165-172

27.Çan G, Özlü T, Bülbül Y, Torun P. Trabzon il merkezinde görev yapan doktorlarda sigara içme alışkanlığı. VI.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı Adana. 1998; 466

28.Öncel S.İzmir metropolünde çalışan sağlık personelinin sigara konusundaki tutum ve davranışları. IV.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir 1994;671-673

29.İncekara F. Endüstri Bitkileri ve Islahı, Keyf Bitkileri Islahı. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları.1979;84

30.Özgüven M. Der Einfluss von Trocknungsart und Insertionshöhe auf die Alkaloide der Türkischen Tabaksorten. Landwirtsch. Forschung 1985; 38:4

31.Anonim. Türk Standartlar Türk Tütünleri. UDK.Türk Standartları Enstitüsü.1971; 633,71

32.Sekin S. Tütün biyokimyası ve teknolojisi. Lisansüstü Ders notları. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü, 1999

33.International Agency for research on cancer:Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of carsinogenic risk of chemicals to humans, Lyon, IARC, 1986;38

34.Baker RR. The effect of ventilation on cigarette combustion mechanisms. Recent Adv Tobacco Sci 1984; 10:88-150

35.US Department of Health and human Services:The health consequences of smoking:involuntary smoking (DHSS publication no (phs) 87-8398). Washington, DC, US Government Printing Office, 1986.

36.US Department of Health and Human Services:The health consequences of smoking: 25 years of progress Atlanta, Centers For Disease Control, Office on Smoking and Health, 1989;89:8411

37.Oldendorf WH.Lipid solubility and drug penetration in the blood brain barrier. Proc Soc Exp Biol Med 1974; 147:813-815

38.Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of Neuropsychopharmacology, Massachusetts, Sinauer Associates, 1997; 591-61

39.O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In:Hardman JG and Limbird LE (eds) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10 th ed. New York, Mc Graw-Hill. 2001; 621-642

40.Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. Thorax 1994; 49 (8):825-834

41.Bennett WD, Chapman WF. Effectiveness of cough for enhancing mucus clearance in asymptomatic smokers. Chest, 1992; 102:412-416

42.Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, Mac William L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. Thorax 1989; 41:519-523

43.Skrett SJ. Host defences against respiratory infection. Med Clin North Am 1994; 78 (5):941-966

44.Sherman CB. The health consequences of cigarette smoking. Med Clin North Am 1992; 76 (2):355-375

45.Savaci D, King ET. Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages: Smokers versus nonsmokers. J Infect Dis. 1988; 168 (6):1309-1316

46.Costabel U, Bross KJ, Reuter C. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. Chest 1986; 90 (1):39-44

- 47.Fabbri L, Caramori G, Bene B, Papi A, Ciaccina A. Chronic obstructive pulmonary disease international guidelines. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 1998; 4:76-84
- 48.Samet JM. The relationship of smoking to COPD, Chronic Obstructive Pulmonary disease Ed:Cherniack NS. WB Saunders Company, 1991; 249-259
- 49.Warwick MT, Hodson ME, Corrin B, Kerr IH. *Bronchitis*, Beacon Press, 1990; 1-20
- 50.Galvan Fernandez C, Suarez Lopez de Vergara RG, Olivia Hernandez C, Domenech Martinez E. Respiratory disease in young people and smoking. *Arch Bronconeumol*.2000;186-190
- 51.Nelson E. The miseries of passive smoking. *Hum Exp Toxicol* 2001; 2:61-83
- 52.Maser E. The protective role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase/carbonyl reductase against tobacco-smoke related lung cancer. *Enzymology and molecular biology of carbonyl metabolism*. New York, Kluwer academic, plenum publishers 1999; 379-387
- 53.Hou SM, Falt S, Nyberg F. Glutathione S-transferase T1-null genotype interacts synergistically with heavy smoking on lung cancer risk:*Environ Mol Mutagen* 2001; 38 (1):83-86
- 54.Trichopoulos D, Petridou E, Lipworth L, Adami HO. Epidemiology of Cancer, In; De Vita VT, Hellman JS, Rosenberg SA. Eds.*Cancer Principles and practice of Oncology*, 5th edition, Philadelphia, New York, Lippincott-Raven 1997;12:240-241
- 55.Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17:122-132
- 56.Colby TV. Bronchiolitis: Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101-109

57. Myers JL, Veal CF JR, Shin MS, Katzenstein AA. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:880-884

58. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999, 54:1009-1014

59. Schönfield N, Frank W, Weing S. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60:38-44

60. Chuchalin AG. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Ter Arkh* 2000; 72:5-12

61. Hance AJ, Basset F, Saumon G, Danel C, Valeyre D, Battesti JP et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465:643-656

62. Shinton R, Beevers G. Meta analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298:789-794

63. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269 (2):232-236

64. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle age women. *N Eng J Med* 1988; 318:937-941

65. American Diabetes Association. Smoking and Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:564-566

- 66.Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GD. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339:1128-1130
- 67.Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115:272-275
- 68.Lundman B, Asplund K, Norberg A. Smoking and metabolic control in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990; 227:101-106
- 69.Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications study group. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18:785-792
- 70.Krimholtz M, Thomas S, Viberti GC. Cigarette smoking and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2000; 130:85-93
- 71.Stegmary BG. A study of patients with diabetes mellitus (type 1) and end-stage renal failure:Tobacco usage may increase risk of nepropathy and death. *J Intern Med* 1990; 228:121-124
- 72.Manson JE, Ajani UA, Lis S, Nathan DM, Henneskens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109:538-542
- 73.Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in distribution of body fat. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989; 261:1169-1173
- 74.Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol* 1985; 22:287-292
- 75.Ericsson UB, Lindgarde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalance of goitre thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991; 229:67-71

76. Baer L, Radichevich I. Cigarette smoking in hypertensive patients. Blood pressure and endocrine responses. *Am J Med* 1985; 78:564-568

77. Pomerleau OF. Nicotine and central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93:2-7

78. Daniel M, Martin AD, Faiman C. Sex hormones and adipose tissue distribution in premenopausal cigarette smokers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:245-254

79. Medina E, Arteaga P, Pizarro L, Ahumada M. Effects of cigarette smoking in women. *Rev Med Chil* 1990; 118:253-258

80. Mc Ginnis J, Foege W. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993;270:2207-2212

81. Fielding J. Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313:491-498,

82. Shopland D, Burns D: Medical and public health implications of tobacco addiction. In: Orleans CT, Slade J eds: *Nicotine Addiction, Principles and Management*. New York, Oxford University Press, 1993, 105-128

83. Kannel W, Mc Gee D, Castelli W: Latest perspectives on cigarette smoking and cardiovascular disease. The Framingham study. *J Cardiac Rehabil* 1984;4:267-277,

84. Goldenstein M, Niaura R: Smoking. In: Topol E, Bristow M, Isner J: *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998

85. Allred E, Bleecker E, Chaitman B, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD et al. Short term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1989; 321:1426-1475

86.Gordon T, Kannel WB, Mc Gee D, Dawber TR. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham Study. *Lancet* 1974; 2:1345-1348

87.Stemmermann GN, Marcus EB, Buist AS, Mac Lean CJ. Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk: Prospective study of Japanese men in Hawaii. *Gastroenterology* 1989; 96:1419

88.Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, Mc Pherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking and the use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study of women of childbearing age *BMJ*, 1986; 292:1101-1103

89.Okuda K, Kondo Y. Primary Carcinoma of the liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, J Berk E (ed) *Bockus, Gastroenterology*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1995; 2199

90.Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990; 45:816-820

91.Fels LM. Risk assesment of nephrotoxicity of cadmium. *Ren Fail* 1999; 21:275-281

92.Freni SC, Dalderup LM, Oudegeest JJ, Wensveen N. Erythrocyturia, smoking and occupation. *J Clin Pathol* 1977; 30:341-344

93.Orth SR, Ritz E, Schrier RW. Renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51:1669-1677

94.Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, Zellner JL, Stroud MR, Crawford FA. Early and long term results of coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorasic Surg* 2000; 70:813-818

- 95.Ebrahim SH, Decoufle P, Palakathodi AS. Combined tobacco and alcohol use by pregnant and reproductive-aged women in the United States. *Obstet Gynecol* 2000; 96:767-771
- 96.Barbieri RL, McShane M, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cells aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46:232-236
- 97.Hardy R, Kuh D, Wadsworth M.Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol* 2000; 29:845-851
- 98.Greer JP, Maria RB, Kinney MC. Acute myelogeneous leukemia. In:Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds) *Wintrobe's clinical hematology* 10th ed. Egypt: Mass Publishing Co, 1999;2,2273-2319
- 99.A US Public Health Service report: A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283:3244-3254
- 100.Schwartz JL. Review and evaluation of smoking cessation methods:The United States and Canada, 1978-1985.Bethesda, US National Cancer Institute, 1987
- 101.Gillams J, Lewith GT, Machin D. Acupuncture and group therapy in stopping smoking. *Practitioner* 1984; 228:341-4
- 102.Fuller JA. Smoking withdrawal and acupuncture. *Med J Aust* 1982; 1:28-29
- 103.Schwartz JL. Evaluation of acupuncture as a treatment for smoking. *Am J Acupuncture* 1988; 16:135
- 104.Grenhoff J, Svensson TH. Pharmacology of nicotine. *Br J Addict* 1989; 84:477-492

105.Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978; 3:235-241

106.Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *B J Addict* 1991; 86:1119-1127

107.Lillington GA, Leonard CT, Sachs DPL. Smoking cessation. *Clin Chest Med* 2000; 21(1):199-207

108.Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficiency of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-142

109.Hughes J, Goldstein M, Hurt R, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281:72-76

110.Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K. A double blind trial of nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269:1268-1271

111.Sutherland G, Stapleton JA, Russell MAH, Jarviz MJ, Hajek P, Belcher M et al. Randomized controlled trial of a nicotine nasal spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340:324-329

112.Blöndal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: Randomised trial with 6 years follow up. *Br J Med* 1999; 318:285-289

113.Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper JB: Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: Results of a double blind randomised trial. *JAMA* 1988;259:2863-2866,

114.Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs*1995; 50:197-207

115. Glassman AH, Covey LS, Dalack G, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J: Smoking cessation, clonidine and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:670-679

116. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo- controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:438-444

117. Gonzales D, Bjornson W, Durcan MJ, White JD, Johnston JA, Buist AJ et al. Effect of gender on relapse prevention in smokers treated with bupropion SR. *Am J Prev Med* 2002; 22:234-239

118. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-433

119. Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A multicenter evaluation and safety of 150 and 300 mg/d sustained release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin Ther.* 1998; 20:505-516

120. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001; 9:544-551

121. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasela TH, DeVeaugh-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 3(2):131-40

122. Dobson R. Antismoking drug comes under scrutiny after deaths. *BMJ* 2001; 322:452

123. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50:256-261
124. Zyban Safety Update. London, England: Medicines Control Agency. April 11, 2002
125. Zyban. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; April 2002
126. Dale LC, Glover ED, Sachs DP. Bupropion for smoking cessation. *Chest* 2001; 119:1357-1364
127. Niaura R, Goldstein MG, Depue J: Fluoxetine, symptoms of depression, and smoking cessation. *Ann Behav Med* 1995; 17:61
128. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT: Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psych* 1998; 55:683-690
129. Fiore M, Jorenby D, Baker T, Kenford S. Tobacco dependence and the nicotine patch. *JAMA* 1992; 268:2687-2694
130. Kottke TE, Battiska RN, Difriese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation intervention in medical practice: a meta analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259:2882-2889
131. Cummings SR, Coates TJ, Richard RJ, Hansen B, Zahnd EG, Vandermartin R. Training physicians in counseling about smoking cessation: a randomized trial of the 'quit for life' program. *Ann Intern Med* 1989; 110:640-647
132. Strecher VJ, O'Malley MS, Villagra VG, Campbell EE, Gonzalez JJ, Irons TG et al. Can residents be trained to counsel patients about quitting smoking? Results from a randomized trial. *J. Gen. Intern. Med* 1991; 6:9-17

133.Lando HA, McGovern PG, Barrios FX, Etringen BD. Comparative evaluation of American Cancer Society and American Lung Association Smoking Cessation Clinics. *Am J Public Health* 1990; 80:554-559

134.Kisely SR, Wise M, Preston N, Malmgren S, Shannon P. A group intervention to reduce smoking in individuals with psychiatric disorder: brief report or a pilot study. Primary Care Mental Health Unit, University of Western Australia. *Aust N Z J Public Health* 2003;27(1):61-3

135.Uzaslan E, Özyardımcı N, Karadağ M. The physicians intervention in smoking cessation: results of the five years of smoking cessation clinic. *Ann Med Scien* 2000;9:63-9

136.Lando HA, Pirie PL, Dusich KH, Elsen C, Bernards J. Community incorporation of quit and win contests in Bloomington MN. *Am J Public Health* 1995; 85, 263-264

137.Çan G, Öztuna F, Özlü T. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Sigara Bırakma polikliniği sonuçlarının değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2004; 52,69-74

138.Fant RV, Henningfield JE, Shiffman S, Strahs KR and Reitberg DP. A pharmacokinetic crossover study to compare the absorption characteristics of three transdermal nicotine patches. *Pharmacology Biochemistry and behavior*. 2000;67,3, 479-482

139. Shiffman S, Elash CA, Paton SM, Gwaltney CJ, Paty JA, Clark DM et al. Comparative efficiency of 24-h and 16-h transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addict* 2000;95,1185-95

140. Solomon LJ, Scharoun GM, Flynn BS, Secker-Walker RH, Sepinwall D, Free nicotine patches plus proactive telephone peer support to help low income women stop smoking. *Prev Med* July 2000;31,1:68-74

141. Bjornson W, Rand C, Connett JE, Lindgren P, Nides M, Pope F et al. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health 1995; 85:223-230

142. Swon GE, Jack LM, Ward MM. Subgroups of smokers with different success rates after use of transdermal nicotine. *Addiction* 1997; 92:207-217

143. Perkins KA. Nicotine Discrimination in men and women. *J Pharmacol Biochem Behav* 1999;64:295-299

144. Sachs DP, Sawe U, Leischow SJ, Nicotine transdermal patch smoking cessation and gender. In:LS Harris, (Ed), *Problems of drug dependence, 1991:proceedings of the 53rd Annual Scientific meeting, the College on problems of drug dependence, inc, government printing office, Washington DC, 1992; 367*

145. Sachs DP, Sawe U, Leischow SJ. Effectiveness of a 16 hour transdermal nicotine patch in a medical practice setting, without intensive group counseling. *Arch Intern Med* 1993;153:1881-90

146. Fortmann SP, Killen JD, Nicotine gum and self help behavioral treatment relapse prevention:results from a trial using population based recruitment. *J Consult Clin Psychol* 1995;63: 460-468

147. Demir T, Tutluoğlu B, Koç N, Bilgin L. Sigara bırakma polikliniğimizin bir yıllık izlem sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2004; 52:63-68

148. Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy:a randomized, placebo controlled , double blind study. *Arch Intern Med* 1991;151:749-752

149. Transdermal Nicotine Study Group:Transdermal nicotine for smoking cessation. *JAMA* 1991; 266:3133-3138

150.Hurt R, Lauger G, Offord K,Kottke TE, Dale LC. Nicotine replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch-a randomized double-blind placebo controlled trial. Mayo Clin Proc 1990; 65:1529-1537

151.Simon AJ, Carmody TP, Hudes ES, Synder E, Murray J. Intensive smoking cessation counseling versus minimal counseling among hospitalized smokers treated with transdermal nicotine raplacement:a randomized trial. Am J Med 2003;114:556-562

152.Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT and Schroeder DR. High dose nicotine patch theraphy: Percentage of replacement and smoking cessation. J Am Med Assoc 1995;274: 1353-1358

153.Paoletti P, Fornai E, Maggiorelli F, Puntoni R, Viegi G, Carrozzi L et al. Importance of baseline cotinine plasma values in smoking cessation:results from a double blind study with the nicotine patch. Eur Respir J.1996; 643-651

154.Molyneux N, Lewis S, Leivers U, Anderton A, Antoniak M, Brackenridge A, et al. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. Thorax, 2003;58:484-8

155. Hays JT, Ebbert OJ. Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. Mayo Clin Proc 2003; 78:1020-1024

156. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. Psychopharmacologia 2000; 148:33-40

157.Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al: A comparison of sustained release bupropion and placebo. N Engl J Med 1997;337:1195-1202

158.Cousins MS, Stamat HM, de Wit H. Acute doses of d-amphetamine and bupropion increase cigarette smoking. *Psychopharmacology* 2001;157 (3):243-53

159.Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. Sustained release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor induced sexual dysfunction: a randomized, double placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001;158:805-7

160.Jorenby D, Leischow S, Nides M, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-691

161.Perkins KA, Marcus MD, Levine MD, D'Amico D, Miller A, Broge M et al. Cognitive behavioral therapy to reduce weight concerns improves smoking cessation outcome in weight-concerned women. *J Consult Clin Psychol* 2001;69: 604-613

8. EKLER

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1. (0) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
(1) Kendimi üzgün hissediyorum.
(2) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
(3) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. (0) Gelecekte umutsuz değilim
(1) Gelecek konusunda umutsuzum.
(2) Gelecekte beklediğim bir şey yok.
(3) Benim için bir gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3. (0) Kendimi başarısız görmüyorum.
(1) Sanırım herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu.
(2) Geriye dönüp baktığımda pek çok başarısızlığım olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi bir insan olarak tamamıyla başarısız görüyorum.
4. (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
(1) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk almıyorum.
(3) Bana zevk veren hiçbir şey yok, her şey çok sıkıcı.
5. (0) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
(1) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
(2) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. (0) Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.
(1) Bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.
(2) Cezalandırılacakmışım gibi duygular içindeyim.
(3) Bir şeyler için cezalandırılıyorum.
7. (0) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
(1) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
(2) Kendimden hiç hoşlanmıyorum
(3) Kendimden nefret ediyorum.
8. (0) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum

- (1) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
- (2) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
- (3) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- (1) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şey yapamam.
- (2) Kendimi öldürmeyi isterdim.
- (3) Eğer bir fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10. (0) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
- (1) Eskisine göre şu sıralar daha çok ağlıyorum.
- (2) Şu sıralar her an ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şu sıralar istesem de ağlayamıyorum.
11. (0) Eskisine göre daha sinirli ve tedirgin sayılmam.
- (1) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
- (2) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
- (3) Şu sıralar her an için tedirgin ve sinirliyim.
12. (0) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
- (1) Eskisine göre insanlara daha az ilgiliyim.
- (2) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim
- (3) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. (0) Eskisi gibi kolay ve rahat karar verebiliyorum.
- (1) Eskisine kıyasla şu sıralar karar vermeyi daha çok erteliyorum.
- (2) Eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
- (3) Artık hiç karar veremiyorum.
14. (0) Eskisinden daha kötü bir dış görünümüm olduğunu sanmıyorum.
- (1) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmiş gibi düşünüyor ve üzülüyorum.
- (2) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.
- (3) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- (1) Bir işe başlamak için eskisinden daha fazla çaba harcıyorum.
- (2) Ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
- (3) Hiç çalışmıyorum.
16. (0) Eskisi kadar kolay ve rahat uyuyabiliyorum.

- (1) Şu sıralar eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.
- (2) Eskisine göre bir veya iki saat erken uyanıyorum ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.
- (3) Eskisine göre çok uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. (0) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
- (1) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
- (2) Şu sıralar neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
- (3) Artık hiç bir şey yapamayacak kadar yorgunum.
18. (0) İştahım eskisinden pek farklı değil.
- (1) İştahım eskisi kadar iyi değil.
- (2) Şu sıralar iştahım epey kötü.
- (3) Artık hiç iştahım yok.
19. (0) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
- (1) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.
- (2) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.
- (3) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. (0) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
- (1) Son zamanlarsa ağrı, sızı, mide bozukluğu ve kabızlık gibi sorunlarım var
- (2) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
- (3) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka bir şey düşünemiyorum.
21. (0) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkati çeken bir şey yok.
- (1) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
- (2) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.

SİGARA ALIŞKANLIĞI TESPİT ANKET FORMU
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Sayın Katılımcı,

Bu anket ile sigara içme sıklığı ile sigara içme davranışları ve tutumlarını incelemeyi amaçladık. Araştırmamıza katıldığınız ve anket formundaki soruları özenle cevapladığınız için teşekkür ederiz.

**LÜTFEN AŞAĞIDAKİ UYARILARI OKUDUKTAN SONRA
SORULARI YANITLAYINIZ!**

1. Anket formunu tercihen kurşun kalem ile doldurunuz.
2. Cevapları yazmanız istenilen sorularda, soru bitiminde veya sorunun altında (.....) şeklinde, boş bırakılan alanları kullanınız.
3. Cevapların seçenek ile belirtildiği sorulara, yan taraflarında bulunan kutucuklara (x) işareti koyarak belirtiniz.
4. Tablo şeklindeki sorularda ise yanıtı size en uygun olan kutuya (x) işareti koyarak belirtiniz.

Tarih:

Adınız Soyadınız :

Yaşınız:

Cinsiyetiniz:

Meslek:

Medeni durumunuz:

Adres ve telefon:

1- Eğitim durumunuz nedir?

Eğitimsiz

İlkokul mezunu

Orta okul mezunu

Lise mezunu

Üniversite mezunu

2- Aile bireyleri arasında sigara içen var mı / var mıydı ? (birden fazla seçenek işaretlenebilir)

Hayır

Annem içer/ İçerdi.

Babam içer / İçerdi.

Erkek kardeşim içer/ İçerdi

Kız kardeşim içer /İçerdi

Eşim içer / İçerdi

Çocuğum içer/ İçerdi

Diğer.....

3- Yakın arkadaşlarınız veya oda arkadaşlarınız arasında sigara içen var mı?

Yok

Var

Bilmiyorum

4- Maraş otu kullanır mısınız?

Hiç kullanmadım

Denedim

Ara sıra kullanırım

Eskiden kullanırdım ama bıraktım

Kullanıyorum

5- Nargile kullanır mısınız?

Hiç kullanmadım

Denedim

Ara sıra kullanırım

Eskiden kullanırdım ama bıraktım

Kullanıyorum

6- Çevrenizde veya arkadaşlarınız arasında alkol ve sigaradan başka herhangi bir ilaç veya madde kullanım veya koklama (Örneğin sürekli uyku hapi veya sakinleştirici ilaç alma, uhu, tiner, yapıştırıcı vs koklama gibi) alışkanlığı olan var mı?

Hayır

Evet (Bu tür alışkanlığı olan kaç kişi biliyorsunuz ?.....kişi

7- Hiç sigara içtiniz mi? veya halen sigara içiyor musunuz ?

Hayır, hiç içmedim

Evet, ara sıra

Evet, her gün

Hayır, bıraktım. (.....yıl önce)

8- Hayatınız boyunca toplam 100 adet sigara içtiniz mi ?

Hayır, içmedim.

Evet, içtim.

9-Toplam kaç yıl sigara içtiniz / içiyorsunuz ?...../ yıl

10-Sigara içmeye kaç yaşında başladınız?/ yaş

11-Günde kaç tane sigara içerdiniz / içiyorsunuz?/ tane

12-Sigaraya başlama nedeniniz nedir? Birden fazla seçenek işaretlenebilir.

Merak

Özenti

Arkadaş çevresi ve ikram

Stres

Öneri

Reklam

Hatırlamıyorum

Diğer.....

13-Sigara ile ilgili olduğunu düşündüğünüz herhangi bir sağlık sorununuz var mı ?

Hayır

Evet (Cevabınız evet ise size uygun seçenek/
seçenekleri işaretleyiniz)

Öksürük

Balgam çıkarma

Nefes darlığı

Sık bronşit, bademcik iltahabı, sinüzit

Kalp-damar hastalığı

Kanser

Felç

Ses kısıklığı

Dişlerde sararma, çürüme

Diğer

14-İçtiğiniz sigaranın markası nedir?

15-Ortalama aylık sigara masrafınız ne kadardır ?..

16-İçtiğiniz sigaranın nikotin içeriği nedir?

Düşük

Orta

Yüksek

Bilmiyor

17-Şu anda nikotin içeren bir ürün (nikotin bandı, nikotin sakızı) kullanıyor musunuz ?

Evet

Hayır.

18-Sigarayı içme nedeniniz nedir?

	Hiç	Bazen	Genellikle
a- Enerji Verdiği İçin			
b-Dokunmayı ve tatmayı sevdiğim için			

c-Zevkli olduğu için			
d-Üzgün ve gergin olduğum için			
e-Bağımlı olduğum için			
f-Alışkanlık olduğu için			

19-Aşağıda belirtilen yerlerde sigara içer misiniz? (Lütfen her seçeneği ayrı ayrı cevaplayınız)

	Hiç	Bazen	Sık	Daima	Fikrim yok
a-Kapalı yerlerde					
b-Toplu taşıma araçlarında					
c-Evde					
d-Çocukların yanında					
e-Hamile kişilerin yanında					

20-Aşağıdaki ifadelere katılıyor musunuz ? (Lütfen her seçeneği ayrı ayrı cevaplayınız)

	Hiç	Bazen	Sık	Daima	Fikrim yok
a-Sıkıntılı ve mutsuz olduğumda sigara içerim					
b-Öfkeli heyecanlı zamanlarda sakinleşmek için sigara içerim					
c-İşlerim yoğun olduğu zaman daha fazla sigara içerim					
d-Yemeklerden sonra sigara içerim					
e-Rahat zamanda dinlenirken içerim					
f-Bir konu üzerinde dikkatimi toplamam gerektiğinde sigara içerim					

g-İçki ile birlikte içerim					
h-Maç seyredirken sigara içmeyi severim					
i-Çay veya kahve içerken sigara içmeyi severim					
i-Arkadaşlarla birlikte olunca daha çok sigara içerim					
j-Bir şeyi kutlarken daha çok sigara içerim					

21-Aşağıda sigara kullanımıyla ilgili cümleler mevcuttur. Bu cümlelere katılıp katılmadığınızı belirtiniz.(Lütfen her seçeneği ayrı ayrı cevaplayınız)

	Hiç katılmıyorum	Pek katılmıyorum	Aşağı yukarı katılıyorum	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
a-Sigara sağlığıma çok zararlıdır					
b-Sigaraya çok fazla para harcıyorum					
c-Sigaramın dumanı etrafımdakilere zararlı					
d-Sigaraya bağımlı olmak beni huzursuz ediyor					
e-Sigara yüzünden nefesim kötü kokuyor					
f-Sigara içmem başkalarını huzursuz ediyor					

g-Sigara cildime zararlı					
h-Sigara içmeseydim kendimi daha enerjik hissederdim					
ı-Sigaramın dumanı hoş olmayan bir koku bırakıyor					

22-Son bir yıl içerisinde hiç sigarayı bırakmayı düşündünüz mü?

Hayır hiç düşünmedim

Evet bir kez düşündüm

Evet birkaç kez düşündüm

Evet sık sık düşünürüm

23-Düşündünüz ise hangi nedenlerle? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

Hastalık nedeniyle (hastalığın adını yazınız)

Sağlığıma zarar verdiğini hissettiğim için(nefes darlığı, vb.)

İleride sağlığıma zarar verir düşüncesi ile

Çocuklarıma sağlığına zarar verir düşüncesi ile

Yüksek maliyet nedeni ile

Diğer nedenler (Açıklayınız.....)

24-Sigarayı bırakmayı denediniz mi?

Evet/ kere süre/ süreler ile bıraktım

Hayır

SORU 24'e CEVABINIZ HAYIR İSE, SORU 27'ye GEÇİNİZ !

25-Sigara bırakmayı denediyseniz veya bıraktıysanız hangi nedenlerle ?

(Birden fazla seçenek işaretlenebilir)

Hastalık nedeniyle (hastalığın adını yazınız)

Sağlığıma zarar verdiğini hissettiğim için(nefes darlığı, vb.)

İleride sağlığıma zarar verir düşüncesi ile

Çocuklarıma sağlığına zarar verir düşüncesi ile

Yüksek maliyeti nedeni ile

Diğer nedenler (Açıklayınız.....)

26-Daha önce sigarayı bırakmayı denediyseniz:

Son denemenizde sigara içme isteğiniz oldu mu?

	Hiç	Hafif	Orta	Kuvvetli	Çok kuvvetli
a-İlk 24 saat					
b-1.-10.gün arası					
c-10.-30.gün arası					
d-1-3 ay sonra					
e-3.aydan sonra					

27-Aşağıdaki durumlardan hangileri sigarayı bırakmanıza engel olmaktadır?

(Lütfen her seçeneği ayrı ayrı cevaplayınız)

	Engel değil	Az engeller	Orta derecede engeller	Fazla engeller	Kesinlikle engeller	Fikrim yok
a-Kilo alma						
b-Çevrenizdekilerden anlayış ve destek bulamama						
c-Nikotin eksikliğini belirtirini yaşama						
d-Sigarayı teşvik eden ortamlarda bulunma						
e-Tekrar sigara içmeyeceğini düşünme						
f-Sigaraya bağımlı olma						
g-Bırakamama korkusunu yaşama						
h- Sigarayı hatırlatan bir şey veya birini görme						
ı-Sosyal durumlar(iş ve aile yaşamına ait sorunlar)						

28-NİKOTİN BAĞIMLILIK TESTİ (Fagerstrom skalası)

	0	1	2	3
İlk sigaranızı sabah kalktıktan ne kadar sonra içersiniz?	Bir saatten sonra	31-60 dk içinde	6-30 dk içinde	İlk 5 dk içinde
Yasak olan yerlerde sigara içermisiniz?	Hayır	Evet		
Hangi sigara sizin için daha zevkli ve tatmin edicidir?	Diğerleri	Sabah ilk sigara		
Günde kaç sigara içiyorsunuz?	10 tane veya daha az	11-20 tane arası	21-30 tane arası	31 ve üzeri
Sabah günün diğer yarısından daha fazla mı sigara içersiniz?	Hayır	Evet		
Çok hasta olduğunuzda sigara içermisiniz?	Hayır	Evet		

29-Sigarayı bırakmak istiyor musunuz ?

Hayır, istemiyorum

Evet, istiyorum

CEVAPLAMANIZ GEREKEN SORULAR BİTTİ KATILDIĞINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER.

SİGARA BIRAKTIRMA POLİKLİNİĞİ TAKİP FORMU

ADI SOYADI:

TARİH:

SIRA NO:

GRUP:

EV ADRESİ / TEL:

İŞ ADRESİ / TEL:

ÖZGEÇMİŞ:

Depresyon ve antidepresan kullanımı:

Diabet:

Cilt hastalığı öyküsü:

Hipertansiyon:

Alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü:

Koroner arter

hastalığı:

Nikotin ürünü kullanma öyküsü:

SOYGEÇMİŞ:

FİZİK MUAYENE:

Dolaşım sistemi: TA:/.....mm-Hg Nb: SS:

Solunum sistemi:

Diğer

LABORATUAR BULGULARI:

Hb:

AKŞ:

AST:

Htc:

BUN:

ALT:

Lökosit:

Kreatin:

Kolesterol:

Trombosit:

EKG BULGULARI:

RADYOLOJİK BULGULAR:

Son sigara içme tarihi:

Sigarayı bıraktığı gün :

Çakmak ve sigara paketi taşımayı bıraktı mı?

Sigarayı bırakma konusunda aldığı eğitim:

Kitap:

Broşür:

Dia gösterisi:

Konferans:

Görüşme

Çalışma dışı kalma tarihi :

Çalışma dışı kalma sebebi :

Ne kadar sıklıkla aşağıda belirtilen aktivitelerde bulunursunuz veya düşünürsünüz?

	Hiç	Bazen	Sık	Çok sık	Daima
a-Sigara içmemek için meşgale bulurum					
b-Halka açık yerlerde sigara içilmeyen bölümde otururum					
c-Sigara içme isteğine engel olmak için başka şeylere konsantre olurum					
d-Sigaranın zararları hakkında düşünürüm					
e-Sigara içmemek için derin derin nefes alırım					
f-Sigara içmemek için insanların sigara içtiği yerlere gitmem					
g-Sigara içmemin akciğer kanserine yol açmasından korkuyorum					
h-Sigarayı bıraktığımı başkalarına söylerim					

Aşağıdaki ifadelerden size uygun olanı işaretleyiniz.

	Hiç	Bazen	Sık	Çok sık	Daima
a-Sigarayı bırakabilmiş olmaktan mutluyum					
b-Sigara içme dürtüsünü yenmenin yollarını düşünürüm					
c-Sigarayı bıraktığım için gurur duyuyorum					
d-Evimde başkalarına sigara içmemelerini söylerim					
e-Sigaranın zararlarını düşünürüm					
f-Kendimi sigara içmeye devam edenlerden daha güçlü buluyorum					
g-Sigara içme isteği uyandıran durumlardan kaçınırım					
h-Sigaranın yol açtığı hastalıkları düşününce endişeleniyorum					
l-Bir daha asla sigara içmeyeceğime söz veririm					

	Bazal	1.hf	2.hf	4.hf	6.hf	3.ay	6.ay
CO düzeyi							

	Bazal	3. ay	6. ay
Kilo takibi			

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

	Bazal	3.ay	6.ay
FEV1 (L- %pred)			
FVC			
FEV1/FVC			
PEF			

Bant kullanımına başlama tarihi:

	1.hf	2.hf	4.hf	6.hf
Bant kullanımına uyum				

YAN ETKİ (Bant için)

	Yok	Var
Bulantı-kusma		
Baş ağrısı		
Titreme-çarpıntı		
Uykusuzluk		
Ciltte hiperemi, döküntü, Kaşınma		
Sinirlilik		
Baş dönmesi		
GIS yan etkileri(diyare, konstipasyon,gaz, karın ağrısı)		
Ağız ile ilgili problemler (tükürük ve		

tatma bzk, ağız kuruluğu, ağızda ağrı ve ülser)		
Göğüs ağrısı		
Diğer		

Bupropion kullanımına başlama tarihi :

	1.hf	2.hf	4.hf	6.hf
Bupropion kullanımına uyum				

BUPROPION İÇİN YAN ETKİ

	Yok	Var
Ağız kuruluğu		
Bulantı-kusma		
Karın ağrısı		
Uykusuzluk		
Başağrısı		
Depresyon		
Anksiyete		
Ajitasyon		
Döküntü, ürtiker		
Göğüs ağrısı		
Taşikardi		
Konfüzyon		
İştahsızlık		
Postural hipotansiyon, senkop		
Konvülsiyon		

YOKSUNLUK SEMPTOMLARI

	Yok	Var
Sigara içme isteği ile kıvrınma		
Karamsarlık		
Endişe		
Konsantrasyon güçlüğü		
Huzursuzluk		
İştah artışı, açlık		
Uyku bozukluğu		
Yerinde duramama		
Baş ağrısı		