

Sigara Bırakmada İlaç Tedavisi

Smoking Cessation Pharmacotherapy

Mehmet Hamid Boztaş¹, Eren Abatan²

¹Yrd.Doç.Dr., ²Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu

ÖZET

Sigara birçok tıbbi hastalığın yanı sıra ölümlere neden olur. Sigara kullanılırken davranım sorunlarına yol açmaz. Yoksunluğu sırasında ortaya çıkan ruhsal, bedensel tepkilerin düzeyi yatarak tedavi gören ruhsal hastalıklara benzer düzeydedir. İnhalasyon yoluyla alındığında hızla kana karışarak santral etki gösterir. 35 yaşında sigarayı bırakan erkekler ortalama 6.9 -8.5 yıl kadınlar ise 6.1-7.7 yıl daha fazla yaşar. Etkin önlemlerle sigara bağımlılığı Amerika, İngiltere ve Avustralya' da azalmaktadır. Sigara içenlerde %10-15 kanser gelişir ve bu kanserler %87 akciğer kanseridir. Sigara ayrıca pankreas, böbrek, mesane, serviks ve mide kanserine yol açar. Sigara kronik tıkaçıcı akciğer hastalığının ilerlemesinin temel sorumlusudur. Kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin onda birinden fazlasından sorumludur. Son 30 yıldır farmakolojik olarak etkin tedavileri geliştirilmiştir. Nikotinin santral etkilerini farklılaştırmaya çalışan tedaviler tek başına veya birbirleriyle kombine halde kullanılmaktadır. Nikotin replasman tedavileri, Bupropion, Veranicline ilk sıra tedavi olarak, Klonidin, nortriptilin ise ikinci sıra tedavi olarak kullanılmaktadır. Nikotin aşılı gibi birçok farklı tedavi yöntemi araştırılmaktadır. Genetik çalışmalar sigaraya başlama ve bağımlılıkta farklı polimorfizmleri ortaya koymuştur. Farmakogenetik yoluyla ilaç tedavilerindeki bireysel farklılıklar anlaşılabilir. En uygun ilaç tedavisi bireyin davranışsal ve farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak yapılabilir. Sigara bağımlılığı tedavisi bireyselleştirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Sigara içme, nikotin, bağımlılık.

(*Klinik Psikiyatri 2013;16:110-119*)

SUMMARY

Cigarette smoking kills and leads to many medical disorders. Smoking does not cause behavioral problems but during cessation and withdrawal phase mental symptoms occur that are comparable to psychiatric inpatient symptom levels, depending on the quantity consumed regularly. When a person inhales smoke from a cigarette, it is absorbed rapidly into the pulmonary venous circulation. It then enters the arterial circulation and moves quickly to the brain. Cessation of cigarette smoking has been estimated to increase life expectancy among smokers who stopped at the age of 35 years by 6.9 to 8.5 years for men and 6.1 to 7.7 years for women. The disease burden related to smoking has begun to decline in countries such as the UK, US and Australia, which have progressively introduced strict prevention. Approximately 10%-15% of active smokers will go on to develop cancer and 87% of all lung cancers can be attributed to smoking. Smoking is also related to the development of cancers of the pancreas, kidney, bladder, stomach, and cervix. Effective treatments for nicotine dependence has been developed in the last 30 years. There are psychotropic drugs used alone or in combination. While nicotine replacement therapy, bupropion and veranicline are the first line treatment, clonidine and nortriptyline are second line. Nicotine vaccine and other potential treatment approaches have also been investigated. Association studies reveal that genetic polymorphism is a factor both in initiation of smoking and development of dependence. By using pharmacogenetic techniques individual differences for the required drug treatment might be understood. Thus the selection of the most appropriate pharmacotherapy can be done by considering the behavioral and pharmacological profiles of the patient. Treatment of cigarette smoking should be individualized.

Key Words: Smoking, nicotine, dependence.

GİRİŞ

Sigara önlenebilir ölüm nedenleri arasında başta gelir. Toplumda kullanımı yaygındır. Aşırı dozu nadirdir ve kullanılmaktayken davranım sorunlarına yol açmaz. Bağımlılık yapıcıdır ve yoksunluğu sırasında ortaya çıkan ruhsal, bedensel tepkilerin düzeyi yatarak tedavi gören ruhsal hastalıklara benzer. Hafif bazik, üreticilerine ciddi kazançlar sağlarken sağlık sistemi ve bireye ağır maliyetler getiren, farklı kültürlerde farklı kullanım ritüelleri olan bir maddedir. Nikotin beyinde farklı reseptörleri etkilemektedir (Govind ve ark. 2009). Sigara bağımlılığında son 30 yıldır farmakolojik olarak etkin tedaviler ortaya çıkmıştır. Nikotin santral etkilerini farklılaştırmaya çalışan tedaviler tek başına veya birbirleriyle kombine halde kullanılmaktadır. Nikotin replasman tedavileri, bupropion, vareniklin ilk sıra tedavi olarak, klonidin, nortriptilin ise ikinci sıra tedavi olarak kullanılmaktadır. Nikotin aşuları gibi birçok farklı tedavi yöntemi araştırılmaktadır. Nikotin reseptörleri ile ilgili genetik çalışmalar ümit vericidir. Bireye özgü ruhsal destek sağlayan yaklaşımlar ile ilaçların birlikte kullanımı tedavi başarısını artıracaktır (Zhengxiong ve ark. 2009). Sigara kullanımı 20. Yüzyılın başında artmıştır (Glynn 2009, Frishman 2009). Sigaranın kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi 1958'de, akciğer kanseri yaptığı 1964'te fark edilmiştir (Glynn 2009, Frishman 2009). Sigara nedeniyle 2000 yılında dünyada beş milyon ölüm meydana geldiği tahmin edilmektedir. Sigara içen erkekler 13.2 yıl kadınlar ise 14.5 yıl erken ölür. Hastaların %80'i en az bir kere sigara bırakmayı dener (Glynn 2009). Kadınlarda sigara bırakmak daha zor gözükmektedir (Raval 2011). Sigaraya genç yaşta başlama ve pasif içicilik önemli zorluklar yaratır (Frishman 2009). Etkin önlemlerle sigara bağımlılığı Amerika, İngiltere ve Avustralya'da azalmaktadır (McNeil ve ark. 2010). Sigara içenlerde %10-15 kanser gelişir ve kanserlerin %87'si akciğer kanseridir. Sigara ayrıca pankreas, böbrek, mesane, serviks ve mide kanserine yol açar. Sigara kronik tıkayıcı akciğer hastalığının ilerlemesinin temel sorumlusudur. Sigara kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin %10'dan fazlasından sorumludur (Glynn 2009).

BAĞIMLILIK PATOFİZYOLOJİSİ

NIKOTİN

Nikotin piridin ve pirrolidin halkalarından oluşan tersiyer bir amindir (Benowitz 2009). Zayıf bazik bir etki gösterir (Benowitz 2009). Nikotin asetilkolin reseptörleriyle etkileşir, hücre içine kalsiyum ve sodyum girer. Kalsiyum girişiyle voltaj bağımlı kalsiyum kanalları etkinleşir (Benowitz 2009). Memelilerde $9\alpha(\alpha2- \alpha10)$ ve $3\beta(\beta2- \beta4)$ alt ünitesi vardır. İnsanlarda en sık $\alpha4 \alpha2$, $\alpha3 \alpha2$ ve $\alpha7$ reseptörleri bulunur. Nikotin bağımlılığında $\alpha4 \beta2$ reseptörü sorumlu gözükmektedir. Hayvan çalışmalarında $\beta2$ reseptörü elimine edildiğinde dopamin fazla salgılanmadığından nikotinin davranışsal sonuçları gözlenmemiştir. $\beta2$ reseptörleri ventral tegmental alana yeniden yerleştirildiğinde davranışsal yanıtlarda yeniden oluşmaktadır (Benowitz 2009). $\alpha4$ alt ünitesi nikotin duyarlılığında önemlidir. $\alpha3 \beta4$ reseptörü nikotinin kardiyovasküler etkilerinden sorumludur (Benowitz 2009). $\alpha7$ nAChR ise öğrenmede etkilidir (Benowitz 2009).

Nikotin prefrontal korteks, talamus, kortikobazalgangliyotalamik sistemi etkinleştirir ve başta ventral tegmental alandaki dopaminerjik yollardaki ödül merkezlerinin aktivasyonunu başlatır (Benowitz 2009, Mansvelder ve Mcgehee 2002). Sigara bağımlılığıyla ilgili olarak beyinsapında pedikülopontin ventral nukleustaki nikotinik asetilkolin reseptörler, adenosin, endokannoboid reseptörler, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO), glutamat, GABA ve dopaminerjik yollar suçlanır (Frishman 2009, Benowitz 2009, Mansvelder ve Mcgehee 2002, Wooters ve ark. 2009, Hughes 2009, Markou 2008). Nikotin, dopamin ve GABA nikotin bağımlılığında temel rol oynarken, kortikotropin salgılatan faktör ve (KRS) KRS reseptörleri nikotin geri çekilmesi belirtilerinden sorumlu tutulmaktadır (Benowitz 2009). Nikotin reseptörlerinin alt tipleri öğrenme ve plastisite yoluyla bağımlılık sürecinde rol oynarlar (Benowitz 2009).

Presinaptik $\alpha4\beta2$ reseptörlerinin etkilenmesi bağımlılıkla ilgili dopamin ve glutamat salınması kolaylaştırır, GABA salınmasını engeller. Sigara bağımlılığında MAO -A ve MAO- B düzeyi azalır,

dopamin ve noradrenalin düzeylerinin artışı beklenir. Tolerans gelişiminden zamanla oluşan $\alpha 4\beta 2$ duyarsızlaşması etkilidir (Benowitz 2009). Nikotinik reseptörler dopamin ve glutamatın etkilerini ventral tegmental alan ve nukleus akkumbenste module ederler (Hughes 2009). Nikotin ayrıca epinefrin, norepinefrin ve serotonin dozlarını artırarak pekiştirici etkisini ortaya çıkarır (Hughes 2009). Mu-opioid reseptörleriyle ilgili endojen enkefalinler ve beta endorfinler nikotinin ödüllendirici etkisine neden olur (Berrendero ve ark. 2010). Prodynofrin köken alan opioid peptidler nikotinden kaçınma davranışında etkilidir. Mu-opioid reseptörleri kronik nikotin tedavisinde tolerans gelişiminden sorumludur (Berrendero ve ark. 2010).

Sigaranın pıhtılaşmayı artırarak ve sempatik yanıtları artırmak yoluyla erken kardiyak ölümlere neden olduğu düşünülmektedir (Frishman 2009). Sigara içenlerde inflamasyon ve pıhtılaşmada artan yüksek dansiteli C reaktif protein, fibrinojen ve 24 saatlik idrarda 8 epi prostoglandin F 2α , 11 dehidrotromboksan B2 yüksek bulunmuştur (Frishman 2009). Homosistein düzeyi yükselir. Biyomarkırlardaki değişiklikler endotelial disfonksiyon nedeniyle erken kardiyovasküler hastalık gelişimini düşündürür (Frishman 2009). Endotelial disfonksiyon periferik arter hastalığı ve erektil işlev bozukluğuna da yol açar (Frishman 2009, Frishman 2007).

NİKOTİN YOKSUNLUĞU

Sigara insanlarda uyarılma ve memnuniyeti artırır, gerginlik ve kaygıyı azaltır (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009). Sigara kimi görevlerde konsantrasyonu, performansı ve tepki süresini düzeltebilir. Sigara bırakıldığında yoksunluk belirtileri devreye girer. İrritabilite, depresif duygudurum, huzursuzluk, kaygı, aile ve arkadaşlarla sorunlar, konsantrasyon güçlüğü, acıkma ve kilo alma, uykusuzluk ve aşırma çekilme döneminin belli başlı bulgularıdır (Benowitz 2009, Biasi ve Salas 2008). Yoksunluk belirtileri son sigaradan saatler sonra başlar üç günde pik yapar ve bir ay sonra azalmaya başlar, aylar sonra kaybolur (Glynn 2009, Biasi ve Salas 2008, Jarvis 2004) (Tablo 1). Yaşadıklarından keyif almama uzun süreli dopamin salınımıyla ilişkilidir ve sigara aşır-

mesinin uzamasının nedenlerinden biridir (Benowitz 2009).

Maddeye eşlik eden uyarılar madde kullanım davranışını değiştirebilmektedir. Yemekten sonra içilen sigara veya kahveyle beraber sigara ağız mukozası, larinks ve farinkste algılanan tat ve duyuları farklılaştırmaktadır. Sigaranın yemekle veya kahveyle beraber alınması kişi koşullanmaktadır. Yoksunluk belirtilerinin en sık görüleni olan iritabilitenin sigarayla azaldığını öğrenen kişi daha sonra ruhsal gerilim ve iritabilite yaşadığı durumlardan sonra sigara içmeye koşullanabilmektedir (Benowitz 2009).

SİGARA BIRAKMA TEDAVİLERİ

Tedavi hedefleri net olarak belirlenmelidir. İlk sigara tam olarak bırakılmalıdır. İkincisi tam olarak sigara bırakabilmek için uygun ilaç seçilmelidir. İlaç seçimi hastalığın patofizyolojisiyle uyumlu olmalıdır (Glynn 2009, Frishman 2009). Ayrıca uygun doz seçimi zorunludur. Terapotik sonuçlar periyodik olarak değerlendirilmeli ve minimum risk maksimum fayda sağlanmaya çalışılmalıdır. Sigara kullanımı pekiştiricileri, aşırma, relaps, yoksunluğun fiziksel ve ruhsal belirtileriyle etkin mücadele önemli tedavi hedefleridir. Tablo 2'de sigara bırakılma tedavi algoritması sunulmaktadır.

Sigara ve nikotin, dolaşan kortizol ve katekolaminlerin seviyesini artırabilir. Bu nedenle diğer ilaçlarla etkileşimine dikkat etmek gerekli olabilir. Sigara kesme tedavisi sırasında asetaminofen, kafein, imipramin, oksazepam, pentazosin ve diğer beta blokörler, teofilin, insulin, ve prozasin, labetolol gibi adrenerjik antagonistlerin dozunu azaltmak, clopidogrel, izopretrenol ve fenilefrin gibi adrenerjik agonistlerin dozunu artırmak gerekebilir (Frishman 2009, Hughes 2009).

Nikotin replasman tedavileri (NRT) sigara bırakma çabalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur (Glynn 2009). Amerikan İlaç ve Eczacılık Dairesi (FDA) nikotin bağımlılığında ilk sıra tedavide NRT, yavaş salımlı bupropion ve vareniklin onaylamıştır (Glynn 2009, Benowitz 2009, Raupach ve Constant 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2008 klinik pratik güncellemesinde ilk sıra tedaviler olarak NRT, yavaş salımlı bupropion ve vareniklin önerilmektedir (Glynn 2009, Benowitz

2009, Raupach ve Constant 2011). Bupropion, vareniklin ve NRT plasebo kontrollü randomize çalışmalarda 6 ay ve 12 ayda etkin bulunmuştur (Eisenberg ve ark. 2008).

FDA tarafından onaylanmasa bile ikinci sıra tedavilerde nortriptillin ve klonidinin bahsi geçmektedir (Frishman 2009). Ancak içlerinde ABD ve İngiltere'nin de olduğu ülkeler bu ilaçların kullanımı onaylamamışlardır (Raupach ve Constant 2011). Tablo 3'te sigara bırakmada kullanılan farmakolojik tedaviler tartışılmıştır.

NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİLERİ

İlk sigara bağımlılığı tedavisi nikotin sakızlarıyla 1980'lerde başladı. Nikotin sakızlarını 1992'de nikotin bantları, 1996'da nikotin nazal spreyleri, 1998'de nikotin inhaleleri ve son zamanlarda nikotin pastilleri ve dilaltı tabletleri kullanıma girmiştir (Glynn 2009). NRT ödül merkezlerinden ventral tegmental alanda nikotinik reseptörlere bağlanarak dopamin salgılatır. Ancak sigaradaki nikotin seviyeleri kadar hızlı etki sağlayamaz. Nikotin bantlarından emilen nikotin 16-24 saat sonra pik yapar. Bant çıkarıldıktan bir müddet sonra dahi deri nikotin sağlayabilir (Frishman 2009). Nikotin bantlarında saati bulan süre, nikotin sakızlarında, pastil ve dilaltı ürünlerde ve nazal spreylerde dakikalarla ölçülür. Nikotin replasman ürünleri bu nedenle tüm çekilme belirtilerini ortadan kaldıramayabilir (Glynn 2009).

Nikotin koroner arter hastalığı olanlarda serebrovasküler olay riskini artırabilir. Gebelerde kullanımının bebeğe zararlı olabileceği bildirilmiştir. Kesilme dönemlerinde kullanımın koroner arter hastalığı olasılığını artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu etkileri sigara kullanımından fazla değildir. Bu kişilerin nikotinsiz ürünler yoluyla sigara bırakmaları önerilir. Eğer sigara içmeye devam ediyorsa NRT yan etkiler açısından avantajlıdır (Frishman 2009).

Nikotin sakızları, inhaleler, sprey, bantlar plaseboya karşı etkindir (Glynn 2009). Ağır sigara bağımlıları 4 mg'lık sakızlardan 2 mg'lık sakızlara göre etkilidir. Daha yüksek dozların etkinliği zayıftır (Glynn 2009). NRT'lerin farklı biçimlerinin karşılaştırıldıkları çalışmalarda etkinlikler arasında fark bulunamamıştır (Glynn 2009). Uyum sorunları

yaşayan hastalarda NRT kombinasyonları etkinlik sağlayabilir.

Sigaradaki zararlı birçok madde NRT'lerde yoktur ve bu açıdan daha güvenlidir. Nikotin sempatik uyarım yaparak katekolaminlerin artışı sağlar, kardiyak hemodinamiği ve miyokard iş yükünü artırır. Yukarıdaki değişikliklere bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır NRT kardiyak hastalıkları sigaradan çok arttırmaz Sigara karbonmonoksit düzeyini, pıhtılaşmayı artırır, miyokard oksijenlenmesini azaltır (Glynn 2009). NRT'de yaklaşık %5 bağımlılık riski bulunmaktadır. Bağımlılık riski sigaraya göre oldukça düşüktür. Nikotin kardiyovasküler etkileri nedeniyle hamilelikte uteroplasental yetmezliğe yol açabilir. Sigara hamilelikte düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölümlere yol açabilir. NRT hamilelikte kontrendike değildir. İdeal olan hamile kadınların sigarayı herhangi bir tedavi almadan kesmeleri ama olamıyorsa NRT kullanımı düşünümesidir. NRT apopitozisi inhibe eder. Nikotin metabolitleri ratlarda ve farelerde kimi karsinojenlerle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak NRT'lerin akciğer kanserine yol açmadığı bir çalışmada gösterilmiştir (Murray ve ark. 2009). NRT trombosit agregasyonu ve koroner arter hastalıklarında sigaraya göre güvenlidir (Benowitz ve ark. 1993). Buna rağmen herhangi bir dönemde miyokard infarktüsü geçirmiş veya koroner arter cerrahisi geçirmiş kimselere uygulanmaz (Frishman 2009).

Tedaviye uyum oranları NRT'lerde oldukça farklıdır. Nikotin bantlarında %82, sakızlarda %38, spreylerde %15 inhalelerde %11 uyum oranı bildirilmiştir. Uyku bozuklukları 24 saatlik bant kullananlarda %10 oranında bildirilmiştir. Sakız kullananlarda çene yorgunluğu, ağız ülserleri, gastrointestinal bozukluklar oluşabilir. Özel çiğneme tekniği gerektirmesi ve hoş olmayan tatlar nedeniyle kullanım zorlaşabilir. Takma diş kullananlarda uygun değildir. Yavaş çiğnemeyi öğrenmek gerekir. Hızlı çiğnendiğinde veya şiddetli nikotin aşermelerinde kullanım arttığında baş ağrısı yapabilir. Düşük Ph emilimi bozabilir. Kafein, bira, şarap gibi sigara içerken nikotinle sık tüketilen maddelerde aynı etki ortaya çıkmayabilir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009). Pastil kullanımını emilim ve çiğnemeyle ilgili zorlukların bir

Tablo 1. Sigara bağımlılığında yoksunluk belirtileri (Frishman 2007,2009)

Bulgu	Süresi	Sıklığı %
Sersemleme	<48 saat	10
Uyku bozuklukları	<1 hafta	25
Konsantrasyon bozukluğu	<2hafta	60
Nikotin aşermesi	<2 hafta	70
İrritabilite veya saldırganlık	<4 hafta	50
Depresyon	<4 hafta	60
Huzursuzluk	<4 hafta	60
İştah artışı	<10 hafta	70

kısmını çözmüştür. Nazal spreyler pik konsantrasyona 5-10 dakikada ulaşır.

NRT'ler sigara içenlerin yaklaşık yarısında sigarayı bıraktırır ama bir yıl sonra yaklaşık %75'i hala sigara içiyor olurlar. NRT'lerin çoğunun hızlı bolus sağlayan bir formu yoktur, sigaranın hızına yetişemez. Sprey hızlı etkilidir ancak yine yeterli gelmemektedir. Bununla beraber NRT'ler geçici arteriyel nikotin konsantrasyonlarında pikler yaparak sigaraya benzer etki gösterirler. Sigara içme eylemini bir seri duyuşsal (tat, aroma, trakeabronşiyal duyular), davranışsal etmen (ele alma, inhale etme) belirler. Sigara içinde 4000'den fazla madde vardır ve bunların bir kısmı santral sinir sisteminde etki gösterir. NRT'de bu maddeler yoktur ve ritüeller farklılaşır.

BUPROPİON

Bupropion antidepresan olarak 1989'da üretilmiştir. Depresyon hastalarında sigara bıraktırıcı etkisi teasdüfen keşfedilmiştir. FDA 1997'de bupropionun kararlı salınımlı formuna onay vermiştir. Bir aminoketon olarak bupropion diğer antidepresanlardan farklı özelliktedir. Dopamin ve adrenerjik sistem üzerinden etki gösterir ancak sigara bağımlılığında etki mekanizması hala tam olarak aydınlatılmamıştır (Glynn 2009, Frishman 2009, Raupach ve Constant 2011). Beyinde nikotinik reseptörleri bloke ederek sigaranın pekiştirici

etkisini engellediği düşünölmektedir (Hays ve Ebbert 2003).

Bupropion antidepresan etkisini noradrenerjik sistemden üzerinden gösterir. Etkisinin bir kısmını dopamin transporterı bloke ederek beyin ödöl merkezlerinde dopamin konsantrasyonunu artırarak sağlar. Son zamanlardaki yayınlarda bupropion nikotinik asetilkolin reseptörlerinde fonksiyonel antagonist olarak nikotine benzer etki gösterdiği belirtilmiştir. Başlangıç dozu 150 mg'dır ve NRT'lerin aksine etki göstermesi için bir iki haftalık bir süreye gereksinim duyar (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009).

Büyük çok merkezli randomize kontrollü çalışmada plaseboya göre 7 haftanın sonunda etkili bulunmuştur (%44/%19). Bir metaanaliz sigara bırakmayı yaklaşık iki kat azalttığını belirtmektedir. 150 mg ile 300 mg arasında sigarayı bıraktırma açısından bir fark bulunmamıştır. Tedaviyi 7-9 haftadan uzun süreli uygulamanın tedavi başarısını artırdığı düşünölmektedir (Frishman 2007).

Bupropionun tek başına nikotin bandıyla nikotin bandının tek başına ve plaseboyla karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada Bupropion tek başına veya kombinasyon halinde en yüksek etkiyi göstermiştir. Kombinasyon halinde veya tek başına bupropionun etkisi arasında fark yoktur. Bupropion kombine edilmiş nikotin bandı kombine edilmemiş göre belirgin derecede üstündür (Glynn 2009, Frishman 2009).

Ağız kuruluğu ve uykusuzluğu da içeren yan etkileri hafiftir. Yaklaşık %0.1 gibi görölen nöbet riski kafa travması, nöbet öyküsü ve alkol kullanımın ağır olduğu vakalarda kaçınmayı gerektirir. Öte yandan son zamanlardaki çalışmalarda 300 mg bupropionun nöbet riski açısından diğer antidepresanlara benzer bir rol oynadığı düşünölmektedir. 150 mg üzerinde dozlarda tremor, ağız kuruluğu, gastrointestinal bozukluklar, uykusuzluk ve konsantrasyon bozuklu gibi yan etkiler artar. Bupropion sitokrom p450 sisteminin güçlü bir inhibitörü olduğu için antiaritmikler ve anti-psikotiklerin içlerinde olduğu ilaçların plazma seviyelerini artırır. Bupropionun uyku yapıcı etkisi başlangıç dozu 4 saat önceye alınarak hafifletilebilir. Ağır alkol kullanımlarında, anorektik ve kafa travması öyküsü olanlarda kullanımı kont-

Tablo 2. Sigara içiminde tedavi algoritması (Hughes JR 2009)

Tütün kullanımı hakkında kişiyle konuşunuz. Eğer içiciyse sigarayı bırakmasını öneriniz.

Eğer bırakmaya hazır değilse (%90):

Kendisiyle ilgili riskleri ortaya koyunuz

Bilinen riskleri tartışınız

Sigara bırakmanın avantajlarını aydınlatınız

Sigara bırakmanın önündeki engelleri aydınlatınız

Sonraki vizitlerde tekrar ediniz

Eğer bırakmaya hazırsa (%10):

Daha önceki bırakma deneyimlerini ve beklenen zorlukları değerlendiriniz. Bırakma takvimi oluşturun. Birden veya aşamalı bırakmaya karar veriniz.

Sigara bırakma gününden önce tıbbi tedavi ve davranışçı uygulamalar için yardımcı olunuz

Sigara bıraktığı günden 2-3 gün sonra kısa bir ziyaret veya telefon görüşmesi ayarlayınız. Daha sonra haftalık olarak takip ediniz.

Sigara içmeyi, psikiyatrik durumu ve yan etkileri tartışınız. Eğer hasta sigara içmişse tedaviyi değiştirmeyi tartışınız, eğer hasta tekrara sigara içme davranışını sürdürür hale gelmişse yakın gelecekte yeniden yardımcı olmaya istekli olduğunuzu belirtiniz.

rendikedir (Frishman 2009). Gebelerde klas C sınıfındadır. MAOI ile kombine edilmemeli ve şizofreni hastalarında kullanılmamalıdır (Frishman 2009). Nikotin bantları ve bupropionun kombinasyonu başarısız sigara bırakma tedavisi alanlarda, ağır nikotin bağımlılarında ve psikiyatrik hastalık öyküsü olanların bir kısmında önerebilmektedirler (Frishman 2009).

VARENİKLİN

Vareniklin $\alpha 4\beta 2$ nin parsiyel agonistidir. Mezolimbik yolakta dopamin salınımı artırır. Sigara içimidopaminerjik yolakta ödül mekanizmalarının etkisini azaltır (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009). Zayıf bir 5-HT₃ reseptör afinitesi vardır (Frishman 2009). $\alpha 4\beta 2$ reseptörlerinin uyarılması nikotinin kimi belirtilerini ortaya çıkarır ancak aşırma ve geri çekilme belirtilerini azaltır (Frishman 2009). FDA

tarafından sadece sigara bağımlılığında kullanımı için 2006 yılında onay verilmiştir. Nikotin üzerinden etki göstermesine rağmen NRT'ye göre daha güvenlidir. Vareniklin tedavisi hasta sigara içmeye devam ederken kullanılır. Bu özelliği NRT'lerden farklıdır ve hasta sigara içmeye devam ederken gereksinimi azalmaya başlar (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009). Başlangıç dozu günde 0.5 mg'dır. Üç gün bu şekilde devam edilir. 4. gün 1 mg'a çıkarılır ve tedavi sonuna kadar bu şekilde devam edilir. Hasta sigara içmeyi ikinci hafta keser ve 12 haftalık bir tedavi önerilir.

Plaseboya karşı etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tedavi süresiyle ilgili tartışmalar hala sürmektedir. Son zamanlardaki yayınlar 6 aylık tedavinin faydalı olacağını altını çizmektedir. NRT ile vareniklin karşılaştırılan az sayıda çalışma vardır ancak vareniklin daha iyi gözükmektedir. Vareniklin ile plasebo ve bupropionu karşılaştıran çalışmalarda aşırmede daha etkin gözükmektedir (Raupach ve Constant 2011). NRT ile bulantı gibi yan etkiler nedeniyle kombinasyonu tartışmalıdır ancak bupropionla kombinasyonu için araştırmalara gereksinim vardır.

Hastaların yaklaşık %30-50'sinde bulantı bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %3'ü tedaviyi bulantı nedeniyle keserler. Gastrointestinal bozukluklar, canlı rüyalar ve uykusuzluk diğer yan etkileridir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009). FDA son zamanlarda intihar düşüncesi, depresyon ve ajitasyon gibi nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle uyarılar yayınlamaktadır (Raupach ve Constant 2011, Kuehn 2009, Stapleton 2009). Bilinen psikiyatrik hastalıkları olanlarda kullanılmamalıdır. Vareniklin değişmeden idrarla atılır bu nedenle karaciğer bozukluklarında kullanımında güvenlidir. Hamilelikte kullanımıyla ilgili çalışma yoktur. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirir. Henüz vareniklin bupropionla veya NRT ile kombinasyon tedavilerinin başarısıyla ilgili netlik yoktur (McNeil ve ark. 2010).

İKİNCİ SIRA TEDAVİLER

Klonidin bir alfa reseptör agonistidir. Antihipertansif olarak keşfedilmiştir. Kronik ağrı

Tablo 3. Sigara bırakma yöntemlerinin karşılaştırılması (Frishman 2009)

	Etki mekanizması	Tedavi süresi	Yan etkiler
Nikotin Replasman Tedavisi*	Beyinde dopamin salgılatan nikotinik reseptörleri doğrudan uyarır		
Sakız, pastil, *mikrotablet	Buccal mukozadan venöz dolaşıma salınır	8-12 hafta	Çene yorgunluğu, Gastrointestinal yan etkiler, kullanım zorluğu
Bant *	Nikotinin deriden emilimi, uzun etki süresi	8-12 hafta	Deri irritasyonu, ödem 24 saatlik yamalar uyku bozuklukları,eğer sigara içm eye devam ederlerse bulantı, kusma, çarpıntı, hipotansiyon, görme ve işitme bozuklukları gibi nikotin toksite belirtileri
Sprey *	Nikotin nasal mukoza aracılığıyla venöz sisteme hızlı ulaşır	8-12 hafta	Lokal irritasyon, sulu göz, hapşırma, öksürük çarpıntı, başağrısı
İnhaler *	İnhalasyon yoluyla	8-12 hafta	Göze hoş görünmeyebilir
Bupropion *	Çoklu etki mekanizması: Noradrenerjik sistem, Dopamin transporter inhibisyonu ve nikotin asetilkolin fonksiyonel antagonizması	7-9 hafta	Uykusuzluk, başağrısı, ağız kuruluğu, tremor, %0,1 nöbet riski
Veranicline *	?4?2 nikotinik reseptör parsiyel agonisti	12 hafta	Bulantı, gastrointestinal yan etkiler, canlı rüyalar, uykusuzluk
Klonidin**	alfa reseptör agonistidir	3-4 hafta	Ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykululuk ve ağız kuruluğu
Nortriptilin **	Noradrenerjik bir antidepresandır		Ağız kuruluğu, görme bulanıklığı sersemlik, aşırı dozlarında ritim bozuklukları

*İlk seçenek tedavi, **ikinci seçenek tedavi, FDA tarafından onaylanmamıştır.

bozukluklarında, Tourette sendromunda, opioid ve alkol bağımlılıklarında kullanılabilir (Frishman 2009). Sigara bağımlılarında gerilim, irritable, anksiyete, aşırme ve huzursuzluk gibi akut geri çekilme belirtilerini baskılamaktadır (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009).

Başlangıç dozu 100 µg günde iki kezdir. Ancak ağır bağımlılıklarda titre ederek 400µg'a kadar çıkıla-

bilir. Etkin doza ulaşabilmek için sigara kesmeden önce başlamalı ve tedavi süresi 3-4 haftayı geçmemelidir (Frishman 2009). İlaç tedavi bitiminde aniden sonlandırılmamalı ve aşamalı olarak azaltılarak kesilmelidir. Yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır ve ikinci sıra tedavilerde düşünülmesini gerektirir. Ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykululuk ve ağız kuruluğu önem-

li yan etkileridir. Klonidin daha önce NRT ve bupropion tedavisi yetersiz kalmış, çoklu madde kullanım öyküsü olan hastalarda tercih edilebilir (Frishman 2009).

Nortriptilin

Noradrenerjik bir antidepresandır ve nikotin geri çekilme belirtileri üzerinde kısıtlı bir etkinliği vardır. FDA tarafından onaylanmamıştır. Nikotin bağımlılığı tedavisinde ikinci seçenek olarak düşünülmelidir (Frishman 2009). Nikotin bantlarına ek olarak kullanıldıklarında bırakma oranlarını artırdıkları bildirilmiştir. Yan etkileri siktir. Ağız kuruluğu, görme bulanıklığı sersemlik, aşırı dozlarında ritim bozuklukları nedeniyle ölümcül olabilir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009).

DİĞER İLAÇLAR

Gabapentin, baklofen ve selegilin sigara bırakma tedavilerinin etkinliğiyle ilgili çalışmalar faz II klinik çalışmalar düzeyindedir. Atipik antipsikotiklerden olanzapinin çekilme belirtilerini hafifleterek etkin olduğu düşünülmektedir (Raupach ve Constant 2011). Fluoksetin, paroksetin, sertralinin ek katkı sağlamadıkları gösterilmiştir. Fluoksetin ve doksepin ile yapılan çalışmalarda aşırma ve geri çekilmeyle ilgili iyi sonuçlar bildirilmişse de çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Sigara bağımlılığı tedavisinde SSGİ kullanımı önerilmez (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009). MAOI insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar tütün kullananlarda MAO seviyelerinde düşme gösterilmiştir (Frishman 2009). Maklobemid ile yapılan çalışmalarda 200 mg günde iki kez kullanımı sigara bağımlılarında faydalı sonuçlar vermiştir. Ancak hastalarda ağız kuruluğu ve uykusuzluk oluşmuştur (Frishman 2009). Dopamin agonistlerinin sigara içimini azaltacağı şeklindeki düşünceye dayanılarak ağır içicilerde yapılan laboratuvar çalışmalarında bromokriptinle içme davranışının azaldığı gözlenmiştir (Frishman 2009). Benzodiyazepinlerin sigara bağımlılıklarında kullanımı faydasız bulunmuştur. Uzun kullanımda bağımlılık yapacağı için önerilmemiştir. Buspiron gibi benzodiyazepin olmayan anksiyolitiklerde tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Nikotinin açlık duygusunu hafifletmesi nedeniyle

bazı bağımlıların bunu birbirine karıştırabildiği ve glukoz verildiğinde sigara içme davranışının azaldığı ileri sürülmüştür. Askorbik asit ve sitrik asit gibi maddelerle yapılan üst hava yolu uyarıları yöntemleri işe yaramamıştır (Frishman 2009).

Nikotini metabolize eden CYP2A6 enzimi %90 oranda iş görür. Az oranda CYP2B6 ve CYP2E1 ile nikotin kotinine dönüşür (Benowitz 2009, Hukkanen ve ark. 2005). Metohekselan gibi enzim inhibitörleri hem nikotin alımını azaltmak hemde prokarsinojenleri etkinleştirme özellikleri olan CYP2A6 nedeniyle nikotin kullanımını daha güvenli hale getirmek için kullanılması düşünülmüştür (Frishman 2009).

Madde bağımlılıklarında kullanılan aşılardaki amaç maddeyi tespit edecek antikoları üretmek ve farmakokinetik özelliklerle elimine etmektir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009). Nikotinle birleşen antikolar büyük moleküller haline gelerek kan beyin bariyerinden geçmelerine engel olurlar (Glynn 2009, Frishman 2009). Hayvan çalışmalarında aşlar nikotinin beyne dağılımını %60 dolayında azaltabilmiştir. Aşılarla ilgili değişik fazlarda çalışma sürdürülmektedir. Aşılar geliştirilirse halen kullanıcı olanlarda sigarayı bırakmaya yönelik, daha önce kullanıcı olanlarda relapsları önlemeye yönelik, gençlerde de koruyucu olarak kullanılabilir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009).

Endokannabinoid reseptörleri sigara bağımlılıklarında etkili olabilir. İlk kannaboid reseptör antagonisti olan (CRB-1) rimonabant obeziteye yönelik olarak İngiltere'de bulunmaktayken ilacın psikiyatrik yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Amerika'da bulunmamaktadır (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009). Norepinefrin transporter blokörü ve nAChRs kompetitif antagonistidir. Hayvan çalışmalarında nikotin alımını kısıtladığı görülmüştür (Frishman 2009, Benowitz 2009).

NRT'ye ek olarak kullanılan naltreksonun relapsı, sigara içme isteğini ve kilo alımını engellediği gözlenmiştir. Sedasyon gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (Frishman 2009). Epilepside kullanılan vinyil GABA ödül merkezinde dopamin konsantrasyonunu artırarak ratlarda nikotin aşırmasını azaltmıştır (Frishman

2009). Antihipertansif ve nikotinik reseptör antagonisiti olan mekamilamin sigara kesme öncesi ve sonrası NRT ile beraber kullanılmıştır. Faydalı sonuçlar bildirilmesine rağmen bu etkinin NRT'ye mi mekamilamine mi bağlı olduğu tartışmalıdır (Frishman 2009, Biasi ve Salas 2008).

GTS-21 (DMXB A, Anabazin) seçici olarak nAChR bağlanan bir bileşiktir. Ek olarak GTS-21 orta düzeyde alfa 4 beta 2 reseptörlerini modere eder. nAChR işlev bozuklukları şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları, tourette sendromu gibi hastalıklarda ortaya çıkar. Sitizin Doğu Avrupa'da kullanılır ancak etkinliği düşüktür. Topiramet alkol ve nikotin bağımlılığında kısıtlı bir kullanıma sahiptir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009).

SİGARA KULLANIMI VE PSİKİYATRİK HASTALIKLARIN ETKİLEŞİMİ

Amerika'da sigara kullanımı ruhsal hastalıklarda toplumun yaklaşık 2 katı sıklıkta görülmektedir (Benowitz 2009). Şizofreni, majör depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, travmatik stres bozukluğu ve alkol madde bozukluklarında sigara bağımlılığı topluma göre daha fazla görülür (Yargıç ve Baykan 2013, Lasser ve ark. 2000, Kalman ve ark. 2005, Covey ve ark. 1997).

Nikotinin şizofrenide bozuk olan duyuşsal kapılanmayı düzelterek dikkati düzeltir. Alkol madde bağımlılığı ve majör depresyon ve sigara bağımlılığı arasında genetik yatkınlık olduğu belirtilmiştir. Serotonin, norepinefrin salınımını artırarak, MAO reseptörlerini inhibe ederek antidepresanlara benzer etki gösterir. Kronik düzenli nikotin kullanımının nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerine etki ederek dezensitizasyon yaptığı depresyondaki kolinerjik etkinliğin azalmasıyla depresyon bulgularını düzelttiği, madde bağımlılığında, psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçların sedasyon gibi yan etkilerini hafifleterek tedaviyi etkilediği ileri sürülmüştür (Benowitz 2009).

SONUÇ

Görünen o ki yakın gelecekte yeni ilaçlar nikotin bağımlılığında kullanılmaya devam edilecektir.

Ancak hala tekrarlayan sigara bırakma girişimlerine karşın sigara bırakma tedavisi başarı oranları düşüktür. Her nikotin bağımlısının bağımlılığı pekiştiren etmenleri, sigarayı koşullayan uyarınları ve yoksunluk bulguları farklıdır. Nikotin bağımlılığı tedavisi bireyselleştirilmelidir (Glynn 2009, Frishman 2009, Benowitz 2009, Hughes 2009). Farmakolojik yöntemlerle farmakolojik olmayan yöntemlerin birlikte uygulanması daha etkin tedavi sağlayabilir (Schmelzle ve ark. 2008). Kısa danışmanlık ile NRT kombinasyonunun etkin sonuçlar verir (Schmelzle ve ark. 2008). İlaçlarla tedavi başarısı ek olarak kullanılan danışmanlığa bağlı olarak %5-34 arasında değişmektedir (Benowitz 2009).

Nikotin bağımlılığının patofizyolojik mekanizmalarının hastalara açıklanması, hastaların gereksinimlerine göre tedavi planının oluşturulması, kullanılan ilaçların nasıl sigara bağımlılığıyla mücadele edildiğinin belirtilmesi, hastaların ilaçlara karşı tutumlarının, inançlarının belirlenmesi gibi etmenlerin ilaç tedavisi başarısını artırdığı makalelerde gösterilmiştir (Raupach ve Constant 2011). Klinik deneyimler sigara kullanımıyla nikotin replasman tedavisinin farkını açıklamak, ilaçların yan etkilerinin o yan etkiler oluşmadan hastayla paylaşılması, hastanın gereksinimine göre doz ayarlaması yapılması, topluma açık yerlerde sigara içiminin katı biçimde kısıtlanmasının faydalı olduğunu göstermiştir (Raupach ve Constant 2011).

En uygun farmakolojik tedavi hastaların tercihi, komorbid hastalıkları ve ilaçların yan etkileri göz önünde bulundurularak seçilmelidir (McNeil ve ark. 2010). Vareniklin yoksunluk sendromu yaşanması istenmiyorsa tercih edilirken bupropion depresyon öyküsü varken tercih edilmelidir (McNeil ve ark. 2010). İlaç tedavilerinin süresi ve kombine tedavilerle ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Son zamanlarda dopaminerjik sistem, opioid reseptörleri, nikotin metabolize eden enzim CYP2A6, bupropion metabolize eden enzim CYP2B6, OPRM1 ile ilgili genetik farklılıklar farmakolojik tedavinin sonuçlarını etkileyebileceği için dikkati çekmektedir (McNeil ve ark. 2010, Benowitz 2009, Sturgess ve ark. 2011). Örneğin transdermal

nikotin ve bupropiona yanıtı Dopamin D2 reseptör, dopamin transporter, Dopamin β Hidroksilaz, katekol-O-metiltransferaz enzimleri etkilediği için bu genlerdeki farklılıklar araştırılmaktadır (Benowitz 2009). DSM-IV'te sigara yoksunluğu ve bağımlılığı tanımlanmıştır (Frances ve ark. 1994). Genlerdeki farklılıkları araştıran çalışmalarda bir-

den fazla reseptör hedefine yönelik olarak yürütülmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Hamid Boztaş, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, boztashamid@yahoo.com

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Baskı, Washington, DC.
- Benowitz NL (2009) Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49: 57-71.
- Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M ve ark. (1993) Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: Comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol*, 22: 1159-1167.
- Berrendero F, Robledo P, Trigo JM ve ark. (2010) Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: participation of the endogenous opioid system. *Neurosci Biobehav Rev*, 35: 220-231.
- Biasi M, Salas R (2008) Influence of neuronal nicotinic receptors over nicotine addiction and withdrawal. *Exp Biol Med*, 233:917-929.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F (1997) Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry*, 154:263-265.
- Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D ve ark. (2008) Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 179: 135-144.
- Frishman WH. (2009) Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 3: 287-308.
- Frishman WH (2007) Smoking cessation pharmacotherapy-nicotine and non-nicotine preparations. *Prev Cardiol*, 10(Suppl 1): 10-22.
- Glynn DA, Cryan JF, Kent P ve ark. (2009) Update on smoking cessation therapies. *Adv Ther*, 26: 369-382.
- Govind AP, Vezina P, Green WN (2009) Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: Underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol*, 78: 756-765.
- Hays TJ, Ebbert JO (2003) Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. *Mayo Clinic Proceed*, 78: 1020-1024.
- Hughes JR (2009) Nicotine related disorders. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9. Baskı, Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Ed), Lippincott Williams - Wilkins, s.1353- 1359.
- Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL (2005) Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*, 57:79-115.
- Jarvis MJ (2004) ABC of smoking cessation. Why people smoke. *Br Med J*, 328: 277-279.
- Kalman D, Morissette SB, George TP (2005) Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict*, 14:106-123.
- Kuehn BM (2009) Studies linking smoking-cessation drug with suicide risk spark concerns. *J Am Med Assoc*, 301: 1007-1008.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S ve ark. (2000) Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, 284:2606-2610.
- Mansvelder HD, McGehee DS (2002) Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol*, 53: 606-617.
- Markou A (2008) Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363: 3159-3168.
- McNeil JJ, Piccenna L, Ioannides-Demos LL (2010) Smoking cessation-recent advances. *Cardiovasc Drugs Ther*, 24:359-367.
- Murray RP, Connett JE, Zapawa LM (2009) Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the Lung Health Study. *Nicotine Tob Res*, 11: 1076-1082.
- Raupach T, Constant PO (2011) Pharmacotherapy for smoking cessation: Current advances and research topics. *CNS Drugs*, 25: 371-382.
- Raval AP (2011) Nicotine Addiction Causes Unique Detrimental Effects on Women's Brains. *J Addict Dis*, 30:149-158.
- Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R (2008) Update on pharmacologic and nonpharmacologic therapies for smoking cessation. *Can Fam Physician*, 54:994-999.
- Stapleton J (2009) Do the 10 UK suicides among those taking the smoking cessation drug varenicline suggest a causal link? *Addiction*, 104: 864-865.
- Sturgess JE, George TP, Kennedy JL ve ark. (2011) Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments. *Addict Biol*, 16: 357-376.
- Wooters TE, Bevins RA, Bardo MT (2009) Neuropharmacology of the Interoceptive Stimulus Properties of Nicotine. *Curr Drug Abuse Rev*, 2:243-255.
- Yargıç İL, Baykan H.(2013) Severe mental disorders, depression and smoking cessation [Turkish]. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 14: 77-83.
- Zheng-xiong XI Z , Spiller K Gardner EL (2009) Mechanism-based medication development for the treatment of nicotine dependence. *Acta Pharmacol Sin*, 30: 723-739.