

# Sigarayı Bırakmada Antidepresanların Rolü

## THE ROLE OF ANTIDEPRESSANTS IN SMOKING CESSATION

Yusuf Hakan Doğan

### Özet

Sigara içme, erken ölümlerin en sık ve önlenebilir nedenidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıklar, peptik ülser ve çok sayıda kanser sigara içme sonucu meydana gelir. Dünyada her yıl 3 milyon kişi sigara içimiyle ilişkili hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Son on yılda genel popülasyonda sigara içme oranı sürekli olarak azalmıştır. Genel olarak nikotinin tütün içiminin temel nedeni olduğu kabul edilmekte, tıbbi nikotin preparatları sigara bırakma tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen bir çok medikal nikotin preparatı sigara yoksunluğundaki içicilerde nikotinin yerini yeterli derecede alamamaktadır. Bir çok sigara içicisinin kısa bir süre içinde tekrar başlaması nedeniyle etkinliği hayal kırıcıdır. Sürekli salınımlı bupropion sigara bırakmakta onaylanmış ilk nikotin dışı farmakolojik tedavidir.

**Anahtar sözcükler:** Nikotin, sigarayı bırakma, antidepresanlar

### Summary

Smoking is the most frequent and preventable cause of premature death. Smoking causes a wide range of disorders, including chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, peptic ulcer disease and many types of cancer. Worldwide, 3 million people die annually due to smoking related disorders. Over the last decade, smoking rates have decreased consistently in the general population. It is now widely accepted that nicotine is the principal cause of tobacco consumption, and nicotine preparations are extensively used as aids during smoking cessation. However many of the medical nicotine preparation do not provide to the abstinent smoker an adequate substitute for nicotine inhaled in tobacco smoke. As many smokers relapse within a relatively short time, its effectiveness is disappointing. Sustained-release bupropion is the first non-nicotine pharmacological treatment approved for smoking cessation.

**Key words:** Nicotine, smoking cessation, antidepressants

**D**ünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyamızda 15 yaşın üzerindeki yaklaşık 1.1 milyar kişi sigara içmekte ve her yıl yaklaşık 3 milyon kişi tütün kullanımına bağlı nedenlerle ölmektedir.<sup>1</sup> Ülkemizde yapılan yerel bir çalışmaya göre düzenli sigara içme oranı %60.3'tür.<sup>2</sup> Sigara içimi bir çok hastalığın nedeni ya da kolaylaştırıcısıdır. Bunlar arasında akciğer, yemek borusu, mesane, böbrek, mide, pankreas kanserlerini, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıklar ve peptik ülseri saymak mümkündür. Gebelik sırasında içilen sigara da birçok soruna neden olur. Tütün kullanımına bağlı hastalıklar çoğu gelişmiş ülkelerde önlenebilir ölüm nedenlerinin ilk sıralarındadır: Bu ülkelerde erkek ölümlerinin %24'ünden, ve kadın ölümlerinin

ise %7'sinden tütün kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Tütün kullanımı ortalama olarak yaşamı 8 yıl kısaltmakta iken, tütünle ilişkisi olduğu kanıtlanan bir hastalık nedeni ile ölenlerde yaşam süresindeki bu kısalma 16 yıldır. Gelişmekte olan ülkeler için ise kesin rakamlar vermek pek mümkün değildir.<sup>3</sup>

Tüm tütün ürünleri nikotin içerir. Nikotin, sigara içimi sonrası akciğer alveolleri yoluyla hızla dolaşıma karışır ve kan beyin bariyerini inhalasyondan 10-20 saniye sonra geçer.<sup>4</sup> Bağımlılık yapıcı bir madde olarak nikotinin, ödüllendirici ve pekiştirici özelliği vardır.<sup>5</sup> Bu nedenle sigara içenlerin bazılarında kompulsif sigara arama davranışı, sigara bırakmayı takiben şiddetli içme isteği ve yoksunluk semptomları ortaya çıkar.<sup>6,7</sup>

<sup>1)</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir; Aile Hekimliği Uzmanı, Araştırma Görevlisi.

Nikotin bağımlılığı; bir kaç hafta süreyle günde 10-40 adet sigara içimi, bulantı gibi yan etkilere tolerans gelişmesi, sigara bırakıldığında disfori, anksiyete, iritabilite, kalp hızının azalması, uykusuzluk, iştah artması ve sigarayı şiddetle arzulama gibi nikotin yoksunluğu bulgularının ortaya çıkmasıyla belirlenir.

Nikotin beyin, otonomik gangliyonlar ve nöromusküler kavşakta kolinerjik nikotin reseptörlerine bağlanır, ancak santral nöronal reseptörler nikotinin davranışsal etkileriyle daha çok ilişkilidir.<sup>5</sup> Nikotinik reseptörlerin uyarılması asetilkolin (ACh), noradrenalin (NA), dopamin (DA), serotonin (5-HT), beta-endorfin, gama-amino-butirik asid (GABA) gibi bazı nörotransmitterlerin salınımına neden olur. Dopamin, dopaminerjik mezolimbik sistem üzerinden nikotinin davranışsal pekiştirici etkisini ortaya çıkarır.<sup>8</sup> Kronik ya da tekrarlayan nikotin uygulamaları dopamin salgılatıcı etkiye duyarlılık geliştirir.<sup>9</sup> Bundan bağımsız olarak, sürekli nikotine maruz kalmak nikotinik reseptörün duyarsızlaşmasına ve psikofarmakolojik etkilere tolerans gelişmesine neden olur.<sup>10</sup> Bir gecelik yoksunluk sonrasında nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) tekrar duyarlı hale gelir ve dışardan bir agoniste tam olarak yanıt verebilir: Bu da, neden en çok keyfi ilk sabah sigarasının verdiğini açıklayabilir.<sup>11</sup>

Geçmişe göre daha fazla kadın sigara içmekte, sigara bırakma denemelerinde erkeklere göre daha fazla nikotin yoksunluk bulguları ve çökkün duygudurumu göstermektedirler.<sup>12</sup> Kadınlar, nikotin replasman terapisi (NRT) ile sigara bırakmada daha başarılıdır.<sup>13</sup>

Sigara içenlere ilaçla tıbbi yardım ilk kez 1930'ların başlarında uygulanmıştı. Kontrolsüz gözlemler, fizyolojik etkileri nikotinle aynı olan lobelin'in, tütün isteğini azaltabileceğini düşündürüyordu.<sup>14</sup> Lobelin ve aynı dönemde denenmiş olan bir çok ilaç (meprobomat, dexamfetamin, efedrin) araştırmacıları nikotin replasman tedavisine yöneltti. Yoksunluk semptomlarını azaltan NRT'sinin buna karşın başarısız kalması, ve tütün bağımlılığının nörobiyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına başlaması ilgiyi tekrar nikotin dışındaki tedavilere yönlendirdi.

Sigara bırakma kılavuzları, tütün bağımlılığında ilk tedavi olarak sürekli salımlı bupropion (bupropion SR) ve NRT önerir.<sup>15</sup> Depresyon öyküsü olanların sigarayı daha zor bırakmaları,<sup>16</sup> tedavide antidepressan kullanımının temelini oluşturdu.

Tütün kullanımı nikotin bağımlılığı ile devam ettiğine göre, nikotin replasmanının sigara içimini azaltacağı düşünüldü. Bazıları piyasada olan sakız, bant, inhaler, burun spreyi, pastil ve tablet şeklinde nikotin preparatları vardır. Sigara bırakma tedavisinde, NRT tek başına değil, yoksunluk belirtilerini önlemede kısa süreli (8-24 hafta) kullanılmalıdır. Uzun süren NRT, yoksunluk bulgularını sürdürür.<sup>17</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde yapılan bir araştırmaya göre, bir yıllık başarı oranı NRT de verilen grupta (%55.2) ile, yalnızca motivasyon desteği verilenlerden (%40) daha yüksektir.<sup>18</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Sigara Bırakma Polikliniği'nde NRT (transdermal nikotin bantı) uygulanan 297 (%46.8) olguda sigara bırakma oranı 15. günde %46.8, 1. yıl sonunda %33.6 iken; başlangıçta yalnızca kısa eğitim verilen olgularda 15. günde %11.8, 1. yıl sonunda %10.9 olmuştur.<sup>19</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Sigara Bırakma Polikliniği'ne başvuran kişilerde bir yılın sonunda sigarasız kalma başarısı %43.4 bulunmuş, başlama yaşı, içme süresi, günlük sigara sayısı, nikotin bağımlılık düzeyi ve eğitim seviyesinin sigarayı bırakmada etkin olmadığı tespit edilmiştir.<sup>20</sup>

Sigara içenlerin büyük bir çoğunluğu tıbbi nikotin kullanabilir. Ancak küçük bir grupta alerjik nedenlere bağlı olarak kullanımı mümkün olmaz. Yapılan çalışmalarda transdermal nikotin replasmanının bilinen koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, kalp durması, angina, kalp yetersizliği, aritmi riskini artırmadığı gözlenmiştir.<sup>21</sup> Bilinen KAH olan ve talyum-201 tek foton emisyon tomografisi ile egzersizde miyokard iskemisi saptananlarda, sigarayı bırakırken uygulanan NRT'de total ve egzersiz sonrası perfüzyon defektinde azalma gözlenmiştir.<sup>22</sup> NRT'nin gebelerde, plazma nikotin konsantrasyonunu daha yavaş artıracığı, karbon monoksit ve diğer zararlı maddeleri içermediğinden sigara içmekten daha az zararlı olacağı belirtilmektedir.<sup>23</sup>

## Bupropion (Amfebutamon) SR

Bupropion SR, nikotin bağımlılığında rol oynayan nörolojik yolları etkilediği düşünülen nikotin dışı bir tedavi yöntemidir.<sup>24</sup> Bupropion NA ve DA geri alım inhibitörüdür.<sup>25</sup> Aynı zamanda yüksek afiniteli bir nAChR antagonisidir.<sup>26</sup>

Nikotin ve diğer bağımlılık yapıcı maddeler, beyin sapından nükleus akkumbens'e uzanan ödül döngüsünde rol alan DA salgılayan nöronları aktive eder. Bupropionun, bu nöronların DA salgısını azaltarak ödül döngüsünü baskıladığı ve sigara içme arzusunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>27,28</sup> Noradrenerjik yolağın ilaç yoksunluğunda ortaya çıkan bazı yan etkilerden sorumlu olduğu düşünülür.<sup>29</sup> Nikotin ve diğer bağımlılık yapan maddelerin yoksunluğu, beyin sapındaki locus cereleus'tan, ön beyne uzanan NA salgılayan nöronların aktivitesini artırır. Bupropionun NA salgılayan nöronların aktivitesini azalttığı hayvanlarda gösterilmiştir.<sup>25</sup> İnsanda, bupropion plazma NA düzeyini değiştirmeksizin,

tüm vücuttaki NA döngüsünü azaltır.<sup>30</sup> NA ve DA geri alım inhibisyonunun yanısıra bupropionun nAChR'nün non-kompetitif fonksiyonel inhibitörü olduğu in vitro olarak gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bupropionun bu anti-nikotik etkisi nikotin bağımlılığının tedavisine katkıda bulunabilir.

Bupropion SR'ın etkinliğini araştırmak için yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, halen depresyonu olanlar çalışmadan dışlanmış, ancak major depresyon öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. 7 haftalık çalışma sonrası karbon monoksit konsantrasyonu ile onaylanan bırakma yüzdeleri sırasıyla; plasebo grubunda %19, 100 mg/gün bupropion alanlarda %28.8, 150 mg/gün alanlarda %38.6, 300 mg/gün alanlarda ise %44.2 olarak tespit edilmiştir. Ancak bir yıl sonra sadece 150 mg/gün ve 300 mg/gün doz grupları plasebodan anlamlı fark göstermiştir.<sup>31</sup>

Bupropion SR ve nikotin bantının ayrı ayrı ve birlikte kullanımının etkinliğini değerlendirmek üzere planlanan Jamerson ve arkadaşlarının çok merkezli 52 haftalık çalışmasında; tedavinin ilk 3 haftasında başarısız olan hastalarda tek başına bupropion SR ya da nikotin bantı ile kombinasyonu, kısa ve uzun dönem sigara bırakma oranı plasebo ya da yalnız nikotin bantı kullanımına göre anlamlı derecede farklıdır.<sup>32</sup>

Bupropion SR kullananların %5'inde uykusuzluk ve ağız kuruluğu görülmektedir. Tremor ve döküntü, tedaviyi erken bırakmaya neden olan en önemli yan etkilerdir. Çok düşük oranda da olsa, epileptik nöbetlerin görülme olasılığı söz konusudur.<sup>33</sup>

## Trisiklik Antidepresanlar

NA ve 5-HT geri alımını inhibe eden nortriptilin<sup>33-35</sup> ve doksepin<sup>36</sup> gibi bazı trisiklik antidepresanlar, sigara bırakmada, davranış tedavisi ile birlikte kullanılabilir. Ancak antikolinergik toksisite ve yüksek dozlarda görülen sık ölümle trisiklik antidepresanların kullanımını sınırlamaktadır.

18-65 yaşları arasında günde 15'den fazla sigara içen, çoğu kadın 144 kişi üzerinde yapılan çift kör bir çalışmada, hastalar plasebo ya da nortriptilin almak üzere randomize edilmiş, kognitif davranış terapisi uygulanmıştır. 6 ay sonrasında nortriptilin alanların %20.6'sı, plasebo alanların %5.3'ü sigarayı bırakmıştır. Nortriptilin, haftalık davranış terapisi ile yüksek düzeyde motive edilen hastalarda sigarayı bırakmada yardımcı olabileceği, bupropionu tolere edemeyen ya da yarar görmeyen hastalarda bir alternatif olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.<sup>37</sup>

Bir başka çift kör öncü çalışmada; 19 yetişkine yatmadan önce 150 mg doksepin hidroklorid ya da plasebo veril-

miş, 3 hafta sonra deneklere sigarayı bırakmaları ve ilaca 4 hafta daha devam etmeleri söylenmiştir. Bir hafta sonra doksepin alanların tümü, 9 hafta sonra 7'si sigara içmiyordu. Plasebo alan sadece bir kişi sigarayı bıraktığını belirtmişti.<sup>36</sup> Ancak bu çalışma kabul edilen 1 yıllık takipten çok daha kısa olması ve denek sayısının azlığı nedeniyle yorumu açıktır.

## Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Serotonin geri alım inhibitörlerinin prototipi olan fluoksetin nöronal nikotin reseptörlerini bloke eder.<sup>38</sup> Fluoksetinin klinik etkinlik gösteren plazma konsantrasyonu doza bağımlı ve non-kompetitif nikotin reseptör aktivasyonunun oluşturduğu membran akımlarını inhibe eder.<sup>39</sup> Bu; spesifik nörotransmitterlerle aktive edilen nikotin reseptörlerinin/kanallarının serotonin ve fluoksetinle modüle edilebildiğini göstermektedir.<sup>40</sup>

İnsan ve sıçanda triptofan ve yüksek karbonhidratlı diyet gibi serotonin artırıcı etkenler<sup>41</sup> ve serotonin geri alım inhibitörleri, bağımlılığın göstergesi olarak düzenekteki bir pedal yardımıyla sıçanın kendisine nikotinin enjekte etmesini azaltır ve yoksunluk semptomlarını iyileştirir.<sup>42,43</sup>

Sigarayı bırakmada fluoksetinin davranış tedavisine yardımcı etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar 10 hafta süreyle plasebo, 30 mg/gün ve 60 mg/gün fluoksetin alacak şekilde randomize edilerek 9 seans bireysel kognitif terapi uygulanmıştır. 60 mg ve 30 mg alan grupların sigarayı bırakma oranı artmıştır.<sup>44</sup>

## Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Tütün dumanı, nikotin dışında yaklaşık 4000 kimyasal madde içerir. Bunlardan bazıları psikofarmakolojik etki gösterir ve insanda nikotin bağımlılığına katkıda bulunur. Tütün dumanındaki henüz tanımlanamamış bir madde de hem A hem de B tipi monoamin oksidazı (MAO-A, MAO-B) inhibe eder. MAO-A NA ve 5-HT, MAO-B ise DA gibi monoamin nörotransmitterlerin metabolizmasında rol oynar.<sup>45,46</sup> Sigara içenlerde beyin MAO-B düzeyi içmeyenlere göre %40 daha düşüktür. MAO-B hareket, güdülenmiş davranışlar ve pekiştirmede rol alan dopaminin yıkımıyla ilişkilidir. MAO-B'nin inhibisyonu DA aktivitesinin artmasına, reaktif oksijen radikallerinin kaynağı hidrojen peroksit üretiminin azalmasına neden olur.<sup>45</sup>

Geri dönüşümsüz MAO-A inhibitörleri diyetdeki tiramin metabolizmasını inhibe ederek hipertansif krize yol açar. Kontrollü bir çalışmada, reversibl MAO inhibitörü, antidepresan moklobemid etkin bulunmuştur.<sup>47</sup> Parkinson ilacı, selektif MAO-B inhibitörü ve DA agonisti selegilin sinaptik

DA konsantrasyonunu artırır, sigara bırakmada plasebodan daha etkindir.<sup>48</sup>

## Sonuç

Çalışmaların sonuçları nikotin bağımlılığının nörobiyolojisinde birçok nörotransmitter sistemin rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle başka endikasyonlarla kullanılan bazı ilaçların sigarayı bırakmada da işe yaraması sürpriz değildir.

### Kaynaklar

1. **World Health Organization.** Tobacco or health: a global status report. Geneva, World Health Organization, 1997.
2. **Ögel K, Tamar D, Özmen E ve ark.** İstanbul Örneğinde Sigara Kullanım Yaygınlığı. *Bağımlılık* 2003; 4: 105-8.
3. **Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R.** Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52: 12-21.
4. **Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, Grayson RF, London ED.** Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 23-9.
5. **Benowitz NL.** Nicotine addiction. *Prim Care* 1999; 26: 611-31.
6. **Hughes JR.** Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 689-97.
7. **West RJ, Russell MA, Jarvis MJ, Pizzey T, Kadam B.** Urinary adrenaline concentrations during 10 days of smoking abstinence. *Psychopharmacology* 1984; 84: 141-2.
8. **Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB.** The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* 1992; 107: 285-9.
9. **Benwell ME, Balfour DJ.** The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 849-56.
10. **Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A.** Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998; 393: 76-9.
11. **George TP, O'Malley SS.** Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 42-8.
12. **Gritz ER, Nielsen IR, Brooks LA.** Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological, and behavioral factors. *J Am Med Womens Assoc* 1996; 51: 35-42.
13. **Perkins KA, Donny E, Caggiula AR.** Sex differences in nicotine effects and self-administration: review of human and animal evidence. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: 301-15.
14. **Dorsey J.** Control of the tobacco habit. *Ann Intern Med* 1936; 10: 628-31.
15. **Fiore MC.** Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. *Respir Care* 2000; 45: 1196-9.
16. **Glassman AH, Helzer JE, Covey LS ve ark.** Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-9.
17. **Hatsukami D, Huber M, Callies A, Skoog K.** Physical dependence on nicotine gum: effect of duration of use. *Psychopharmacology* 1993; 111: 449-56.
18. **Solak ZA, Telli CG, Erdinç E.** Sigarayı Bırakma Tedavisinin Sonuçları. *Toraks Dergisi* 2003; 4: 73-7.
19. **Demir T, Tutluoğlu T, Koç N, Bilgin L.** Sigara Bırakma Polikliniğimizizin Bir Yıllık İzlem Sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks* 2004; 52: 63-8.
20. **Çan G, Öztuna F, Özlü T.** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Sigara Bırakma Polikliniği Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 2004; 52: 69-74.
21. **Joseph AM, Norman SM, Ferry LH ve ark.** The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-8.
22. **Mahmariyan JJ, Moye LA, Nasser GA ve ark.** Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 125-30.
23. **Dempsey DA, Benowitz NL.** Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001; 24: 277-322.
24. **Balfour DJ.** The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 53-7.
25. **Ascher JA, Cole JO, Colin JN ve ark.** Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
26. **Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI.** Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-7.
27. **Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE.** The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res* 2000; 113: 73-83.
28. **Di Chiara G.** Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 295-314.
29. **Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G.** Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion. *Nature* 2000; 403: 430-4.
30. **Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, Linnoila M, Potter WZ.** Bupropion in depression. I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 139-43.
31. **Hurt RD, Sachs DP, Glover ED ve ark.** A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
32. **Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE ve ark.** Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clin Ther* 2001; 23: 744-52.
33. **Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA, Glassman AH, Robinson MD, Adams DP.** Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 17-31.
34. **Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D.** A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-9.
35. **Hall SM, Reus VI, Munoz RF ve ark.** Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 683-90.
36. **Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL.** Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 373-6.
37. **Dickerson LM, Carek PJ.** Nortriptyline effective for smoking cessation. *J Fam Pract* 2002; 51: 1008.
38. **Hennings EC, Kiss JP, Vizi ES.** Nicotinic acetylcholine receptor antagonist effect of fluoxetine in rat hippocampal slices. *Brain Res* 1997; 759: 292-4.
39. **Garcia-Colunga J, Awad JN, Miledi R.** Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2041-4.
40. **Gambassi G, Bernabei R.** Antidepressants and smoking cessation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1257-8.
41. **Bowen DJ, Spring B, Fox E.** Tryptophan and high-carbohydrate diets as adjuncts to smoking cessation therapy. *J Behav Med* 1991; 14: 97-110.
42. **Amit Z, Smith BR, Gill K.** Serotonin uptake inhibitors: effects on motivated consummatory behaviors. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl): 55-60.
43. **Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Rose JE.** Sertraline attenuates hyperphagia in rats following nicotine withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 51-61.
44. **Niaura R, Spring B, Borrelli B ve ark.** Multicenter trial of fluoxetine as an adjunct to behavioral smoking cessation treatment. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 887-96.
45. **Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ ve ark.** Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379: 733-6.
46. **Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ ve ark.** Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14065-9.

47. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O ve ark. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 444-52.

48. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, O'Malley SS. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 136-43.

Geliş tarihi: 21.10.2004  
Kabul tarihi: 12.01.2005

**İletişim adresi:**  
Dr. Y. Hakan Doğan  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Bornova 35100 İZMİR  
Tel: (0232) 388 28 68  
Faks: (0232) 374 65 97  
e-posta: hdogan@med.ege.edu.tr

**4.** ULUSLARARASI  
ÜREME SAĞLIĞI VE  
AİLE PLANLAMASI  
KONGRESİ

20-23 Nisan 2005  
Bilkent Otel ve  
Konferans Merkezi  
ANKARA

**KONU BAŞLIKLARI**

- KONTRASTASYON: GENEL
- HORMONAL KONTRASTASYON
- AİLE PLANLAMADA MEDİGİNETİĞİ
- CİNSİYET KONTRASTASYON
- MEKANİK KONTRASTASYON
- AİLE PLANLAMASI
- BESİNCE SAĞLAMCA ÜREME SAĞLIĞI
- CİNSEL TEMASLA BULAĞAN HASTALIKLAR
- KADIN CİNSEL İHTİPA BÖLÜMLERİ
- ADÖLESAN JİNEKOLOJİ
- MEDİKAL VE CİNSİYET ARFİDİĞİ
- TABAKLA PROGRAMLARI
- KONTRASTASYON YÖNTEMLERİ VE JİNEKOLOJİK KANDEKLEŞİ
- KANITA DAYALI TIP
- KONTRASTASYON YÖNTEMLERİNDEN KİTİK ANALİZ
- HAIK SAĞLIĞI YÖNÜNDEN ÜREME SAĞLIĞI
- ERİŞKİLERDE ÜREME SAĞLIĞI
- ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ
- CİNSEL İHTİPA BOZUKLUKLARI
- ANKURSA SAĞLIĞI VE ÜREME SAĞLIĞI
- SAĞLIKTA KALİTE YÖNETİMİ
- EĞİTİMDE CİNSELİĞİ
- ANTENATAL BAKIM
- ABORTUMLAR
- MENE SAĞLIĞI

**Kongre Başkanı**  
Prof. Dr. Hakan DOĞAN

**Kongre Bilimsel Danışmanı**  
Prof. Dr. İsmail HANCI

**Kongre Bilimsel Danışmanı**  
Doç. Dr. Mustafa YILMAZ  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
Etiler Mahallesi  
06531 ANKARA  
Tel: (0312) 307 90 00  
Faks: (0312) 307 90 00  
E-posta: hdogan@med.ege.edu.tr

**Organizasyon Sorumlusu**  
Doç. Dr. Mustafa YILMAZ  
Etiler Mahallesi  
06531 ANKARA  
Tel: (0312) 307 90 00  
Faks: (0312) 307 90 00  
E-posta: hdogan@med.ege.edu.tr

[www.ureme2005.org](http://www.ureme2005.org)