

# Sigara Bırakmada Farmakoterapi

## PHARMACOTHERAPY IN SMOKING CESSATION

Y. Hakan Doğan<sup>1</sup>, Serdar Demirgören<sup>2</sup>

### Özet

Sigara içme davranışı, nikotinin neden olduğu düşünülen bağımlılık nedeniyle devam ettirilmektedir. Birçok insanın, sigara içimine bağlı hastalıklar ya da kanser nedeniyle ölmesi, gün geçtikçe sigara bırakma programları ve farmakoterapisine ilgiyi artırmaktadır. Özellikle sigara bırakmada yaygın olarak kullanılan nikotin replasmanından beklenen faydanın görülemediği olması, alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Sigara bırakmada yardımcı olacak birçok yeni yöntem, bağımlılığın altında yatan nörofizyolojik ve farmakolojik nedenlerin anlaşılması ile gelişmektedir. Sigara içme oranı gelişmekte olan ülkelerde artmakta iken, gelişmiş ülkelerde azalmaktadır. Tüm bu nedenlerle sigara bırakma programlarında birden çok ve çeşitli tedavilerin kullanılması gündemdedir.

**Anahtar sözcükler:** Sigara bırakma, nikotin, bupropion, rimonabant, vareniklin, topiramet, methoksalen.

### Summary

Smoking behavior is maintained by nicotine, which is thought to be the principal cause of addiction. The fact that many people die due to smoking related disorders or cancer increases the attention to smoking cessation programs and pharmacotherapy. However, other alternative strategies need to be developed because of low success rates of nicotine replacement therapy used widely for smoking cessation. Understanding the underlying neurophysiologic and pharmacological reasons of tobacco dependence are important for the development of new methods for helping smoking cessation. While tobacco use is decreasing in the developed countries, it is increasing in the developing countries. Because of this reason, multiple and different pharmacological treatment are in use.

**Key words:** Smoking cessation, nicotine, bupropion, rimonabant, varenicline, topiramate, methoxalen.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; 15 yaşın üzerinde yaklaşık 1.1 milyar insan sigara içmekte ve tüm dünyada yaklaşık olarak yılda 3 milyon insan tütün kullanımı sonucu ölmektedir.<sup>1</sup> Sigara içme oranı gelişmekte olan ülkelerde artmakta iken, gelişmiş ülkelerde azalmaktadır.<sup>2</sup> Tüm tütün ürünleri nikotin içermektedir. Nikotin sigara içimi sonrası pulmoner alveolar dolaşım yoluyla hızla dolaşıma geçer. İnhalasyondan 10-20 saniye sonra kan beyin bariyerini aşar.<sup>3</sup> Bağımlılık yapıcı bir madde olarak nikotinin, pozitif ödüllendirici ve pekiştirici özelliği vardır.<sup>4</sup> Bu nedenle bazı sigara içenlerde kompulsif sigara arama davranışı ve sigara bırakmayı takiben şiddetli istek duyma ve yoksunluk semptomları ortaya çıkar.<sup>5,6</sup>

ICD-10 sınıflamasına göre tütün bağımlılığı bir sendrom olarak tanımlanmakta ve son bir yılda bazı bulguların en az üç tanesinin gözlenmesi tütün bağımlılığı olarak kabul edilmektedir. Bunlardan bazıları; sigara içmeye karşı aşırı

istek duyulması, sigara içme davranışının kontrol edilememesi, sigara içimi azaltıldığı ya da bırakıldığı zaman fizyolojik yoksunluk bulgularının ortaya çıkması (terleme, taşikardi, tremor, uykusuzluk, bulantı, kusma, fiziksel ajitasyon, anksiyete, geçici görsel, taktil ya da işitsel halüsinasyon / illüzyon, grand mal epilepsi) ve bu yoksunluk bulgularının ortaya çıkmasını engellemek veya düzeltmek için madde alımına devam edilmesidir. Tolerans geliştiğinin kanıtı olarak; daha önce daha düşük dozlarda ulaşılan etkiler için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulması, diğer zevk veren maddelerden uzaklaşılması, depresif duygudurumu, kognitif fonksiyonların azalması gibi tütün kullanımına bağlı olduğu bilinen zararlı etkilerin ortaya çıkmasına rağmen tütün kullanımının devam etmesi sayılabilir.<sup>7</sup>

Sigara içenlere bırakmaları yönünde ilaçla tıbbi yardım 1930'lu yılların başlarında başlamıştır. Fizyolojik etkileri nikotinin aynı olan bir alkaloid olan lobelin kontrolsüz göz-

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı ve Fizyoloji Doktoru, Arş. Gör.

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Uzmanı, Prof. Dr.

lemlerde, tütüne isteği azaltmada ümit vadeliyordu.<sup>8</sup> Lobelin ve aynı dönemlerde denenmiş olan bir çok ilaç (meprobamat, dexamfetamin, efedrin) araştırmacıları nikotin replasman tedavisine (NRT) yöneltmiştir. NRT'nin yoksunluk semptomlarını azaltmasına karşın başarısının düşük olması ve tütün bağımlılığının nörobiyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına başlaması ilgiyi tekrar non-nikotin tedavilere yönlendirmiştir.

Nikotin beyinde, otonomik gangliyonlarda ve nöromusküler kavşakta kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanır, ancak santral nöronal reseptörler nikotinin davranışsal etkileriyle daha çok ilişkilidir.<sup>4</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 çıkarmaktadır.<sup>9</sup> Kronik ya da tekrarlayan nikotin uygulamaları DA salıncı etkisine duyarlılık gelişmesine neden olur.<sup>10</sup> Bundan bağımsız olarak kronik nikotine maruz kalma, nikotinik reseptörlerde duyarsızlaşmaya ve nikotinin psikofarmakolojik etkilerine tolerans gelişmesine neden olan kompensatuar reseptör up-regülasyonuna neden olur.<sup>11</sup> Bir gece yoksunluk sonrası bu nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) tekrar duyarlılık kazanır ve dışardan bir agoniste tam olarak yanıt verebilir duruma geldiği düşünülür. Bu da sabah ilk sigaranın neden en tatminkar olduğunu açıklayabilir.<sup>12</sup>

Tütün kullanımına bağlı hastalıklar birçok gelişmiş ülkede önlenemez ölüm nedenlerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Gelişmiş olan ülkelerde erkek ölümlerinin %24 ve kadın ölümlerinin %7'sinden tütün kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Tütün kullanımı ortalama olarak yaşamı 8 yıl kısaltmakta iken, tütüne bağlı ölenlerde ise bu kısalma 16 yıldır. Gelişmekte olan ülkeler için ise kesin rakamlar vermek pek mümkün değildir.<sup>13</sup>

Sigara içimi bir çok hastalığa neden olmakta ya da yatıncılık sağlamaktadır. Bunlar arasında akciğer, yemek borusu, mesane, böbrek, mide, pankreas kanserleri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıklar, peptik ülseri saymak mümkündür. Gebelik sırasında içilen sigara ise birçok soruna neden olmaktadır.

Sigara bırakma kılavuzlarında sürekli salınımlı bupropion (bupropion SR; ZybanR) ve nikotin replasman tedavisi tütün bağımlılığında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.<sup>14</sup> Depresyon öyküsü olan kişilerin, olmayanlara göre sigara bırakma tedavilerinde daha az başarılı olmaları,<sup>15</sup> tedavide antidepressan kullanımının temellerini oluşturmuştur.

## Nikotin Replasmanı

Tütün kullanımı nikotin bağımlılığı ile devam ettiğine göre, tıbbi yoldan nikotin replasmanının sigara içimini azaltacağı düşünülmüştür. Bazıları piyasada olan nikotin preparatları şunlardır: nikotin cikleti, nikotin bantı, nikotin inhaler, nikotin nazal sprey, pastil ve tablet. Nikotin replasmanının sigara bırakma tedavilerinde tek başına değil, yoksunluk belirtilerini önlemede kısa süreli (8-24 hafta) olarak kullanılması önerilmektedir. Uzun süreli kullanımın yoksunluk bulgularını sürdürdüğü gözlenmiştir.<sup>16</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, kardiyak arrest, angina, kalp yetmezliği, aritmi riskini artırmadığı gözlenmiştir.<sup>17</sup> Bilinen KAH olan ve Talyum-201 tek foton emisyon tomografisinde egzersiz ile miyokard iskemisi oluşan hastalarda, sigaranın bırakılması ile birlikte nikotin bant kullanımı sonrası total ve egzersiz sonrası perfüzyon defekt büyüklüğünde azalma gözlenmiştir.<sup>18</sup> Nikotin replasman tedavisinin gebelerde, replasmanın daha yavaş bir plazma nikotin konsantrasyon artışına neden olacağı, karbonmonoksit ve diğer zararlı maddeleri içermeyeceği için sigara içmekten daha az zararlı olacağı belirtilmektedir.<sup>19</sup>

### 1. Nikotin Cikleti

İlk piyasada bulunan ürünlerden bir tanesidir. Nikotin ağız mukazasından emilir ve arteryel tepe konsantrasyonuna ilk yarım saatte ulaşır.<sup>20</sup> 2 mg ve 4 mg'lık formları mevcut ve ağır içicilerde 4 mg'lık formlarının daha yararlı olduğu görülmektedir. Plasebo kontrollü bir çalışmada nikotin cikleti sigara bırakma oranlarını plaseboya karşı 1.66 oranında artırmıştır.<sup>21</sup>

### 2. Nikotin Bantı

Nikotin bantları genellikle günde bir kez vücudun üst yarısına, kılsız bir bölgeye yapıştırılır. Bant yapıştırıldıktan sonra kan nikotin konsantrasyonu 6-10 saatte giderek artar ve 7-8 saatlik bir doygunluk sonrasında da azalır.<sup>22</sup> Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, nikotin bantı, bırakma oranlarını plaseboya karşı 2.8 oranında artırmıştır.<sup>23</sup> Çok merkezli büyük randomize kontrollü bir çalışmada, yüksek doz nikotin kullanılmasının doz-cevap eğrisinde de lineer bir artışa neden olduğu görülmüştür.<sup>24</sup>

### 3. Nikotin Nazal Sprey

Nikotin nazal sprey ile arteryel nikotin tepe düzeylerine 5 dakika içerisinde ulaşılır.<sup>25</sup> Nikotin nazal spreyn en önem-

li özelliği hızlı etki nedeniyle yoksunluk semptomlarını diğer NRT'lere kıyasla daha hızlı iyileştirmesidir.<sup>26</sup>

#### 4. Nikotin inhaler

Her bir puf, akciğerlere belli dozda nikotin sağlar. Ancak yine de emilimin büyük bir kısmı ağız mukozasından olmaktadır.<sup>27</sup> Sigara içme davranışını en çok taklit eden replasmanlardan biri olduğu için bazı içicilerde tercih edilebilecek bir yöntemdir.<sup>28</sup>

#### 5. Nikotin Pastili

Bazı insanlar NRT'nin oral formlarını tercih etmelerine rağmen, ciklet çiğnemeyi tolere edemezler. Bu kişilerde 2 ve 4 mg'lık nikotin pastili ile yapılmış olan plasebo kontrollü çalışmalarda nikotin cikleti ile aynı etki ve yan etkilere sahip bir tedavi şekli olduğu gözlenmiştir.<sup>29</sup>

### Antidepresanlar

#### 1. Bupropion (Amfebutamone) SR

Bupropion SR nikotin bağımlılığında rol oynayan nörolojik yolları etkilediği düşünülen nikotin dışı bir tedavi yöntemidir.<sup>30</sup> Bupropion, Norepinefrin ve DA geri alım inhibitörüdür.<sup>31</sup> Aynı zamanda yüksek afiniteli nAChR antagonistidir.<sup>32</sup>

Nikotin ve diğer bağımlılık yapıcı maddeler, beyin sapından nükleus akkumbense uzanan ödül döngüsünde rol alan DA salgılayan nöronlarda aktivite artışına neden olur. Bupropionun DA salgılayan bu nöronların aktivitesinde azalmaya neden olduğu, bu sayede ödül döngüsünün aktivitesini baskıladığı ve sigara içme arzusunun azalttığı gösterilmiştir.<sup>33,34</sup> Noradrenerjik yolağın, ilaç yoksunluğunda ortaya çıkan bazı istenmeyen durumlardan sorumlu olduğu düşünülür.<sup>35</sup> Nikotin ve diğer bağımlılık yapan maddelerin yokluğu beyin sapı locus ceruleus ön beyne uzanan norepinefrin salgılayan nöronların aktivitesini artırır. Bupropionun norepinefrin salgılayan nöronların aktivitesini azalttığı hayvanlarda gösterilmiştir.<sup>31</sup> İnsanda, bupropion plazma norepinefrin düzeyini değiştirmeksizin, tüm vücuttaki norepinefrin döngüsünü azaltır.<sup>36</sup> Norepinefrin ve DA geri alım inhibisyonunun yanı sıra, bupropionun nikotinik asetilkolin reseptörünün non-kompetitif fonksiyonel inhibitörü olduğu invitro olarak gösterilmiştir.<sup>32</sup> Bupropionun bu anti-nikotik etkisi nikotin bağımlılığının tedavisine katkıda bulunabilir.

Bupropion SR kullananlarda %5 oranında insomnia ve ağız kuruluğu görülmektedir. Tremor ve döküntü tedaviyi erken bırakmaya neden olan en önemli yan etkilere sahiptir. Çok düşük oranda olsa da epileptik nöbetlerin görülme olasılığı da söz konusudur.<sup>37</sup>

#### 2. Trisiklik Antidepresanlar

Nortriptilin<sup>38,39</sup> ve doxepin<sup>40</sup> gibi NA ve 5-HT geri alımını inhibe eden bazı trisiklik antidepresanlar, davranışsal tedavi ile birlikte sigara bırakma tedavilerinde kullanılabilir. Ancak trisiklik antidepresanların, antikolinerjik toksisite ve yüksek dozlarda sık ölümler görülmesi nedeniyle kullanımını kısıtlıdır. Nortriptilinle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; plaseboyla karşılaştırılan yoksunluk sendromu oranlarının bir yılda iki kat olduğu gözlenmiştir (%12 ye karşı %24).<sup>39</sup>

#### 3. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Serotonin geri alım inhibitörlerinin prototipi olan fluoksetin, nöronal nikotinik reseptörleri bloke eder.<sup>41</sup> Klinik etkin dozdaki plazma konsantrasyonunda fluoksetin doza bağımlı ve non-kompetitif olarak nikotinik reseptör aktivasyonunun oluşturduğu membran akımlarını inhibe eder.<sup>42</sup> Bu da spesifik nörotransmitterleriyle aktive edilen nikotinik reseptörlerin/kanalların serotonin ve fluoksetinle modüle edilebildiğini göstermektedir.<sup>43</sup>

İnsanlarda ve sıçanlarda triptofan ve yüksek karbonhidratlı diyetler gibi serotonin artırıcı etkenler<sup>44</sup> ya da serotonin geri alım inhibitörleri, nikotin ihtiyacını azaltır ve yoksunluk semptomlarını iyileştirirler.<sup>45,46</sup>

#### 4. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Nikotin dışında sigara içinde yaklaşık 4000 çeşit kimyasal madde vardır. Bunlardan bazılarının psikofarmakolojik etkileri vardır ve insanda nikotin bağımlılığına katkıda bulunurlar. Tütün dumanındaki henüz tanımlanamamış bir madde, 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>47,48</sup> Sigara içenlerde beyinde MAO-B düzeyleri içmeyenlere göre %40 daha düşük olarak tespit edilmiştir. MAO-B hareket, güdülenmiş davranışlar ve pekiştirme rol alan DA yıkımıyla ilişkilidir. Bu nedenle MAO-B'nin inhibisyonu DA aktivitesinin artması, reaktif oksijen radikallerinin kaynağı olan hidrojen peroksit üretiminin azalmasına neden olur.<sup>47</sup>

Gerisi dönüşümsüz MAO-A inhibitörleri diyetdeki tiramin metabolizmasını inhibe ettikleri için hipertansif krizlere yol açabilirler. Major depresyonda kullanılan reversibl inhibitör moklobemid'in ise kontrollü bir çalışmada etkinliğini göstermiştir.<sup>49</sup> Parkinson hastalığı için onaylanmış selektif MAO-B inhibitörü ve DA agonisti olan selejinin selektif olarak sinaptik DA konsantrasyonunu artırır ve plaseboya göre sigara bırakmada daha etkindir.<sup>50</sup>

## Nikotinik Reseptör Antagonisti

Nikotinin periferik ve SSS etkilerini bloke eder. İlk olarak antihipertansif bir ilaç olarak piyasaya çıkmıştır. 10 mg/gün altındaki dozlarda ganglionik bloker olan mekamilamin yüksek afiniteli nAChR'nin iyon kanalında non-kompetitif antagonisttir.<sup>51</sup> Mekamilaminin yalnız kullanımı karın ağrısı, kabızlık, ağız kuruluğu ve baş ağrısı gibi yan etkiler nedeniyle başarısızdır. Ancak transdermal nikotin bantlarla birlikte kullanıldığı bazı çalışmalarda sonuçlar plasebodan daha iyidir.<sup>52,53</sup>

### Klonidin

Bir  $\alpha$ 2-noadrenerjik agonist olan klonidin hipertansiyon tedavisinde kullanılmasına rağmen daha sonraları opiat ve alkol yoksunluğu sendromunun semptomlarını azalttığı bulunmuştur. 24 saat yoksun bırakılan ağır sigara içicilerinde nikotin isteğini ve anksiyete, gerginlik, alınganlık, huzursuzluk gibi yoksunluk semptomlarını azaltıcı etkisi gösterilmiştir.<sup>54</sup> Klonidin sersemlik, yorgunluk, ağız kuruluğu gibi yan etkileri etkin kullanımını kısıtlamaktadır.

### Anksiyolitikler

Benzodiazepin anksiyolitiklerin sigara bırakmada etkinlikleri gösterilememiştir. Ayrıca bu tür ilaçların uzamış kullanımları fiziksel ve psikolojik bağımlılığa neden olacağı için kullanımları kontrendikedir.<sup>55</sup>

### Buspiron

Buspiron primer olarak selektif 5-HT<sub>1A</sub> agonistidir, az miktarda dopamin D<sub>2</sub> reseptör aktivitesi de vardır.<sup>56,57</sup> Anksiyete bozukluklarında bulguların kısa dönemli kontrolü için kullanılır. Farmakolojik olarak benzodiazepinler, barbitüratlar ve alışkanlık yapıcı potent sedatif-hipnotiklerle ilişkisi olmadığı gibi, uzun süre alan hastalarda yoksunluk bulgularına rastlanmamıştır.<sup>58</sup> Halen buspironun yüksek anksiyetesi olan sigara içenler dışında, sigara bırakma tedavisinde genel olarak yardımcı olduğunu söylemek için yeterli kanıt yoktur.<sup>37</sup>

## Opioid Antagonist

Endojen opioidlerin nikotinin güçlendirici etkisiyle ilişkili olduğunun anlaşılması<sup>59,60</sup> opioid antagonistleri naltrekson ve nalokson'un sigara bırakma yardımında denenmesine yol açmıştır. Naltrekson'un tek başına sigara bırakma tedavilerindeki etkinliğine yönelik kanıtlar çok azdır.<sup>61</sup>

### Vareniklin

Vareniklin yabani tütünden elde edilen sitizin adlı bir maddeden esinlenerek elde edilen ve sigara bırakmada de-

nenen yeni bir maddedir. Nikotinin bağımlılık yapıcı etkisinin -4.2 nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) üzerine olan agonist etkisinden kaynaklandığı düşünülür.<sup>62,63</sup> Sitizin AChR için potent ve parsiyel agonisttir, reseptörü nikotine göre daha düşük bir düzeyde uyarır.<sup>64</sup> Vareniklin de  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 nAChR'e selektif olarak yüksek bağlanma afinitesi gösterir.<sup>65</sup> Yakın zamanda 18-65 yaş arası sağlıklı kişilerde yapılmış olan plasebo ve bupropion kontrollü çift kör randomize bir çalışmada; vareniklin tartaratin 0.3 mg/gün, 1 mg/gün ve 2x1 mg/gün şeklinde üç değişik dozu denenmiştir. Dört haftalık bırakma oranlarında vareniklin tartarat 2x1 mg/gün (%48.0; p<0.001) ve 1 mg/gün (%37.3; p<0.001) dozunda plasebodan anlamlı farklı bulunmuştur. Bupropionun oranı da %33.3 olarak tespit edilmiştir (p=0.002). Kan karbonmonoksit düzeyiyle kontrol edilen 4 ila 52 haftalık bırakma oranları plasebo grubuyla karşılaştırıldığı zaman, 2x1 mg/gün vareniklin tartarat kullanan grubun anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir (%14.4 karşı %4.9; p=0.002).<sup>66</sup>

### Rimonabant

İlk kannabinoid reseptörün<sup>67</sup> ve endojen ligandının<sup>68</sup> 1990'ların başında keşfedilmesi yeni bir nöromodülatör sistem olan endokannabinoid sistemin moleküler temellerini anlamayı sağlamıştır. Endokannabinoidler postsinaptik olarak araşidonik asitten sentezlenir ve genellikle presinaptik olarak salınımı engellemek üzere etki ederler.<sup>69</sup> Endokannabinoid sistem tüm beyin ve çevre dokularda (adipoz doku, karaciğer ve kas) vücut ağırlığı ve enerji dengesi kontrolüyle ilişkili olarak vardır. Endokannabinoid sistemin tonik aktivitesi iştah ve besin alımının nörokimyasal kontrolü ile ilişkilidir.<sup>70</sup> Bu sistem aynı zamanda ödül yollarının bulunduğu beyindeki limbik alanlarda da aktiftir.<sup>71</sup> Bu nedenle endokannabinoid sistemin bloke edilmesi obezite ve madde bağımlılığı tedavisinde önemli bir rol alabilir.

Selektif kannabinoid-1 reseptör blokerinin (CB1) sigara içimine bağlı değişmiş olan sistemleri modüle edebileceği düşünülmektedir.<sup>72</sup> Bir CB1 reseptör antagonisti olan rimonabantın, hayvan çalışmalarında nikotin ihtiyacını ve nükleus akkumbensta DA salınımını azalttığı bulunmuştur.<sup>73</sup> İlacın sadece sigara bırakmada değil, aynı zamanda yoksunluk bulgularının giderilmesinde de kullanılabileceği belirtilmektedir.<sup>74</sup>

### Topiramet

Son zamanlarda bağımlılıkla ilgili çalışmalar glutamat üzerine yoğunlaşmıştır. Topiramet'in bir çok farmakolojik etkisi vardır. Bunlar Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> akımlarını inhibe etmek, karbonik anhidraz inhibisyonu, DA ve serotonin salınımı artışı, glutamat reseptörlerinin alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazol propionic acid (AMPA)/kainat alt tipinin blo-

kajı ve GABA etkisinin potansiyalize edilmesidir.<sup>75-78</sup> Bağımlılıkta tedavi edici etkisinin, mezolimbik dopaminerjik yollarda DA salınımının inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülür. Topiramate GABA'yı artırır, glutamat reseptörlerini inhibe eder ve her iki etki de DA salınımını inhibe eder.<sup>79</sup> Son zamanlarda topiramate'in DA ve serotonin salınımı üzerine direkt etkisi gösterilmiştir.<sup>78</sup> İnsandaki terapötik düzeylerle kıyaslanabilir dozlarda topiramate, sıçan prefrontal korteksinde bazal ve Ca<sup>++</sup>'la uyarılmış DA düzeylerini artırır. Topiramate nikotinin subjektif etkisini, dopaminerjik sistem üzerine indirekt etkisi ile zayıflatır ya da DA salınımını potansiyalize ederek artırır.<sup>78,79</sup> Gece yoksunluğunun tedavisinde damar içi nikotinin topiramate ile kombine edildiği bir çalışmada topiramate'in nikotinin subjektif etkilerini artırdığı ve kalp hızı artışını yavaşlattığı gösterilmiştir. Gerçek mekanizmasının tam olarak bilinmemesine rağmen DA sisteminin uyarılması ve noradrenalin sisteminin zayıflatılmasının topiramate'in etkisine aracılık ettiği düşünülmüştür.<sup>80</sup>

### Metoksalen

Nikotin sitokrom P450 ve flavin içeren monooksijenazlar olmak üzere temel olarak iki monooksijenaz ile metabolize edilir.<sup>81</sup> Nikotinin %80'i inaktif metabolit kotinin C-oksidasyon ile dönüştürülür ve bunun %90'undan CYP2A6 sorumludur.<sup>82</sup> Nikotin metabolizmasında kişiler arasında fark olduğu ve bunun CYP2A6 polimorfizmiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>83</sup> Bu enzimin aktivitesindeki varyasyonlar nikotinin metabolizmasında hız farklarına neden olduğu gibi; sigaraya başlama, bağımlı hale gelme, düşük ya da yüksek düzeyde sigara tüketimi gibi bazı sigara içme davranışlarını da etkiler.<sup>84</sup> Nikotini daha yavaş metabolize eden içiciler yüksek nikotin kan düzeylerine erişir ve ilk sigara içmeye başladıklarında, başlangıçta daha fazla yan etkilerden şikayet ederler. Bir kez bağımlı hale geldikten sonra bu kişiler, hızlı metabolize edenlerle aynı kan düzeyine ulaşmak için sigaradan daha az nikotin almaya ihtiyaç gösterirler.<sup>85</sup> Son çalışmalarda inaktif CYP2A6 aleli olan kişilerin azalmış nikotin metabolizmalarını daha az sigara içerek kompanse ettikleri gösterilmiştir.<sup>86,87</sup> Bu kişiler daha geç sigara bağımlısı haline gelir (3 yıl daha geç), daha az süre içer ve sigarayı daha kolay bırakırlar.<sup>88</sup> CYP2A6 geninin belirli polimorfizmleri bireylerin nikotini metabolize etme yetilerini azaltıyorsa, CYP2A6 inhibe eden ilaçların uygulanması tek başına ya da NRT ile kombine olarak, enzimin aktivitesini modüle etmek ve tütün bağımlılığını tedavi etmek için kullanılabilir.<sup>85</sup>

### Glüköz

Oral glüköz tabletleri sigarayı bırakmaya yardımcı ya da bazı kişiler tarafından tamamiyle tek başına kullanılabilir.

cek ucuz bir alternatiftir. Bir doz nikotinin açlığı baskıladığı ve zaman içerisinde sigara içenlerin açlık hissi ile sigara içme isteğini ilişkilendirdiği söylenmektedir. Bazı çalışmalar glüköz tabletlerinin çiğnenmesinin sigara bırakma sonrası yoksunlukta, sigaraya isteği azalttığı gösterilmiştir.<sup>89</sup>

## Sonuç

Sigara içiminde bağımlılık yapan temel maddenin nikotin olduğunun bilinmesine rağmen bağımlılıkta rol oynayabilecek başka maddelerin de olduğu muhakkaktır. Aynı zamanda nikotinin, vücuttaki etkisini göstermek için asetilkolin taklit ettiği ve kolinerjik sistem üzerine etki ettiği halde, benzer reseptörlerin kolinerjik sistem dışında olması ya da nikotinin başkaca reseptörlere de ilgi duyması söz konusudur. Bu nedenle sigara bırakma tedavilerinde birden fazla ilacın kullanılması ve bunların kombine edilmesi kaçınılmazdır. Bu kombinasyonlar sayesinde kullanılan ilaçların avantajları bir araya getirilmiş ve birbirlerinin etkilerini artırmış olacaktır. Aynı zamanda çok sayıda seçeneğin olması, bazı kontrendikasyonlar için farklı seçeneklerin elde tutulmasını sağlar.

### Kaynaklar

1. **World Health Organization.** Tobacco or health: a global status report. Geneva, 1997.
2. **Richmond R.** Teaching medical students about tobacco. *Thorax* 1999; 54: 70-8.
3. **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.
4. **Benowitz NL.** Nicotine addiction. *Prim Care* 1999; 26: 611-31.
5. **Hughes JR.** Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 689-97.
6. **West RJ, Russell MA, Jarvis MJ, Pizzey T, Kadam B.** Urinary adrenaline concentrations during 10 days of smoking abstinence. *Psychopharmacology* 1984; 84: 141-2.
7. **Sartorius N.** Classification of mental disorders according to ICD 10. *Encephale* 1995; 21: 9-13.
8. **Dorsey J.** Control of the tobacco habit. *Ann Intern Med* 1936; 10: 628-31.
9. **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.
10. **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.
11. **Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A.** Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998; 393: 76-9.
12. **George TP, O'Malley SS.** Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 42-8.
13. **Peto R, Lopez AD, Boreham J ve ark.** Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52: 12-21.
14. **Fiore MC.** Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. *Respir Care* 2000; 45: 1196-9.
15. **Glassman AH, Helzer JE, Covey LS ve ark.** Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264(12): 1546-9.

16. **Hatsukami D, Huber M, Callies A, Skoog K.** Physical dependence on nicotine gum: effect of duration of use. *Psychopharmacology* 1993; 111: 449-56.
17. **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.
18. **Mahmarijan 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.
19. **Dempsey DA, Benowitz NL.** Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001; 24: 277-322.
20. **Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P.** Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 23-8.
21. **Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G.** Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000146.
22. **Benowitz NL, Chan K, Denaro CP, Jacob P.** Stable isotope method for studying transdermal drug absorption: the nicotine patch. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 286-93.
23. **Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S.** Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-6.
24. **Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G ve ark.** Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999; 13: 238-46.
25. **Guthrie SK, Zubieta JK, Ohl L ve ark.** Arterial/venous plasma nicotine concentrations following nicotine nasal spray. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 639-43.
26. **Hurt RD, Offord KP, Croghan IT ve ark.** Temporal effects of nicotine nasal spray and gum on nicotine withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 1998; 140: 98-104.
27. **Lunell E, Molander L, Ekberg K, Wahren J.** Site of nicotine absorption from a vapour inhaler--comparison with cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 737-41.
28. **Kotlyar M, Hatsukami DK.** Managing nicotine addiction. *J Dent Educ* 2002; 66: 1061-73.
29. **Shiffman S, Dresler CM, Hajek P ve ark.** Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1267-76.
30. **Balfour DJ.** The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 53-7.
31. **Ascher JA, Cole JO, Colin JN v ark.** Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
32. **Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI.** Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-7.
33. **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.
34. **Di Chiara G.** Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 295-314.
35. **Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G.** Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion. *Nature* 2000; 403(6768): 430-4.
36. **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.
37. **Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA ve ark.** Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 17-31.
38. **Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT ve ark.** A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-9.
39. **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.
40. **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.
41. **Hennings EC, Kiss JP, Vizi ES.** Nicotinic acetylcholine receptor antagonist effect of fluoxetine in rat hippocampal slices. *Brain Res* 1997; 759: 292-4.
42. **Garcia-Colunga J, Awad JN, Miledi R.** Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2041-4.
43. **Gambassi G, Bernabei R.** Antidepressants and smoking cessation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1257-8.
44. **Bowen DJ, Spring B, Fox E.** Tryptophan and high-carbohydrate diets as adjuncts to smoking cessation therapy. *J Behav Med* 1991; 14: 97-110.
45. **Amit Z, Smith BR, Gill K.** Serotonin uptake inhibitors: effects on motivated consummatory behaviors. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 55-60.
46. **Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Rose JE.** Sertraline attenuates hyperphagia in rats following nicotine withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 51-61.
47. **Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ ve ark.** Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379(6567): 733-6.
48. **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.
49. **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.
50. **George TP, Vessicchio JC, Termine A ve ark.** A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 136-43.
51. **Fryer JD, Lukas RJ.** Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 88-92.
52. **Rose JE, Behm FM, Westman EC ve ark.** Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 86-99.
53. **Rose JE, Behm FM, Westman EC.** Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6: 331-43.
54. **Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP, Rosenfeld B.** Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 1984; 226: 864-6.
55. **Hitsman B, Pingitore R, Spring B ve ark.** Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 547-54.
56. **Rijnders HJ, Slangen JL.** The discriminative stimulus properties of buspirone involve dopamine-2 receptor antagonist activity. *Psychopharmacology* 1993; 111: 55-61.
57. **Lucki I.** Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 5-10.
58. **Lader M.** Can buspirone induce rebound, dependence or abuse? *Br J Psychiatry* 1991; 12: 45-51.
59. **Pomerleau OF.** Endogenous opioids and smoking: a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 115-30.
60. **Krishnan-Sarin S, Rosen MI, O'Malley SS.** Naloxone challenge in smokers. Preliminary evidence of an opioid component in nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 663-8.
61. **Krishnan-Sarin S, Meandzija B, O'Malley S.** Naltrexone and nicotine patch smoking cessation: a preliminary study. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 851-7.
62. **Picciozzo MR, Zoli M, Rimondini R ve ark.** Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998; 391: 173-7.
63. **Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R ve ark.** Nicotine activation of alpha4\* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004; 306: 1029-32.
64. **Slater YE, Houlihan LM, Maskell PD ve ark.** Halogenated cytosine derivatives as agonists at human neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2003; 44: 503-15.
65. **Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG ve ark.** Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005; 48: 3474-7.
66. **Nides M, Oncken C, Gonzales D ve ark.** Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a

- 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1561-8.
67. **Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI.** Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-4.
68. **Devane WA, Hanus L, Breuer A ve ark.** Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-9.
69. **Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L.** Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-8.
70. **Cota D, Marsicano G, Tschoep M ve ark.** The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-31.
71. **Herkenham M, Lynn AB, Little MD ve ark.** Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1932-6.
72. **Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L.** The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 771-84.
73. **Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrie P.** SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002; 13: 451-63.
74. **Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrie P.** Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 145-55.
75. **Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA.** Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41: 10-6.
76. **Gordey M, DeLorey TM, Olsen RW.** Differential sensitivity of recombinant GABA(A) receptors expressed in *Xenopus* oocytes to modulation by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41: 25-9.
77. **Herrero AI, Del Olmo N, Gonzalez-Escalada JR, Solis JM.** Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABA(A)-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacology* 2002; 42: 210-20.
78. **Okada M, Yoshida S, Zhu G, Hirose S, Kaneko S.** Biphasic actions of topiramate on monoamine exocytosis associated with both soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors and Ca(2+)-induced Ca(2+)-releasing systems. *Neuroscience* 2005; 134: 233-46.
79. **Johnson BA.** Topiramate-induced neuromodulation of cortico-mesolimbic dopamine function: a new vista for the treatment of comorbid alcohol and nicotine dependence? *Addict Behav* 2004; 29: 1465-79.
80. **Sofuoglu M, Poling J, Mouratidis M, Kosten T.** Effects of topiramate in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology* 2006; 184: 645-51.
81. **Cashman JR, Park SB, Yang ZC ve ark.** Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine N'-oxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 639-46.
82. **Benowitz NL, Jacob P.** Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 483-93.
83. **Nakajima M, Kwon JT, Tanaka N ve ark.** Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 72-8.
84. **Xu C, Goodz S, Sellers EM, Tyndale RF.** CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1245-56.
85. **Sampablo Lauro I, Angrill Paxeras J.** Update on the treatment of tobacco dependence. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 123-32.
86. **Rao Y, Hoffmann E, Zia M ve ark.** Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 747-55.
87. **Sellers EM, Tyndale RF, Fernandes LC.** Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition. *Drug Discov Today* 2003; 8: 487-93.
88. **Gu DF, Hinks LJ, Morton NE, Day IN.** The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 383-90.
89. **West R.** Glucose for smoking cessation: does it have a role? *CNS Drugs* 2001; 15: 261-5.

Geliş tarihi: 12.10.2006

Kabul tarihi: 06.12.2006

**İletişim adresi:**

Uz. Dr. Hakan Doğan  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
Tel: (0232) 390 33 21  
Fax: (0232) 374 65 97  
e-posta: hakan.dogan@ege.edu.tr