

BÖLÜM 7

SİGARA BAĞIMLILIĞI VE TEDAVİSİ

Neslişah GÜREL KÖKSAL¹

GİRİŞ

Nikotin, sigara ya da tütün bağımlılığını indükleyen temel molekül olarak kabul edilmekle birlikte, bağımlılığın fiziksel ve psikolojik süreçleri halen araştırılmaktadır (1, 2). Sigara ve ilişkili hastalıklar dünyada önlenebilir ölümlerin, erken ölümlerin ve sakatlıkların nedenleri içerisinde en başta geldiğinden önemli bir halk sağlığı problemi olarak yaklaşık bir asırdır giderek artan bir şekilde araştırılmaya devam etmektedir (3). Türkiye İstatistik Kurumu 2019 yılı raporuna göre Türkiye halkının % 45,5' i sigara ya da tütün ürünü kullanmakta olup, her gün sigara tüketenlerin oranı 35-44 yaş grubu erkekler arasında % 52,9 ve kadınlarda % 24,1 olarak verilmiştir (4). Sigara bağımlılığı olan yetişkin gruptaki insanlar çoğunlukla 18 yaş ve altından sigaraya başlayan bireylerden oluşmaktadır (5).

Sistemik literatür taramalarına göre; farensks, oral kavite, gırtlak ve akciğer kanserlerinde, iskemik kalp hastalıklarında, abdominal aort anevrizmasında, kronik obstruktif akciğer hastalığında, ve pnömonide, sigara içiciliği ispatlanmış bir risk faktörüdür ve sigaranın bırakılması bu hastalıkların sağaltımında önemli bir adım oluşturmaktadır (6).

Tütün endüstrisinin Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) araştırma grubu' na yönelik açıkça ortaya konmuş zorlamalarından dolayı, sigara ve mamullerinin bağımlılığı, resmi olarak, ancak 1980 yılında yayınlanmış olan, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının üçüncü baskısında (DSM-III) yer almıştır (7). Diğer yandan ülke politikaları başarısı olmadığı görülse de özel tüketim vergisi ve reklam serbestliğinin kısıtlanması gibi araçlarla toplumda sigara bağımlılığı ile mücadele etmeyi amaçlamaktadır (2, 8).

Sigaranın kronik inhalasyon maruziyeti ile birlikte özellikler solunum sistemi 8-9 bin kadar toksik ve zararlı olma potansiyeli taşıyan kimyasal aerosol nitelikte molekül ile karşı karşıya kalmaktadır. Sigaranın vücuttaki etkileri oksidatif stres, solunum ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri ve kanserojen etkileri başlıkları altında sıralanmaktadır (9). Kimyasal moleküllerin yanında, sigara mamullerinin

¹ Uzm. Dr., Aile Hekimliği, Kanser Erken Teşhis Tarama ve Tedavi Merkezi, neslisahgurel@hotmail.com

özel ürünlerine ait (mentol, elektronik sigara, çiğneme) doğrudan fiziksel zararlanma da olasıdır (10, 11). Tütün ürünlerinin, insan sağlığına olan bu kimyasal ve fiziksel zararlarının yanında sosyal ve psikolojik yönden olumsuz etkileri mevcuttur (12).

Sigara içen akran varlığı, sigara kullanan ebeveynler, düşük sosyoekonomik seviye, dışlanmış toplumsal sınıflar, ruhsal bozukluklar, ve dürtüsellik sigaraya başlama için risk faktörleri olup, yine bu etmenlerin varlığı ile birlikte yetersiz aile desteği, yanlış ya da uygunsuz tutumlar, alkol bağımlılığı, düşük bilinç seviyesi, diğer madde bağımlılıkları ve genetik özellikler sigara bağımlılığına yatkınlık oluşturmaktadır (3). Sigara kullanımına bağlı her yıl 10 milyon kadar insanın öldüğü ve bu sayının yıllar içerisinde artacağı tahmin edilmektedir. Bu ölümler direkt olarak sigara ve içeriğinin, kanıtlanmış risk faktörü olduğu kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hasarı ve kanser ile ilişkilidir (9).

Sigara bağımlılığının tedavisi ya da sigaranın bırakılması, bireysel, davranışsal, sosyal, psikolojik, farmakolojik, ve çevresel süreçleri içine alan, zorlu bir süreçtir (13, 14). Sigara ve tütün kullanımının halk sağlığına yönelik ölümcül risklerine rağmen, toplumlar nezdinde, yeterli düzeyde mücadele ve koruyucu sağlık hizmetleri bulunmamaktadır. Bu açıdan birinci basamak hekimleri sigara kullanan hastaları mutlaka sigara bırakma polikliniklerine yönlendirmelidir. Bunun yanı sıra sigara ile mücadele yöntemleri bakımından kalıcı ve etkin politikalar desteklenmelidir. Toplumun sigaranın zararları konusunda yeterli bilinç düzeyine taşınması yine önemli bir adım olacaktır. Ayrıca tüm ikinci ve üçüncü basamaklarda kardiyovasküler hastalıklar, göğüs hastalıkları, onkoloji ve ruh sağlığı bölümleri ile uyumlu olarak çalışan sigara ile mücadele birimleri oluşturulmalıdır.

SİGARANIN İÇERİğİ

Sigara ya da tütün dumanı 8000 kadar molekül ve bileşik içeren karmaşık, dinamik ve reaktif bir karışım olup, incelemeler bu karışımındaki yeni molekülleri ortaya koymaya devam etmektedir. Sigara dumanındaki zehirli ve kanserojen karışım, direkt temas ilişkili zararların ötesinde, hücresel düzeyde önemli biyokimyasal ve genetik hasarlara yol açmaktadır. Bu hasarlardan ötürü, araştırmalar, 2025 yılına kadar, her yıl 10 milyon kadar sigaraya bağlı ölüm gerçekleşmesini beklemektedir (9, 15). Gösterilmiş bu içerik, tütün ve tütün mamulleri ya da sigaraya alternatif olarak pazarlanan ürünlere göre farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, birincil olarak sigara içiciliği ile pasif içicilik ya da ortam maruziyetine göre alınan toksik bileşenler dozaj ve içerik farkı gösterebilir (16, 17).

Bu ürünler, fabrikasyon (dal) sigara, ham çiğneme mamülleri, el sarması, enfiye tütün, puro, e-sigara (Elektronik nikotin salan sistemler), likit ısıtılabilen sigara

ürünleri (e-likit), nargile, dumansız sigara ürünleri, mentollü ya da mentol dışın-
da aromalandırılmış sigara ürünleri olarak sıralanabilir (18-20).

Nikotin, katran (tar) ve karbonmonoksit sigara içeriğinin oluşturan esas bile-
şenler olup, aynı zamanda sigara dumanının içerik açısından yoğunluğunu ve tah-
min edilen hasarı ölçmek için Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO) tarafından,
tütün ürünlerinin üzerinde miktarları bildirilmekle zorunlu ve denetimli tutulmuş
bileşenlerdir (15, 21, 22). Tütün kullanımı ile ilişkili incelenen diğer başlıca bileşen-
ler ise nikotin protonasyon faktörleri (serbest baz nikotin), nitroz oksit (NOx), nit-
rosaminler (tütüne özgü nitrozaminler), polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ben-
zen, 1,3-bütadien, etilen oksit, formaldehit, asetaldehit, akrolein, metaller (arsenik,
kadmium), aromatik aminler, heterosiklik aromatik aminler, fenoller, katekoller,
serbest radikaller şeklinde sıralanmaktadır (23, 24). E-sigara ve e-likitlerde ise sıra-
lanan moleküllerin yanında aroma verici bileşenler ve çözücü / uçucu moleküller-
dir (propilen glikol ve bitkisel gliserin) (20). Orta Doğu sigara içme modeli olarak
nitelendirilen nargile ve nargile benzeri sigara içme cihazlarının bir seansında, bir
sigaradan ortalama 70 kat daha yüksek katran, 2,5 kat daha fazla fenantren ve 11
kat daha yüksek karbon monoksit (CO) seviyeleri vücuda alınmaktadır (25).

Dünya Sağlık Örgütü Tütün Ürün Yönetmeliği Çalışma Grubu (TobReg) siga-
ra dumanındaki dokuz zehirli maddenin zorunlu olarak düşürülmesini önermiş,
daha sonra geniş bir literatür taraması sonucunda, Talhout ve ark. zehirli ya da
insan sağlığına zararı bilimsel olarak ispatlanmış 98 kimyasal bileşene ve bu bile-
şenlerin kontrolüne dikkat çekmiştir (15, 21).

NİKOTİN FİZYOLOJİSİ VE FARMAKOLOJİSİ

Nikotinin klinik farmakolojisinin detaylarının bilinmesi, sigara ve tütün bağımlılığı
ile mücadelesi için esastır. Nikotin, dopamin ve diğer bağımlılık ilişkili diğer nörot-
ransmitterleri salınması için beyindeki nikotinik kolinerjik reseptörlere (nAChR)
bağlanır (Tablo 1). Bu reseptörün beş alt ünitesinden en çok değişiklik gösteren 9 α
ve 3 β alt ünitesidir (26, 27). Nikotin β -2 alt ünitesi aracılı olarak mezolimbik alan,
korpus striatum ve prefrontal korteks bölgelerinde dopamin salınımına neden olur.
Ayrıca beyin ilaçla indüklenen ödöl merkezi olan nükleus akkumbens, ventral
tegmental alanda yer alan dopaminerjik nöronlar aracılığı ile dopamin salgılar, ni-
kotin bu yolağın uyarır. Nöroadaptasyon ve tolerans, hem nikotinik reseptörlerdeki
hem de nöral plastisitedeki değişiklikler sonucunda ortaya çıkar (28).

Nikotin bağımlılığı, olumsuz etkileri tersine çevirmek ya da yoksunluk semp-
tomlarını hafifletmek için sigara tütün / kullanımını teşvik eden fiziksel bağımlılık
şeklinde ortaya çıkar. Nikotinin büyük bölümü karaciğerde CYP2A6 ve CYP2B6

enzimleri tarafından kotinin molekülüne metabolize edilir. Nikotin ve kotininin ikincil eliminasyonu UDP-glukuronil transferaz (UGT1A4, UGT1A9) tarafından gerçekleştirilir. Nikotinin kandaki yarı ömrü 2 saat iken kotininin yarı ömrü 16 saat kadardır. Nikotinin metabolizması bu reseptörler ve enzimlerin sayısını ya da düzeyini etkileyen faktörler (genetik, ırk, diğer ilaçlar, ve hormonlar) nedeniyle insanlar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir (27, 29). Örneğin, mentol beyinde ve periferik sinir sisteminde en fazla bulunan nAChR $\alpha 3$ - $\beta 4$ tipi üzerinden etkileyerek bu reseptörün nikotinin duysuz kaldığı süreyi uzatmaktadır (30). Kotinin, nikotin maruziyetinin takibinde yaygın olarak kullanılan bir metabolittir (29).

Tablo 1 Sigara içenlerde nikotidik kolinerjik reseptör aktivasyonundan sonra çeşitli davranışlara aracılık edebilen nörotransmitterler.

Dopamin	Zevk, iştah bastırma
Norepinefrin	Uyarılma, iştah bastırma
Asetilkolin	Uyarılma, bilişsel güçlendirme
Glutamat	Öğrenme, hafıza geliştirme
Serotonin	Ruh halinin düzenlenmesi, iştah bastırma
β -endorfin	Kaygı ve gerginliğin azaltılması
GABA	Kaygı ve gerginliğin azaltılması

GABA: γ -aminobütirik asit.

NİKOTİN BAğIMLILIğI VE YOKSUNLUğU

Nikotin bağımlılığının iki yönü vardır, bunlar fiziksel bağımlılık ve psikolojik bağımlılıktır (31). Nikotine kronik olarak maruz kalmak, diğer öğrenme biçimlerine benzer şekilde, yeni sinaptik bağlantıların üretilmesiyle birlikte gen ekspresyonunda ve protein sentezinde değişikliklere neden olur. Bir kişi sigarayı bıraktığında ya da azalttığında, nikotin yokluğu ya da eksikliği, dopamin ve diğer ilişkili nörotransmitterlerin normalin altında salınmasına neden olur. Bu nedenle, nikotin yoksunluğu, genel olarak yeni uyaranlara yetersiz dopamin tepkileri ve bir halsizlik ve zevk alamama durumu ile sonuçlanır (28). Nikotin yoksunluk belirtileri arasında sinirlilik, huzursuzluk, kaygı, arkadaşlar ve aile ile geçinme sorunları, dikkat ve ilgi kurmakta güçlük, artan açlık ve yemek yeme, kabızlık ve sigara içme isteği sayılabilir (32). Nikotin çekilmesiyle ilişkili keyifsizlik ve zevk alamama durumu “hedonik düzensizlik” olarak isimlendirilmiştir. Hedonik düzensizlik, sigaraya olan aşırı isteğin (aşermeyi) açıklanmasında ve nikotinin yeniden alınması ile hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi dolayısı ile tek bir sigaranın bile kolayca kompulsif tütün kullanımına dönüşmesinin açıklanmasında öne sürülen hipotezdir. Nöral plastisite değişiklikleri ise uzun sürelidir inatçı sigara isteği ve sigarayı

bırdıktıktan aylar hatta yıllar sonra tekrar sigaraya başlama riskini açıklamaktadır (26). Uzman yardımını olmadan sigarayı bırdıkmaya çalışan kişilerin % 75'inden fazlası ilk hafta içinde sigaraya tekrar başlar. Diğer yandan 12 ay sigara içmeyen hastaların yaşamları boyunca sigarayı bırdıkma olasılığı % 35'tir (33).

Nikotinin genetik olarak yavaş elimine edilmesi, daha dūřuk bir bağımlılık dūzeyi ile ilişkili gürünmektedir ve kalıtsal bir özelliktir. Bazı nikotin reseptör alt tiplerini kodlayan genler, bazı nörotransmitter salgılanmasını dūzenleyen genler ve sinirsel bağlantılarda etkili olan genler bağımlılık dūzeyini etkilemektedir (34). Bağımlılık dūzeyinin kişiler arasında objektif olarak ölçülmesi mümkün olmasa da sigarayı bırdıkma tedavileri ve yardım girişimleri sırasında, tedaviye yaklaşım ve tedaviye yanıt dūzeylerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması için sıklıkla nikotin bağımlılığı için Fagerström testi kullanılmaktadır (Tablo 2) (35).

Tablo 2 Nikotin bağımlılığı için Fagerström testi.

Uykudan uyandığınızda ilk sigaranızı ne kadar süre sonra içersiniz?	5 dakika içerisinde	3 puan
	6-30 dakika içerisinde	2 puan
	31-60 dakika içerisinde	1 puan
	60 dakikadan sonra	0 puan
Sigaranın yasak olduğu yerlerde (hastane, okul) zorluk eker misiniz?	Evet	1 puan
	Hayır	0 puan
Asla vazgeçmeyeceğiniz sigaranız hangisidir?	Sabah ilk sigara	1 puan
	Ötekiler	0 puan
Bir günde kaç tane sigara tüketiyorsunuz?	10 ve daha az	0 puan
	11-20 arası	1 puan
	21-30 arası	2 puan
	31 ve üzeri	3 puan
Uyandıktan sonraki ilk saatte günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içiyor musunuz?	Evet	1 puan
	Hayır	0 puan
Hastalıktan günün çoğunu yatakta geçirseniz dahi sigara içer misiniz?	Evet	1 puan
	Hayır	0 puan
Sonuç: Baęımlılık dūzeyi	0-3 puan	Dūřuk dūzey
	4-6 puan	Orta dūzey
	6-10 puan	İleri dūzey

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının beşinci (en son) basısında (DSM-V) (36) sigara bağımlılığı tanı kriterleri řu şekilde sıralanmıştır; Tütün ya da sigara kullanan kişilerde, düzenli tüketimin 12 aylık bir dönemde sigara ile ilişkili önemli klinik bozulma ve sıkıntılar meydana gelir. Tolerans ve yoksunluk belirtilerinin yaşanması beklenir;

1. Tütün ya da sigara kullanımını amaçladığından daha yüksek miktarlara ya da daha uzun sürelerle çıkmış
2. Sürekli kullanım isteği ya da kullanım düzeyini sınırlandırmak, bırakmak için gayretlerin başarısız olması
3. Tütün ya da sigaraya ulaşmak ve tüketmek için ayrılan zamanın artması
4. Tütün ya da sigara tüketimine karşı özlem, güçlü istek ya da dürtü
5. Gündelik sorumluluklardan (ev, iř yeri) kaynaklı hayal kırıklıklarına karşı tekrarlayan sigara kullanımını
6. Tütün ya da sigara tüketiminden kaynaklanan devamlı ve tekrarlayan sıkıntılara karşı tüketimin devamı
7. Tütün ya da sigara tüketiminden dolayı sosyal, mesleki veya eğlence etkinliklerinin azaltılması ya da terk edilmesi
8. Fiziksel olarak riskli olabilecek durumlarda dahi tütün ya da sigara tüketimi (petrol ofisi)
9. Tütün ya da sigara tüketiminin muhtemelen neden olduğu ya da olumsuz etkilediği kalıcı veya tekrarlayan bedensel / ruhsal hastalığı olmasına rağmen tüketimin devamı.
10. Tolerans gelişmesi: Aşağıda tanımlanan özelliklerden birinin varlığı.
 - a. İstenen etkiyi elde etmek için belirgin şekilde artan miktarlarda tütün ya da sigara ihtiyacı.
 - b. Aynı miktarda tütünün ya da sigaranın sürekli kullanımıyla belirgin şekilde azalan etki.
11. Yoksunluk belirtileri Aşağıdakilerden biri ile kendini gösteren geri çekilme:
 - a. Tütün için karakteristik yoksunluk sendromu: Tütün kullanımının aniden kesilmesi veya kullanılan tütün miktarının azaltılması, ardından 24 saat içinde aşağıdaki belirti veya semptomlardan dördü veya daha fazlası
 - Sinirlilik, hayal kırıklığı veya öfke.
 - Kaygı.
 - Konsantre olma zorluğu.
 - Artan iştah.
 - Huzursuzluk.
 - Depresif ruh hali.
 - Uykusuzluk.
 - b. Rahatlatmak için tütün (veya nikotin gibi yakından ilişkili bir madde) alınır veya yoksunluk belirtilerinden kaçınma davranışları.

SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİNE GENEL YAKLAŞIM

Psikolojik / fizyolojik faktörler ve sigaraya bağlı motivasyonun yanı sıra sosyal ve çevresel faktörler de sigarayı bırakma niyetinin önemli belirleyicileridir. Tütün ve sigara kullanımının bırakılması, iyi tanımlanmış yoksunluk bulgularına neden olur. Aile ya da sosyal desteğin olmaması, hekim gözetiminin yokluğu, güçlü nikotin bağımlılığının yerine konulmaması, sigaranın bırakılmasını ve sigarasız dönemde ise tekrar başlama arzusunun bastırılmasını güçleştirir. Hastalara mümkün olan en iyi sigara bırakma olanağının sağlanabilmesi için bırakmanın önündeki engelleri anlamak ve üstesinden gelmek gerekir. Tüm hastalara tutarlı bir mesaj vermek, bırakma uygulamalarını verimli ve etkili bir şekilde uygulamak, bırakmayı iyileştirmek için danışmanlık ve ilaç tedavilerini anlamak ve kullanmak ayrıca hastaların düzenli / kesintiye uğramayan takiplerini yapabilmek diğer gerekli basamaklardır (37). Sigara bırakma tedavisinde ilaç tedavisi kadar davranış tedavisi ve sosyal / psikolojik destek etkili yaklaşımlardır (38). Sigara tüketenlerin yaklaşık olarak % 40'ı her yıl sigarayı bırakmayı denemektedir fakat bu girişimlerin sadece % 4 ile % 6'sı başarılı olabilirken sadece %2 tamamen sigara bağımlılığından kurtulabilmektedir (33).

Erken remisyondan söz edebilmek için daha önce sigara bağımlılığı ya da kullanım bozukluğu tanı ölçütlerinin tamamı karşılandıktan sonra, bu ölçütlerden hiçbirinin en az 3 ay, ancak 12 aydan daha kısa bir süre ortadan kalkması gerekmektedir. Sürekli remisyonda ise tanı ölçütlerinin tamamının 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca ortadan kalkması gerekmektedir. Sigara ve tütüne aşırma veya güçlü bir tütün kullanma / sigara içme arzusu veya dürtüsü her iki remisyon döneminde bulunabilir (36).

Sigaranın bırakılması sürecince hastalar "Transtheoretical Model" olarak tanımlanmış evreleri izlerler, bunlar; Bırakmanın düşünülmediği evre (pre-contemplation), bırakmanın düşünülmesi (contemplation), bırakma hazırlık evresi (preparation), bırakma girişimi (action), başarının sürdürülmesi (maintenance) (39). Bu süreçte, akıllı telefon uygulamaları, farmakolojik ve davranış tedavilerine destek olmak, kolay takip yapabilmek için, hekimler tarafından hastalara önerilebilir (40).

DAVRANIŞSAL YÖNTEMLER

Sigara ya da tütün bağımlılığın tedavisinde ilaç tedavilerinin sağladığı etkinlik vazgeçilmezdir, ancak davranış tedavileri, hastanın bırakmaya motive edilmesi, hekim ve aile desteği gibi psikososyal faktörlerin denetimi tedavi ve remisyon sü-

recinde etkili olmaktadır. Sigara ve tütün alışkanlığını bırakmaya karar vermiş, motivasyonu tam olan istekli hastalarda 5A (5Ö), isteksiz ve motive olmayanlarda 5R stratejilerinin uygulanması önerilmektedir (Tablo 3) (31, 41).

Tablo 3 Sigara ve tütün alışkanlığını bırakılmasında önerilen 5A (5Ö) ve 5R planları.

5A/5Ö Planı		
1. Adım	Ask	Öğren
2. Adım	Advise	Öner
3. Adım	Assess	Ölç
4. Adım	Assist	Önderlik Et
5. Adım	Arrange	Örgütle
5R Planı		
R1	Relevance	İlişki
R2	Risks	Riskler
R3	Rewards	Ödüller
R4	Roadblocks	Engeller
R5	Repetition	Tekrar

5A/5Ö Planı:

Ask (Öğren) : Hastalara, tüm başvurularında başvuru sebeplerinden bağımsız olarak sigara kullanım durumu, pasif maruziyet sorulmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Hastanın tansiyon, kalp atım sayısı gibi temel yaşam belirtilerine ilaveten sigara kullanım durumu belirtilmelidir.

Advise (Öner): Sigara ve ya diğer tütün ürünlerini kullanan hastalara bu alışkanlığın terkedilmesi mutlaka tavsiye edilmelidir, bu tavsiye anlaşılabilir, net ve hastaya özgü olmalıdır.

Assess (Ölç): Bu aşamada hastanın nikotin bağımlılığı ölçülmeli (Fagerström testi) ayrıca mümkünse kan karbonmonoksit düzeyi tespit edilmelidir. Ayrıca daha önce yaşanan deneyimler irdelenebilir.

Assist (Önderlik Et): Sigarayı bırakma planı, hekim önderliğinde yapılmalıdır. Muayeneden 2 hafta sonraya kesin bir sigara bırakma günü belirlenmeli, bu kararın yakın çevresindeki bireyler ile paylaşılması önerilmektedir. Sigaranın bırakılması ile birlikte ortaya çıkacak olan yoksunluk belirtileri ve başa çıkma yöntemleri anlatılmalıdır. Özellikle ilk günlerin zor geçeceği ifade edilmeli, sigara arzusunu

arttırabilecek tutum, davranış ve çevresel yeniden düzenlemeler hatırlatılmalıdır. Hastanın kendine olan güveni bu aşamada desteklenmelidir.

Arrange (Örgütle): Hastalar elektronik ortamda ya da yüz yüze takip edilmelidir. İlk görüşme belirlenen sigara bırakma gününden 1 hafta sonra planlanmalı yine ilk bir ay içerisinde ikinci görüşme yapılmalıdır. Görüşmeler sırasında ortaya çıkan güçlükler tartışılmalı özellikle nikotin çekilmesine bağlı ortaya çıkan bulgular ve bunların tedavisi gözden geçirilmelidir.

5R Planı:

Relevance (İlişki): Sigara ve diğer tütün ürünlerinin her boyuttaki zararları hastanın içinde bulunduğu şartlar (sağlık, ekonomik, ailesel) ile ilişkilendirilerek sigarayı bırakma kararı teşvik edilmelidir.

Risks (Riskler): Hastalara sigara bağımlılığına bağlı ortaya çıkacak riskler açıkça anlatılmalıdır. Hasta her türlü tütün ürününün zararlı olduğunu bilmelidir. Hastaya sigara ile ilişkili kendi sağlığını konusundaki risklerin yanında, eşinde, çocuğunda ya da diğer aile bireylerinde oluşması beklenen sağlık kaybı anlatılmalıdır.

Rewards (Ödüller): Hastalara, sigarayı bırakıldıktan sonra elde edilecek sağlık ilişkili, ekonomik ve sosyal kazanımlar iletilmelidir. Özellikle azalmış kanser ve kardiyovasküler ölüm riski, cinsel sağlıkta beklenen düzelme ve ekonomik kazanımlar anlatılmalıdır.

Roadblocks (Engeller): Hastalara, sigarayı bağımlılığından kurtulmanın zor olduğu ve bırakma kararı sonrasında karşılaşılabilecek potansiyel engeller ve bunların aşılmasına yönelik çözüm yolları bildirilmelidir.

Repetition (Tekrar): Sigarayı bıraktırma yöntemleri her sigara bağımlısına tekrar tekrar hatırlatılmalı, başarısızlığın yeniden denemeye engel olmadığı açıkça vurgulanmalıdır.

Davranışçı ve bilişsel tedavi yaklaşımları, sigara ve tütün kullanımının zararlarını anlayarak, bu bağımlılığının farkına varıp, bu davranıştan kurtulma isteğini ortaya çıkarmak, daha sonra sigara bırakma kararı verildiğinde ortaya çıkacak sorunlarla ilgili baş etme becerisi kazandırmaktır. Sigarayı bağımlılığından kurtulmanın en etkili yöntemi, hastanın gerekirse birden fazla bırakma girişimi yapabileceğini motivasyonunu sürdürmektir. Bu nedenle, bırakma girişimleri yeni bir beceriyi öğrenebilmek için yapılan alıştırma seansları gibi düşünölmelidir (33).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Sigara bağımlılığından kurtulmak için farklı farmakolojik tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu farmakolojik tedavi yöntemleri, bırakma isteğini ve sürecini teşvik edebilmek için mutlaka onaylanmış ilaç dışı yöntemler ile birlikte uygulanmalıdır (davranışsal, bilişsel). Sigarayı bırakmak için kullanılan başlıca farmakolojik tedavi yöntemleri nikotin replasman tedavisi (NRT), vareniklin, bupropion ve sitizin tedavileridir (31). Hastalar, sigara ya da tütün alışkanlıklarını bıraktıklarında, karşı konulmaz bir sigara içme isteği ve sarsılmış bir ruh hali ile karşılaşır. Nikotin reseptörü parsiyel agonistleri (Vareniklin, Sizin) yoksunluk semptomlarını ve sigara içme arzusunu azaltmayı amaçlar. Son zamanlarda yapılan klinik araştırmalar sitizin tedavisinin sigarayı bırakmak için etkili ve düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir. İlaç geliştirme çalışmaları nAChR kısmi agonistleri ve benzer etkileşimi olan moleküller üzerinde yoğunlaşmaktadır (42). Vareniklin ciddi yan etkilerine kıyasla (bulantı, ajitasyon) bupropion (atipik antidepresan) tedavisinden daha etkili görünmektedir ve nikotin bantları ile benzer etkiler göstermektedir (43). İkincil farmakolojik yaklaşımlar arasında trisiklik antidepresan ilaçlar (nortriptilin) ve tartışmalı olmasının yanında yeterince araştırılmamış olan nikotin içeren likit sigara seçenekleri yer almaktadır (41, 44).

Bupropionun uzun dönemde sigarayı bırakmaya yardımcı olduğuna dair yüksek kesinlikte kanıtlar vardır, ancak psikiyatrik yan etkilerde kullanım süresine bağlı olarak artar. Sürekli salımlı (SR) bupropion (amfebutamon), daha etkili ve iyi tolere edilen bir muadilidir (45). Nortriptyline, plaseboya göre sigarayı bırakma oranları üzerinde de faydalı bir etkiye sahiptir. Çalışmalar, bupropionun sigarayı bıraktırmada NRT ve nortriptilin kadar başarılı olabileceğini, ancak vareniklinden daha az etkili olduğunu göstermektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi araştırılan diğer antidepresanların sigarayı bırakmaya yardımcı olup olmadığını belirlemek için yeterli kanıt bulunamamıştır, ayrıca yapılan çalışmalarda güvenlik ve tolerans sonuçlarına ait veriler belirsizdir. Kombinasyon bupropion ve nikotin replasman tedavisinin (NRT) tek başına NRT'ye göre daha üstün bırakma oranlarına ait yeterli kanıt yoktur. Ancak bupropion ve vareniklin tek başına varenikline göre daha üstün bırakma oranları ile sonuçlanmıştır (46, 47). Nikotin aşılari gelişmekte olan bir tedavi alanı olup esas mekanizması, nikotine bağlanan antikorların üretilmesi ile nikotinin beyne girişini azaltmaktır (48). Diğer, farmakolojik tedavi seçenekleri arasında klonidin, asetilkolinesteraz inhibitörleri (rivastigmin), GABA reseptörlerini etkileyen ajanlar (topiramamat) ve henüz erken faz çalışmaları devam eden eksanatid gibi ilaçlar mevcuttur, ancak bunların kullanımı, yan etki profili ve tedavi sonuçları ile ilgili bilgiler sınırlıdır (45).

Tablo 4 Sigaranın bırakılmasında kullanılan birincil ilaç tedavileri (31, 49).

Tedavi	Doz	Kullanım Süresi ve Şekli
Nikotin Sakızı	2 mg; <25 sigara/gün	12-24 adet/gün, ilk 6 hafta
	4 mg; ≥25 sigara/gün	6-12 adet/gün, 7-9. hafta
		3-6 adet/gün,10-12. haftalar
		Günde maksimum 24 adet
Nikotin Bant	21 mg/24 saat	4 hafta
	14 mg/24 saat	2 hafta
	7 mg/24 saat	2 hafta
		<10 sigara/gün; düşük doz tedavi
Bupropion	150 mg oral tablet	1 tablet/gün, 1-3. günler
		2 tablet/gün, 2. ayın sonuna kadar
		İki doz arasında en az 8 saat olmalıdır.
		Süre: 12 hafta
Vareniklin	0.5 mg/gün	0.5 mg/gün, ilk 3 gün, sabah
	1 mg/gün	0.5 mg, 4-7 gün, sabah /akşam
		1 mg, 8. gün-12. hafta, sabah /akşam
Sitizin	1.5 mg oral tablet	1 tablet/2 saat, 1-3. gün, en fazla 6 tablet
		6 tablet/ güne çıkıldıktan sonra sigaranın bırakılması (7-14. günler)
		40. güne kadar dozun azaltılması (bir tedavi döngüsü)

NRT kontraendike olduğu haller gebelik, emzirme dönemi, 18 yaş altı hastalar, son 6 hafta içinde geçirilmiş akut miyokard enfarktüsü, anstabil anjina pectoris ve aritmilerdir. Ayrıca bant formu kronik deri hastalıklarında önerilmez. Bupropion tedavisi, konvülsiyon ve konvülziyon eşğini düşüren ilaç kullanımını varlığında ya da kafa travması öyküsü olan hastalarda, kontrolsüz hipertansiyonda, ağır karaciğer yetmezliğinde, anoreksi ya da bulimia gibi yeme bozuklukları ile birlikte ve monoamin oksidaz inhibitörleri kullanan hastalarda, 18 yaş altı altında, hamilelerde, tedavi içeriğine allerjisi olanlarda, santral sinir sistemi tümörü olanlarda,

bipolar bozukluğu olanlarda kontrendikedir. Vareniklin tedavisinin kesin ya da göreceli kontraendikasyonları ise ilaca ve içeriğine allerjik reaksiyonlar, 18 yaş altı hasta grubu, gebelik ve emzirme olarak sıralanmıştır. Sitizin aşırı dozu nikotine benzer olarak bulantı, kusma, klonik nöbetlere, taşikardi, baş ağrısı, güçsüzlük, solunum depresyonu ve midriyazise neden olur, ayrıca kontraendikasyonlar artmış kolinerjik aktivite kapsamında değerlendirilmektedir ve yeterli kanıt düzeyi sunan araştırma yoktur (31, 50).

Gebe ve sigarayı bırakamayan kadınlarda kontrollü NRT tedavisi yakın izlem altında önerilebilmektedir (51). Akut kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda NRT ve kombinasyonları, akut dönem sona erdikten sonra NRT ve vareniklin kombinasyon tedavisi ilk seçenektir (31). Sigarayı bırakma girişimlerinde başarı şansını arttırmak için akupunktur ve aromaterapi gibi modern tıp dışındaki uygulamaların NRT ile kombinasyonları üzerine çalışmalar yapılmıştır, ancak bu uygulamaların tedaviye katkılarına yönelik hişbir delil yoktur (52).

SONUÇ

Sigara ve tütün kullanım alışkanlıklarının kanser gibi açık ve ispatlanmış ölümcül sonuçlarına rağmen, bu davranışın terkedilmesi güç ve tekrarlayan bırakma girişimlerini içeren bir süreçtir. Bu süreçte sigara kullanan kişilere, sigaranın zararları tekrar tekrar anlatılmalı, sigara bırakma girişimleri uygun davranışsal, bilişsel ve ilaç tedavileri ile desteklenmelidir. Bu bağlamda sigara bırakma kliniklerinin bilgisi verilmeli, sigara ile mücadele için devlet politikalarına varan düzeyde önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır. Bununla birlikte sigara ve tütün alışkanlıkları ile mücadelede sigaraya başlama yaşları dikkate alınarak, çocukların sigara ile tanışması engellenmeli, 'Esas olan hiş başlamamaktır' anlayışının temelleri sağlamlaştırılmalıdır. Ülkemizde sigara bağımlılığına karşı tedavi imkanları daha ucuz ve ulaşılabilir hale getirilmelidir. Sigara kullanımının yaygınlığı, aynı bulaşıcı hastalıklar ve halk sağlığını tehdit eden diğer sorunlar gibi birinci basamak sağlık hizmetleri tarafından yakın olarak takip edilmeli, sigaraya başlamanın önüne geçilmelidir. Yine birinci basamakta çalışan hekimler tarafından sigara kullanan ve sigarayı bırakmaya istekli hastalar sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmeli ve sigara bırakma durumları konusunda hastalardan geri bildirimler alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütünün 2008 yılında yürürlüğe soktuğu ve evrensel olarak uyguladığı, etkinliğini ülkemizde de kanıtlamış olan MPOWER (Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise) gibi sigara ile mücadele yöntemleri sağlık sisteminin tüm basamaklarında daha uygulanabilir hale getirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Carmody TP. Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation†. *J Psychoactive Drugs*. 1989;21 (3):331–42.
2. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50 (4):307–64.
3. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Heal* [Internet]. 2017;32 (8):1018–36. Available from: <https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1325890>
4. TİK Türkiye ’ de Sigara Ve Ttn Mamlleri Kullanımı. 2019; Available from: <https://www.verikaynagi.com/grafik/sigara-kullanimina-gore-dagilim-2019/>
5. Prokhorov A V., Hudmon KS, Stancic N. Adolescent smoking: Epidemiology and approaches for achieving cessation. *Pediatr Drugs*. 2003;5 (1):1–10.
6. Ekezie W, Murray RL, Agrawal S, et al. Quality of smoking cessation advice in guidelines of tobacco-related diseases: An updated systematic review. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20 (6):551–9.
7. Neuman MD, Bitton A, Glantz SA. Tobacco industry influence on the definition of tobacco related disorders by the American Psychiatric Association. *Tob Control*. 2005;14 (5):328–37.
8. Hayrulloğlu B. Success of Excise Duty on Tobacco Products and Alcoholic Beverages in Turkey. (11):89–112.
9. Polosa R. Examining the evidence for the health impact of combustion-free products: progress and prospects for tobacco harm reversal and reduction. Vol. 16, *Internal and Emergency Medicine*. 2021. p. 2043–6.
10. Jao NC. Menthol cigarettes, tobacco dependence, and smoking persistence: The need to examine enhanced cognitive functioning as a neuropsychological mechanism. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2020;12 (1):1–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.09.005>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.060>
11. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res* [Internet]. 2021;22 (1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01737-5>
12. Greaves L, Oliffe JL, Ponir P, et al. Unclean fathers, responsible men: Smoking, stigma and fatherhood. *Heal Sociol Rev*. 2010;19 (4):522–33.
13. Baker TB, Mccarthy DE. Smoking Treatment: A Report Card on Progress and Challenges. *Annu Rev Clin Psychol*. 2021;17:1–30.
14. Papadakis S, Pipe A, Kelly S, et al. A. Strategies to improve the delivery of tobacco use treatment in primary care practice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015 (3).
15. Talhout R, Schulz T, Florek E, et al. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8 (2):613–28.
16. Ballb M, Martınez-Sánchez JM, Sureda X, et al. Cigarettes vs. e-cigarettes: Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res* [Internet]. 2014;135:76–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.005>
17. Matt GE, Quintana PJE, Destailats H, et al. Thirdhand tobacco smoke: Emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. *Environ Health Perspect*. 2011;119 (9):1218–26.
18. Claire SS, Gouda H, Schotte K, et al. Lung health, tobacco, and related products: Gaps, challenges, new threats, and suggested research. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318 (5):L1004–7.
19. Le Houezec J, McNeill A, Britton J. Tobacco, nicotine and harm reduction. *Drug Alcohol Rev*. 2011;30 (2):119–23.
20. Overbeek DL, Kass AP, Chiel LE, Boyer EW, Casey AMH. A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2020;50

(6):531–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1794443>

21. Burns DM, Dybing E, Gray N, et al. Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: A description of the World Health Organization TobReg proposal. *Tob Control*. 2008;17 (2):132–41.
22. Eldridge AC, McAdam KG, Betson TR, et al. Impact assessment of WHO TobReg proposals for mandated lowering of selected mainstream cigarette smoke toxicants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;86:332–348.
23. Löfroth G. Environmental tobacco smoke: overview of chemical composition and genotoxic components. *Mutat Res Toxicol*. 1989;222 (2):73–80.
24. Stellman SD, Djordjevic M V. Monitoring the tobacco use epidemic II. The agent: Current and emerging tobacco products. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2009;48 (1 SUPPL. 1):S11–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2008.09.004>
25. Bhatnagar A. Water Pipe (Hookah) Smoking and Cardiovascular Disease Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 176, *Physiology & behavior*. 2016. 139–148 p.
26. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83 (4):531–41.
27. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular mechanisms associated with nicotine pharmacology and dependence. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:373–93.
28. Picciotto MR. Molecules and circuits involved in nicotine addiction: the many faces of smoking. *Mol Cell Biochem*. 2012;23 (1):1–7.
29. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57–71.
30. Ton HT, Smart AE, Aguilar BL, et al. Menthol enhances the desensitization of human $\alpha 3\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol*. 2015;88 (2):256–64.
31. Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2020;27 (5):349–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00396-9>
32. Hezer H, Karalezli A. The Effect of Psychological Dependence on Smoking Urge and Nicotine Withdrawal Symptoms. *Ankara Med J*. 2019;19 (4):700–7.
33. Hughes JR. Motivating and Helping Smokers to Stop Smoking. *J Gen Intern Med*. 2003;18 (12):1053–7.
34. Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem*. 2021 Jun;157 (5):1652–1673. doi: 10.1111/jnc.15356.
35. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991; (9):1119–27. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x.
36. American Psychiatric Association. Tobacco related disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5.Ed.DSM-5*. American Psychiatric publishing Washington, DC, London, England (2014):571–577.
37. Steliga MA. Smoking Cessation in Clinical Practice: How to Get Patients to Stop. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;30 (1):87–91. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.033>
38. Chen H, Zhao B, Li X, et al. Nicotine Dependence, Perceived Behavioral Control, Descriptive Quitting Norms, and Intentions to Quit Smoking among Chinese Male Regular Smokers. *Subst Use Misuse* [Internet]. 2021;56 (1):145–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1846195>
39. Prochaska JO, Goldstein MG. Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clin Chest Med*. 1991;12 (4):727–35.

40. Bricker JB, Watson NL, Mull KE, et al. Efficacy of Smartphone Applications for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180 (11):1472-1480. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4055.
41. Zwar NA. Smoking cessation. *Aust J Gen Pract.* 2020;49 (8):474–81.
42. Crooks PA, Bardo MT, Dwoskin LP. Nicotinic receptor antagonists as treatments for nicotine abuse. *Adv Pharmacol.* 2014;69:513-51. doi: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00013-5.
43. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016 (5).
44. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4 (2):116-28. doi: 10.1016/S2213-2600 (15)00521-4. Epub 2016 Jan 14.
45. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines.* 2018;9 (6):259–61.
46. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 22;4 (4):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.
47. King DP, Paciga S, Pickering E, et al. Smoking cessation pharmacogenetics: Analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology [Internet].* 2012;37 (3):641–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.232>
48. Garcia-Gomez L, Hernández-Perez A, Noe-Diaz V, et al. Smoking cessation treatments: Current psychological and pharmacological options. *Rev Investig Clin.* 2019;71 (1):7–16.
49. Türk Toraks Derneği. Tütün Kontrolü Çalışma Grubu. Sigara bırakma tani ve tedavi uzlaşma raporu. Miki Basımevi. Ankara, 2014.
50. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, et al. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction.* 2019;114 (11):1951–69.
51. Bar-Zeev Y, Lim LL, Bonevski B, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation during pregnancy. *Med J Aust.* 2018;208 (1):46–51.
52. Jang S, Park S, Jang BH, et al. Study protocol of a pragmatic, randomised controlled pilot trial: Clinical effectiveness on smoking cessation of traditional and complementary medicine interventions, including acupuncture and aromatherapy, in combination with nicotine replacement therapy. *BMJ Open.* 2017;7 (5):1–7.
53. World Health Organization, & Research for International Tobacco Control. (2008). WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. World Health Organization