

SİGARA BIRAKMADA YENİ YAKLAŞIMLAR

Tunçalp DEMİR *

Sigara içimi insan sağlığı açısından en zararlı davranış biçimlerinden biridir. Sigara yaklaşık 200 yıldır insan sağlığını etkilemesine karşın 1950'lere kadar insan sağlığına etkileri ihmal edilmiştir. 1950 yılında sigaranın zararlı etkileri üzerine yayınlanan 5 önemli yayından biri olan Doll'un çalışmasında sigara ve akciğer kanseri ilişkisine dikkat çekilmiş ve Doll 1951 yılında 40 yıl sürecek olan 34000 İngiliz doktorunun sigara ile hastalık ve yaşam süresi ilişkilerini incelediği çalışmasına başlamıştır (1,2,3,4,5). 1976 yılında ilk sonuçları yayınlanan çalışmada içilen günlük sigara miktarı ile akciğer kanseri arasında direk bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). 1977'de ise Fletcher sigara ile hava yolları obstrüksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmasını yayınlamıştır(7). Doll 1999'da yayınlanan makalesinde ise sigaranın ölüm nedeni olan 40 hastalık ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve yıllık ölüm riskini her iki cinsten de iki katına çıkardığını belirtmiştir (8). Sigara içenlerin yaklaşık yarısının sigaraya bağlı nedenlerden dolayı beklenen yaşam sürelerinden önce öldükleri bilinmektedir. 1995 yılında yalnız İngiltere'de sigaraya bağlı 120000 ölüm meydana geldiği ve bu ölümlerin ise yaklaşık 65000'inin solunum sisteminden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ise her yıl yaklaşık 3 milyon insan sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle ölmektedir. 20-30 yıl sonra ise bu sayının 10 milyona ulaşacağı ve bu ölümlerin yaklaşık 7 milyonunun az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olacağı tahmin edilmektedir (8,10). Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) raporuna göre 1993 yılında Amerika'da sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle yapılan sağlık harcamaları yaklaşık 50 milyar dolardır (11). Ayrıca aktif sigara içicilerinin yanında pasif sigara içimine maruz kalanlarda da solunum sistemi hastalıkları, akciğer kanseri ve kalp hastalıkları morbidite ve mortalitesinin arttığı, yine sigara içilen ortamda yetişen çocuklarda alt solunum yolları ve orta kulak infeksiyonları, ani ölümler ve astım ataklarında artış görüldüğü bilinmektedir (9). 1999

yılında yayınlanan ve 18 büyük çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde pasif sigara içenlerde koroner kalp hastalıkları relatif riski 1.25 (%95 güvenlik aralığında; 1.17-1.32) olarak bulunmuştur (12). Sigaranın solunum sistemi hastalıkları morbidite ve mortalitesi üzerine olan arttırıcı etkilerinden dolayı Göğüs Hastalıkları hekimleri açısından sigara ayrı bir önem taşımaktadır.

Tüm bu nedenlerden dolayı son yıllarda sigarayla mücadeleye giderek artan şekilde önem verilmektedir. Sigarayla mücadelenin bir ayağını toplumu bilinçlendirmek ve özellikle gençlerin sigaraya başlamalarını önlemek oluştururken diğer ayağını ise sigara içenlere bu alışkanlıklarını bırakılmak üzere oluşturmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde sigara karşıtı kampanyaların etkisiyle sigara tüketimi azalırken, ülkemizde sigara tüketimi her geçen gün artmakta ve Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı'nın yaptığı bir araştırmaya göre sigaraya başlama yaşı da ortaokul öğrencileri arasında 12.2'ye lise öğrencileri arasında ise 14.2'ye kadar düşmektedir (13). Dağlı da bu konu ile ilgili bir makalesinde, az gelişmiş ülkelerin sigara endüstrisinin yeni hedefi olduğunu ve ülkemizde yabancı sigara şirketlerinin girmesi ile birlikte yapılan yoğun kampanyalar sonucu sigara tüketiminin arttığını belirtmiştir (14).

SİGARA BIRAKMA KILAVUZLARI

Sigara bırakma konusunda ise tüm dünyada yoğun çalışmalar yapılmakta, sigara bırakma merkezleri açılmakta ve çeşitli sağlık kuruluşları tarafından bu konu ile ilgilenenlere yardımcı olmak amacıyla sigara bırakma kılavuzları yayınlanmaktadır.

1996 yılında Amerika'da AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) ve APA (American Psychiatric Association) tarafından ilk sigara bırakma kılavuzları yayınlandı (15,16). Amerikan Psikiyatri Birliğinin kılavuzu daha çok ilk basamak sağlık hizmetlerinde başarısız olunmuş ya da psikiyatrik sorunları olan hastaları hedef alırken, AHCP'nin kılavuzu tüm pratisyen hekimler, sigara bıraktırma ile profesyonelce uğraşan uzmanlar ve halk sağlığı uzmanlarını hedeflemektedir. Bu kılavuzdaki İngilizce sözcüklerin baş harflerinden dolayı 5A (ask, advise, attempt, assist, arrange) diye adlandırılan 5 basamaklı bir hasta yaklaşım programı önerilmektedir. Bu programda hastanın sorgulanması, sigarayı bırakması konusunda önerilerde bulunulması, hastanın karar verdikten sonra tedaviye alınması ve izlenmesi öngörülmektedir. Tedavi olarak ise nikotin replasmanı

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.
Tel: (212) 588 48 00 / 1294

ve özellikle transdermal flasterler önerilmektedir. APA'nın kılavuzunda ise farmakolojik tedavi olarak nikotin flasterleri, nikotin sakızı, nazal sprey ve klonidin önerilmektedir.

1997'de ise EMASH (European Medical Association Smoking or Health) AHCPR'nin kılavuzuna benzer, ancak daha basitleştirilmiş bir sigara bırakma kılavuzu hazırlamıştır. Bu kılavuzun hedef kitlesini ise başta pratisyen hekimler olmak üzere tüm sağlık çalışanları oluşturmaktadır (17). Bu kılavuza göre tüm sigara içenlere sigarayı bırakması önerilmekte ve bırakmak isteyenlere ise Fagerström nikotin bağımlılık testi yerine tek soruluk basit bir test uygulanmaktadır. Bu testte hastalara sabah uyandıktan sonra ilk sigarayı ne zaman içtikleri sorulmakta ve ilk yarım saat ve daha kısa sürede içenlerin orta ve yüksek derecede bağımlılığı olduğu kabul edilmektedir. Bu kişiler aynı zamanda günde 15 ya da daha fazla sigara içiyorlarsa bunlara nikotin replasman tedavisi önerilmektedir. Nikotin replasman tedavisi olarak ise sakız, transdermal flaster, nazal sprey ya da inhaler formlarından herhangi biri önerilmektedir.

EMASH'a göre Nikotin Replasman Tedavisi Endikasyonu

- * Sabah uyandıktan sonra ilk 30 dak. içinde ve
- * Günde en az 15 tane sigara içiyor olmak

ERS'nin 1998'deki KOAH monografının sigara bırakma bölümünde de ağırlıklı olarak nikotin replasman tedavisi üzerinde durulmuş ve diğer ilaçlar ara başlığı ile kısaca klonidin ve bupropion anlatılmıştır (18).

1998'de ise en son sigara bırakma kılavuzu İngiltere'de yayınlandı (19). Daha önce Amerika'da yayınlanmış olan iki kılavuz baz alınarak hazırlanan bu kılavuzda da genel prensiplerde pek değişiklik yapılmamış ancak AHCPR'inkinden farklı olarak tüm nikotin formları önerilmiştir. Ayrıca bu kılavuzun sonunda ayrı bir bölüm olarak sigara bırakmanın maliyet analizi yapılmıştır. Bu analizde nikotin replasman tedavisi maliyetinin 1 yıllık yaşam süresi uzatımı için yaklaşık 700 Pound olduğu belirtilmiştir. İngiltere'de sigaraya bağlı hastalıkların tedavisi için yılda 1,5 milyar Pound harcandığı göz önüne alınırsa, sigara bırakma için harcanan paranın çok yüksek olmadığı belirtilmektedir (20). Sonuçta tüm kılavuzların arasında gerçekte çok büyük fark yoktur. Tümünde hastanın sigara açısından sorgulanması, sigara ve bırakma konusunda bilgilendirilmesi, hasta bırakma kararını verdikten sonra farmakolojik tedavi uygulanması ve hastaların düzenli izlenmesi öngörülmektedir. Özel sigara bırakma polikliniklerinde başarı oranlarının arttığı bilinmekle

birlikte, sigara bırakma etkinliğinin yalnızca özel bırakma polikliniklerinde yapılması önerilmemekte özellikle ilk basamak sağlık hizmetlerine ve pratisyen hekimlere bu konuda büyük görev düşmektedir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Sigara bırakma konusu özellikle son yıllarda büyük ilgi görmekte ve bir çok tedavi yöntemi denenmektedir. Ancak üzerinde en çok tartışılan, halen en sık kullanılan ve tüm konsensusede yer alan tedavi yöntemi nikotin replasmanıdır. Konsensusede yer almamasına karşın son yıllarda üzerinde sıkça tartışılan ve etkinliği yönünde bir çok çalışma yayınlanan bir diğer ilaç da bupropiondur.

A. NİKOTİN REPLASMANI

WHO sigarayı psikoaktif bir madde olarak tanımlamıştır (17). Sigaradaki bağımlılık yapıcı maddenin nikotin olduğu bilinmektedir ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-IV kriterlerine göre de nikotinin eroin ve kokain kadar kadar bağımlılık yapıcı bir madde olduğu ve kullanımının birden kesilmesi ya da dozunun azaltılması sonucu yoksunluk belirtileri ortaya çıkacağı belirtilmiştir (21). Sigara bırakmaya çalışan kişilerde büyük sorun olabilen bu yoksunluk belirtilerini azaltmada nikotin replasmanının etkili olduğu görülmüş ve Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere İngiltere'de ve EMASH'ın önerisi doğrultusunda tüm Avrupa'da sigara bırakmada genellikle ilk kullanılan farmakolojik tedavi seçeneği olmuştur. Halen dünyada en sık kullanılan nikotin formları sakız ve transdermal flasterler olmasına karşın, nazal sprey ve inhaleri de içeren toplam 4 değişik nikotin formu mevcuttur.

- * Nikotin sakızları
- * Transdermal flaster
- * Nazal sprey
- * Nikotin inhaler

Nikotin sakızları: Sigara bırakmada kullanılan en eski nikotin formudur. Nikotin sakızlarının kullanımında hasta kooperasyonu ve eğitimi önemlidir. Bu sakızlar düzenli bir serum nikotin düzeyi sağlamamakta ve kullanım sıklığını hasta belirlemektedir. Hastalar sigara içme gereksinimi duydukları zaman sakız çiğnemektedirler. Ayrıca sakızların yavaş çiğnenmesi (yaklaşık 30 dakikada) ve arada belli bir süre çiğnenmeden ağızda tutulması gerekir. Hızlı çiğnendiğinde ya da çok sık aralıklarla çiğnendiğinde başta gastrik irritasyon olmak üzere istenmeyen etkiler görülebilir. 2 ve 4 mg.lık

formları olan sakızlardan genellikle günde 10-15 tanesi yeterli olabilmektedir (22). Sakızlar tek başlarına kullanılabileceği gibi nikotin flasterleri ya da bupropion ile kombine olarak da kullanılabilirler. Sakızlara bağlı görülen en sık yan etkiler ise ağız içi ve midede lokal iritasyon semptomlarıdır (18).

Transdermal nikotin flasterleri: 16 ya da 24 saatlik süreli kontrollü salınımlı nikotin formlarıdır. Bunlar gün boyu düzenli nikotin serum düzeyi oluştururlar. Son yıllarda en sık kullanılan nikotin formlarıdır ve genellikle ilk seçenek olarak tercih edilmektedirler. Ülkemizde bulunan tek nikotin formu olan transdermal flasterlerin 24 saat etkili 21, 14 ve 7 mg nikotin içeren (30, 20, 10 cm²) 3 değişik formu mevcuttur. Yapılan çalışmalarda 24 ve 16 saatlik formların etkinlikleri arasında bir fark bulunmamıştır (23). Transdermal flasterler sabah kişi uyanınca gövde ya da üst kol derisinin kılız, kuru ve temiz bir bölgesine yapıştırılır. Genelde 21 mg.'lık formla başlanıp 3-4 haftalık sürelerle doz azaltılarak 8-12 haftada kesilir. En sık görülen yan etkileri lokal cilt reaksiyonlarıdır. Yaklaşık %10-20 arasında cilt iritasyonu bildirilmiştir (24). Ayrıca baş ağrısı, bulantı vertigo, grip benzeri yakınmalar, kas ağrıları ve uykusuzluk görülebilir.

Nikotin nazal sprey: En hızlı plazma nikotin düzeyi sağlayan nikotin formudur. Akut sigara isteğini önlemede çok etkilidir. Uygulamadan yaklaşık 5-10 dak. sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşır ki bu da içilen bir sigara sonrası ulaşılan değer yaklaşık 2/3'üdür (18, 25). Her püskürtme 0.5 mg nikotin içerir ve 1 doz her iki burun deliğine birer püskürtme ile 1 mg nikotine karşılık gelir. Saatte 1-2 doz kullanımı önerilir. Kullanım sıklığı yine sakızlarda olduğu gibi sigara gereksinimi oldukça kullanan tarafından belirlenir, ancak maksimum doz saatte 5 ve günde 40'ı geçmemelidir (26). En sık görülen yan etkiler ise mukozal iritasyon, burunda yanma hissi, aksırık ve öksürüktür.

Nikotin inhaler: En son kullanılmaya başlayan nikotin formudur. Sigara ağızlığına benzer şekildedir. Her ne kadar inhaler olarak adlandırılmış olsa da, gerçekte akciğerlere ulaşan nikotin miktarı çok fazla değildir. Daha çok nikotin sakızlarına benzer şekilde ağız mukozasından emilir. Bu nedenle farmakokinetiği nikotin sakızlarına benzer. Ancak çok derin çekilirse akciğerlere de ulaşabilir. Nikotin inhalerlerin diğer nikotin formlarından asıl farkı davranış biçimi olarak sigaraya benzemesidir. Bunun ek avantaj sağlaması beklenmesine karşın başarı oranları diğer nikotin formlarına benzerlik göstermektedir. Her inhaler 10 mg nikotin içerir ve bunun yaklaşık 5 mg.'ı salınır. Klinik kulanımda ise gerçekte alınan nikotin miktarı 1.5-2 mg kadardır. Günlük ortalama 5-6 tane kullanılır. En sık görülen yan etkileri ise boğazda iritasyon ve öksürüktür.

(18,22,25).

Nikotin preparatlarının tek tek kullanımı yanında kombine kullanımları da söz konusudur. Kombine tedavide transdermal flasterler ile nikotin sakızları kullanılmaktadır. Flasterler düzenli olarak verilmekte ve hastalar arada sigara isteği arttığında ya da yoksunluk belirtileri oluştuğunda sakız çiğnemektedirler. Kombine tedavide nikotin sakızlarının 2 mg.'lık formları önerilmekte ve günde 5-6 tane kullanılmasının güvenli olduğu bildirilmektedir (18,27).

Tüm nikotin formlarında görülebilen istenmeyen bir etki ise kişilerin sigarayı bırakmalarına karşın kullandıkları nikotin formunu kullanmaya devam etmeleridir. Gerçekte bu kişilerde nikotin bağımlılığı sürmekte yalnızca nikotini sigaradan değil kullandıkları nikotin preparatından almaktadırlar. Örneğin bir çalışmada nikotin sakızlarını bir yıldan uzun kullananların oranı % 17 olarak bildirilmiştir (28).

Genel olarak nikotin replasman tedavisi sonuçlarına baktığımızda ise etkili ancak mucizevi bir tedavi yöntemi olmadığını söyleyebiliriz. Erken dönem sonuçları tüm çalışmalarda da yüksek iken süre uzadıkça başarı oranları azalmaktadır. Genel olarak tüm nikotin formları başarı oranlarını yaklaşık iki kat arttırmaktadır. Ancak 1 yıllık başarı oranları yaklaşık %15-25 arasındadır (18). Transdermal flasterlerin incelendiği bir meta-analizde 6 aylık başarı oranı % 22 iken plaseboda bu oran % 9'dur (23). 17703 olguyu kapsayan 53 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde tüm nikotin formlarının etkinliği incelenmiş ve 6 aylık başarı oranı %18.6 olarak bulunmuştur. Plasebo grubunda ise bu oran %10.2'dir (29). Değişik nikotin formlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 1 yıllık başarı oranları nikotin sakızlarında %29, nikotin inhalerde %28 ve nikotin nazal spreyde ise %27 olarak bulunmuştur. Görece yüksek bulunan başarı oranları ise tedaviye eklenen grup terapilerine bağlanmıştır (18). Ülkemizdeki sonuçlara baktığımızda ise, Uludağ Üniversitesi'nin 1 yıllık başarı oranı %40 olarak bildirilirken, Marmara Üniversitesi 2 ayda %40.4, 1 yılda ise %7.6 başarı oranı bildirmiştir. Marmara Üniversitesindeki olguların %90.6'sının nikotin flasterleri kullandığı belirtilmiştir (30,31). Bizim polikliniğimizde ise hasta eğitimi ile birlikte uygulanan nikotin flasterleri ile 15 günlük başarı oranı %62.7, 3 aylık başarı oranı ise %47.9'dur (32). Görüldüğü gibi tek tek sonuçlara bakıldığında büyük değişkenlikler görülebilmektedir.

B. BUPROPION:

B. BUPROPİON:

Nikotin replasmanından sonra son yıllarda üzerinde en çok konuşulan ve büyük umutlar bağlanan ilaçtır. Amerika'da sigara bırakma tedavisi için nikotin preparatları dışında FDA'nın onay verdiği ilk ilaçtır. Gerçekte bupropion yeni bir ilaç olmayıp uzun yıllardır kullanılan hem dopaminerjik hem noradrenerjik etkili atipik bir antidepresandır. Dopamin ve noradrenalin nikotin bağımlılığının gelişmesinde anahtar rol oynarlar. Nikotin ise bu iki nörotransmitterin salınımını uyarır. Locus caeruleusta noradrenalin salınımı ise uyanıklık, konsantrasyon ve hafıza gibi yüksek kortikal fonksiyonları aktive eder. Nikotin kesildiğinde oluşan noradrenalin eksikliği yoksunluk semptomlarını gelişiminden sorumludur. Nikotin aynı zamanda mezolimbik sistem nöronlarını uyararak, nucleus accumbenste dopamin salınımını sağlar. Nucleus accumbens beyinde kokain, eroin ve amfetamin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin etkiledikleri bölgedir. Bupropion dopamin ve noradrenalinin sinaptik geri alınımının zayıf olarak inhibisyonu yoluyla yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırarak etki eder (22,25). Bupropion'un sigara bırakmada en etkili dozunun 300 mg/gün olduğu ve ilk 3-4 gün 150 mg ile başlanıp daha sonra (2x150 mg) bu doza çıkılması önerilmektedir. Kullanım süresi genellikle çalışmalarda 6-8 hafta arasında olsa da 3-4 aya kadar uzatılabileceği bildirilmektedir. Bupropiona bağlı en sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu ve uykusuzluk olurken özellikle sigara bırakanlarda büyük sorun olan kilo alımının daha az olduğu bildirilmiştir. İkinci dozun öğleden sonra ya da akşam erken saatlerde alınmasının uykusuzluk yakınmalarını azaltabileceği söylenmiştir. Bunların dışında kardiovasküler ve seksüel yan etkiler daha az sıklıkla görülebilmektedir. Önemli bir yan etki olan epilepsi ise 1/1000 oranında bildirilirken, özellikle epilepsi ya da epilepsi öyküsü olan, santral sinir sistemi travması geçirenler, anoreksiya öyküsü olan, nöroleptik ilaç ya da düzenli alkol kullananlarda bu riskin daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (22,33).

Başarı oranlarına baktığımızda ise bupropionun da nikotin preparatları gibi bırakma oranlarını plaseboya oranla yaklaşık iki kat arttırdığı görülmektedir. Hurt ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yıl sonunda bırakma oranları plasebo grubunda %12.4 iken 7 hafta 300 mg/gün bupropion kullananlarda bu oran %23.1 olarak bulunmuştur (33). Nikotin replasmanı ile birlikte bupropion kullanımı ise şu anda en etkili sigara bırakma yöntemi gibi durmaktadır. 1999 yılında yayınlanan Jorenby ve arkadaşlarının çalışmasında, nikotin flasterleri ve bupropionun ayrı ayrı ve birlikte kullanımının

sigara bırakma başarısı üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada 1. yıl sonunda plasebo kullananlarda başarı oranı % 15.6, nikotin flasterleri kullananlarda % 16.4, bupropion kullananlarda %30.3 ve bupropion ile birlikte nikotin flasterleri kullananlarda ise %35.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada dikkat çekici bir nokta ise nikotin flasterleri ile görülen başarı oranının diğer çalışmaların aksine plasebodan farksız olmasıdır (34).

C. DİĞER İLAÇLAR:

Nikotin replasmanı ve bupropion dışında bir çok ilaç sigara bırakmada kullanılmış ancak hiçbirinin sonuçları çok fazla yüz güldürücü değildir.

Bir alfa 2 reseptör agonisti olan klonidin ile ilgili 15 kotrollü çalışma yayınlanmış ve bunların meta-analizinde plaseboya oranla etkili olarak bulunmuştur. Ancak %71'lere varan yan etki oranı nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır. En önemli yan etkileri ağız kuruluğu, sedasyon, baş dönmesi ve postural hipotansiyondur (35).

Nortriptilin ile bir çalışmada depresyon öyküsü olan ve olmayanlarda başarı oranlarını arttırdığı ileri sürülürken yine nortriptilin gibi antidepresan ajanlar olan doxepin ve fluoxetine'in ise daha çok depresyon öyküsü olanlarda başarılı olduğu söylenmiştir (36).

Serotoninerjik reseptörler üzerinden etkili bir anksiyolitik ajan olan buspironun nikotin replasmanı kadar etkili olduğunu iddia eden çalışmalar olsa da, bunlar henüz çok azdır ve daha geniş araştırmalara gereksinim vardır (37).

SONUÇ

Sigara bırakma konusunda halen kesin etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Günümüzde en etkili ve kabul görmüş farmakolojik tedavi yöntemi nikotin replasmanıdır. Özellikle de nikotin flasterleri tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine olarak en sık kullanılan ajanlardır. Bupropion ile ilgili çalışmalar da oldukça yüz güldürücüdür. Özellikle nikotin flasterleri ile birlikte kullanımının şu anda en etkili yöntem olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda da daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Yine farmakolojik tedavinin yanında hasta eğitimi, davranış tedavileri ve grup terapilerinin kullanımının ve hastanın yakından izlenmesinin başarı oranlarını arttıracaklarını düşünmekteyiz. Ancak gerçek çözüme başta sağlık personeli olmak üzere tüm toplumun sigara konusunda bilinçlendirilmesi ile ulaşabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Mills C A, Porter MM. Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res* 1950; 10: 539-542.
2. Schrek R, Baker LA, Ballard GP, Dolgoff S. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. *Cancer Res* 1950; 10: 49-58.
3. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking. *JAMA* 1950; 143: 336-338.
4. Wynder FL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1950; 143: 329-336.
5. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Brit Med J* 1950; 2: 739-748.
6. Doll R and Peto R Mortality in relation to smoking: 20 years' observation in male British doctors. *Br Med J* 1976; 2:1525.
7. Fletcher C and Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-1648.
8. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 90-99.
9. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999; 54: 1-2.
10. Mackay J, Crofton J. Tobacco and the developing world. *Br Med Bull* 1996; 52: 206-221.
11. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861-865.
12. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease - a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920-926.
13. En çok sigara içenler gazeteciler. *Cumhuriyet Bilim-Teknik*. No:557 22 Kasım 1997.
14. Dağlı E. Are low income countries targets of the tobacco industry? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 113-118.
15. Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff. The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA* 1996;175: 1270-1280.
16. Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG, Resnick MP, Rock N, Ziedonis D. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry*. 1996; 153(suppl): S1-S31.
17. European Medical Association Smoking or Health. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 282-284.
18. Tonnesen P. Smoking cessation and prevention. *Eur Respir Mon* 1998; 7:127-134.
19. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. *Thorax* 1998; 53(Suppl): S1-S19.
20. Parrott S, Godfrey C, Raw M et al. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998;53(Suppl):S19-38.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. Washington, DC. 1994.
22. Dale LC, Hurt RD, Hays JT. Drug therapy to aid in smoking cessation. Tips on maximizing patients' chances for success. *Postgrad Med* 1998; 104: 75-78.
23. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1940-1947.
24. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation. *JAMA* 1991; 22: 3133-3238.
25. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-76.
26. Hjalmarson A, Franzon, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2567-2572.
27. Fagerström KO, Schneider NG, Lunnel E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatment for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacol* 1993; 110: 251-257.
28. Kornitzer M, Kittel F, Draïmaix M et al. A double-blind study of 2 mg versus 4 mg nicotine gum in an industrial setting. *J Psychosom Res* 1989; 31: 171-176.
29. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
30. Uzaslan EK, Özyardımcı N, Karadağ M, Yüksel EG, Gözü O, Ege E. Sigarayı bıraktırma polikliniği 5. yıl sonuçları. *Toraks Derneği İkinci Kongresi Bildiri Özet Kitabı* 1998, SS-001.
31. Karakurt S, Ceyhan B, Akay S, Erdoğan K, Çelikel T. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

- sigara polikliniği sonuçları. TÜSAD XXV. Kongre Özet Kitabı 1999, TP100.
32. T.Demir, B.Tutluoğlu, S.Umut, M.Erk, N.Koç, L.Bilgin. Sigara bırakma polikliniği sonuçlarımız. TÜSAD XXV. Kongre Özet Kitabı 1999, TP59.
 33. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED at al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med 1997; 337: 1195-1202.
 34. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA at al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking. N Engl J Med 1999; 340: 685-691.
 35. Glourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. A meta-analysis of clonidine for smoking cessation. The Cochrane Library 1997; 1-10.
 36. Benowitz NL. Treating tobacco addiction- nicotine or no nicotine? N Eng J Med 1997; 337: 1230-1231.
 37. Petty TL, Louise MN. How to help your patient stop smoking - what works and what doesn't work. Semin Respir Crit Care Med 1995; 16: 92-98.