

# TÜTÜN VE TÜTÜN KONTROLÜ

## *Konuk Editörler*

*Doç.Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR*

*Doç.Dr. Şule AKÇAY*

*Yard.Doç.Dr. Osman ELBEK*



**Türk Toraks Derneği**



# TÜTÜN VE TÜTÜN KONTROLÜ

## *Konuk Editörler*

*Doç.Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR*

*Doç.Dr. Şule AKÇAY*

*Yard.Doç.Dr. Osman ELBEK*



**Türk Toraks Derneği**

---

# TORAKS KİTAPLARI

## TÜRK TORAKS DERNEĞİ'nin yayınıdır

Türk Toraks Derneği Kitapları, solunum hastalıkları ile ilgili temel bilgilerin ve son gelişmelerin aktarıldığı bir kitap serisidir.

## TORAKS KİTAPLARI YAYIN KURULU

### Editörler

Prof.Dr. Mehmet Karadağ  
Prof.Dr. Hayati Bilgiç

### Konuk Editörler

Doç.Dr. Zeynep Ayfer Aytemur  
Doç.Dr. Şule Akçay  
Yrd.Doç.Dr. Osman Elbek

### Editör Yardımcıları:

Doç.Dr. Ergün Tozkoparan  
Uzm.Dr. Funda Coşkun

**Toraks Kitapları Editörlüğü:** Prof.Dr. Mehmet Karadağ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa  
Tel-Faks: (0224) 295 09 39 E-mail: mehmetkarada@gmail.com

### Yayın ve Basım Hazırlığı:

AVES Yayıncılık  
Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul  
Tel.: 0212 589 00 53 Faks: 0212 589 00 94  
E-mail: info@avesyayincilik.com  
Baskı: Matsis Matbaa Hizmetleri San.Tic. Ltd.Şti

Toraks Kitapları Serisi'nde yayınlanan tüm kitapların, yazı, şekil ve resimlerin yayın hakkı Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu kitapların hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.

---

# Yazarlar

**Yrd.Doç.Dr. Simin Ada**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, ANKARA

**Doç.Dr. Şule Akçay**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Doç.Dr. Sibel Altınayar**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, MALATYA

**Prof.Dr. Zehra Arıkan**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

**Doç.Dr. Dilek Aslan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ANKARA

**Doç.Dr. Özgür Aslan**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

**Doç.Dr. Özen Aşut**

Ankara Tabipler Odası, ANKARA

**Doç.Dr. Zeynep Ayfer Aytemur**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

**Prof.Dr. Kemal Bakır**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

**Prof.Dr. Hasan Bayram**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Allerji Bilim Dalı, GAZİANTEP

**Doç.Dr. Özlem Baysal**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, MALATYA

**Prof.Dr. Nazmi Bilir**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ANKARA

**Doç.Dr. Ayşın Şakar Coşkun**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA

**Prof.Dr. Gamze Çan**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, TRABZON

**Doç.Dr. Çağlar Çuhadaroğlu**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs hastalıkları Anabilim Dalı, Maslak, İSTANBUL

**Prof.Dr. Elif Dağlı**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

**Prof.Dr. Tunçalp Demir**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

**Uzm.Dr. Aşlı Görek Dilektaşlı**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

---

**Yrd.Doç.Dr. Osman Elbek**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

**Uzm.Dr. Toker Ergüder**

Ulusal Tütün Kontrol Program Sorumlusu Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Bürosu,  
Türkiye Ülke Ofisi, ANKARA

**Doç.Dr. Fatma Fidan**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, AFYON

**Yrd.Doç.Dr. Seyfettin Gümüş**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Doç.Dr. Süleyman Savaş Hacıevliyagil**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

**Prof.Dr. Lütfiye Kanıt**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

**Doç.Dr. Bülent Karadağ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

**Doç.Dr. Akın Kaya**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Dr. Ayşegül Keser**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

**Doç.Dr. Oğuz Kılınç**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

**Prof.Dr. Ahmet Kızılay**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

**Prof.Dr. Ali Kocabaş**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA

**Uzm.Dr. Mesut Kosku**

Yavuz Selim Devlet Hastanesi, Kartal, İSTANBUL

**Doç.Dr. Zeynep Önder**

Bilkent Üniversitesi İşletme Fakültesi, ANKARA

**Uzm.Dr. Zeynep Pınar Önen**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Uzm.Dr. Osman Örsel**

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

**Doç.Dr. Sibel Örsel**

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Klinikleri, ANKARA

**Uzm.Dr. Ebru Pala Özdemir**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, AFYON

---

**Doç.Dr. Cengiz Özge**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN

**Doç.Dr. Metin Özkan**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Prof.Dr. Tevfik Özlü**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON

**Doç.Dr. Funda Öztuna**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı, TRABZON

**Uzm.Dr. Ayşe Bilge Öztürk**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Allerji Bilim Dalı, GAZİANTEP

**Yrd.Doç. Dr. Pınar Pazarlı**

Sakarya Üniversitesi Sağlık, Spor, Kültür Daire Başkanlığı, SAKARYA

**Csaba Rusznak MD, PhD, DSc, Faaaai**

Vanderbilt University Medical Center, Department of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Nashville, TN 37232, USA

**Doç.Dr. Leyla Sağlam**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

**Mustafa Seydioğulları**

Tütün Eksperti, Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi (SSUK) Genel Sekreteri, ANKARA

**Doç.Dr. Ahmet Soylu**

Özel Park Hastanesi, Üroloji Kliniği, MALATYA

**Doç.Dr. Müjde Soytürk**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR

**Doç.Dr. Ahmet Şengün**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Prof.Dr. Yeşim Tunçok**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Toksikoloji Bilim Dalı, İZMİR

**Doç.Dr. Yeşim Uncu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, BURSA

**Uzm.Dr. Atilla Uysal**

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

**Prof.Dr. Esra Uzaslan**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

**Doç.Dr. Mehmet Yılmaz**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, GAZİANTEP

---

## Toraks Kitapları Editörlerinden

Son yüzyılın en büyük salgını tütün bağımlılığıdır. Milyonlarca insanı pençesine alan bu bağımlılık, sadece sağlık sorunlarına neden olmakla kalmamakta aynı zamanda ekonomik bir silah olarak da dünyada etkin bir fonksiyon görmektedir. Dünyada tütün tüketiminin gelişmiş ülkelerde azalırken, gelişmekte olan ülkelerde ve az gelişmiş ülkelerde artmaya devam etmesi, bu konudaki bilimsel gerçeklerin paylaşımıyla paralel giden bir olgudur.

Ülkemizde tütün mücadelesinin, bilimsel verilerin ışığında sürdürülmesi ve doğru bilgilerin paylaşılabilmesi için, gerekli olan kaynak kitabı oluşturmak amacıyla Türk Toraks Derneği, Tütün Kontrolü Çalışma Gurubu yoğun bir çaba harcadı. Ülkemizde 4207 sayılı “TÜTÜN ÜRÜNLERİNİN ZARARLARININ ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ HAKKINDA KANUN” un 19.01.2008 tarihinde güncellenmesi ve 19.07.2009 tarihinde kapalı mekanlarda sigara kullanımının tamamen kısıtlanması, tütün kontrolü konusunda önemli bir aşama olmuştur.

Dumansız hava sahası oluşturmak amacıyla yapılan mücadelede, ihtiyaç duyulan bilgi hazinesinin bu kitapta toplandığını gururla söyleyebiliriz.

Tütün ve Tütün Kontrolü kitabı, 53 bilim insanının, 3 bölümde ele alınan 50 konuyu, son bilgilerin ışığında derlediği bilgilerden oluşmuştur.

Kitap; 1-Tütün Kontrolü,

2-Tütün ve İnsan Sağlığı,

3-Tütün Bağımlılığı ve Tedavisi bölümlerinden oluşmaktadır.

Kitabın hazırlanmasında emeği geçen, başta konuk editörler; Doç.Dr. Zeynep Ayfer Aytemur, Doç.Dr. Şule Akçay ve Yard.Doç.Dr. Osman Elbek olmak üzere tüm bilim insanlarına teşekkür ediyor, yararlı olmasını diliyoruz.

**Prof.Dr. Hayati Bilgiç**

**Prof.Dr. Mehmet Karadağ**



---

## Konuk Editörlerden

Türk Toraks Derneği (TTD) Tütün Kontrolü Çalışma Grubu olarak bu kitabın oluşmasını sağlayarak, kendi adımıza çok önemli olduğuna inandığımız bir sorumluluğu yerine getirmenin mutluluğunu yaşıyoruz. 19 Ocak 2008 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan ve 19 Mayıs 2008’de yürürlüğe giren 4207 sayılı "Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun" mücadelemizi kolaylaştırmış olmakla birlikte, başta biz göğüs hastalıkları hekimleri olmak üzere tüm hekimlerin sorumluluklarını artırmıştır. Öte yandan söz konusu Kanun’un uygulamaya girmesi ile birlikte tütün kontrolü mücadelesindeki rolümüz yasal olarak da netlik kazanmıştır. Ayrıca tüm dünyada olduğu gibi Kanun’la birlikte sigarayı bırakmak isteyen ve bunun için sağlık kurumlarına başvuran bireylerin artacağı da açıktır.

Kanun’un yürürlüğe girdiği bu dönemde TTD Tütün Kontrolü Çalışma Grubu olarak yapılması gereken en önemli faaliyetin, Türkiye’de bu alanda var olan bilimsel boşluğu dolduracak bir referans kitap hazırlığı olması gerektiğine inandık. Kanaatimizce bu kitap; tütünü her yönüyle ele almalı, tütün kontrolü bileşenlerini ayrıntılarıyla tartışmalı, tütün kontrolünde hekimlerin sorumluluklarını hatırlatmalı ve sigara içenlere tıbbi destek verme açısından donanımlarını artırmalıydı. Bizler, meslektaşlarımızın tütün kontrolü ilkelerine uymalarının, tıpkı astım, KOAH, kanser, pnömöni gibi hastalıkları önleme, kontrol ve tedavisindeki temel prensiplere uymak kadar gerekli ve önemli olduğuna inanıyoruz.

Bu amaçla hazırladığımız kitabımız üç ana bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde tütün kontrolü konusu tütünün tarihçesinden, tütün kontrolünde hekimin rolüne kadar çok geniş bir perspektifle sizlere sunulmuştur. Bu bölümde birey ve toplum sağlığını tümüyle tahrip eden tütün sorununun, politik ve ekonomik yönleri de yer almıştır. Kitabın ikinci bölümünde, tütünün özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri tüm sistemler ele alınarak işlenmiştir. Üçüncü bölüm de ise, tütün bağımlılığı, bu bağımlılıktan kurtulma konusunda uygulanması gereken yaklaşım ve tıbbi tedavi prensipleri ayrıntılı bir biçimde tartışılmıştır.

Kitabımız, konu başlıklarının belirlenip yazarlara davet mektuplarının gönderilmesi başlangıç tarihi olarak ele alındığında, revizyonlar da dahil olmak üzere toplam sekiz ay içerisinde tamamlanarak TTD kitap editörlerine teslim edilmiştir. Bu eserin oluşmasında; konu başlıkları belirlenirken görüşleri ile katkıda bulunan değerli hocalarımız Prof.Dr. Elif Dağlı ve Prof.Dr. Nazmi Bilir’e, Tütün Kontrolü Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Üyeleri; Doç.Dr. Oğuz Kılınç, Yrd.Doç.Dr. Pınar Pazarlı, Uzm.Dr. Osman Örsel ve Doç. Dr. Funda Öztuna’ya, davetimizi kabul ederek değerli bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, kitabın kısa sürede tamamlanması konusundaki hassasiyetimizi anlayışla karşılayarak yazılarını 2 ay ile sınırlandırılmış bir sürede hazırlayıp tarafımıza ileten tüm yazarlarımıza içtenlikle teşekkür ederiz.

**Doç.Dr. Zeynep Ayfer Aytemur Doç.Dr. Şule Akçay Yrd.Doç.Dr. Osman Elbek**

---

# İçindekiler

<b>Yazarlar</b> .....	A-I
<b>Toraks Kitapları Editörlerinden</b> .....	A-VI
<b>Konuk Editörlerden</b> .....	A-VII
<b>BÖLÜM I. TÜTÜN KONTROLÜ</b>	
<b>1. Dünyada ve Türkiye’de Tütünün Tarihçesi, Üretimi, Ticareti ve Temel Politikaları</b> .....	3
<i>Mustafa SEYDİOĞULLARI</i>	
<b>2. Dünyada ve Türkiye’de Tütün Kullanımı Epidemiyolojisi</b> .....	21
<i>Nazmi BİLİR</i>	
<b>3. Tütün Endüstrisi Taktikleri</b> .....	36
<i>Elif DAĞLI</i>	
<b>4. Türkiye’de Tütün Tüketiminin Ekonomik Yükü</b> .....	44
<i>Zeynep ÖNDER</i>	
<b>5. Tütün Kontrolünde Ulusal Mevzuat</b> .....	52
<i>Osman ELBEK</i>	
<b>6. Dünyada Tütün Kontrolü ve Dünya Sağlık Örgütü Önerileri (MPOWER)</b> .....	81
<i>Toker ERGÜDER</i>	
<b>7. Tıp Eğitiminde Tütün Kontrolü</b> .....	93
<i>Dilek ASLAN</i>	
<b>8. Tütün Kontrolünde Hekimlerin ve Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Rolü</b> .....	99
<i>Ali KOCABAŞ</i>	
<b>9. Tütün Kontrolü ve Sivil Toplum Örgütleri</b> .....	115
<i>Mesut KOSKU</i>	
<b>10. Tütün Kontrolünde Ulusal ve Küresel Organizasyon</b> .....	122
<i>Dilek ASLAN</i>	
<b>BÖLÜM II: TÜTÜN VE İNSAN SAĞLIĞI</b>	
<b>11. Tütün İçeriği, Farmakokinetiği ve Tütün Ürünleri</b> .....	131
<i>Osman ÖRSEL</i>	
<b>12. Tütün Bağımlılığının Biyofizyolojisi</b> .....	141
<i>Lütfiye KANIT, Ayşegül KESER</i>	
<b>13. Tütün Bağımlılığının Genetik ve Çevre ile İlişki</b> .....	157
<i>Ayşın ŞAKAR COŞKUN</i>	
<b>14. Üst Solunum Sistemi ve Tütün</b> .....	166
<i>Ahmet KIZILAY</i>	

---

<b>15. Alt Solunum Sistemi ve Tütün</b> .....	173
<i>Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL</i>	
<b>16. Kalp-Damar Sistemi ve Tütün</b> .....	190
<i>Özgür ASLAN</i>	
<b>17. Gastrointestinal Sistem ve Tütün</b> .....	200
<i>Müjde SOYTÜRK</i>	
<b>18. Ürogenital Sistem ve Tütün</b> .....	214
<i>Ahmet SOYLU</i>	
<b>19. Kadın Sağlığı, Gebelik, İnfertilite ve Tütün</b> .....	224
<i>Yeşim UNCU</i>	
<b>20. Sinir Sistemi ve Tütün</b> .....	238
<i>Sibel ALTINAYAR</i>	
<b>21. Kas-İskelet Sistemi ve Tütün</b> .....	251
<i>Özlem BAYSAL</i>	
<b>22. Göz ve Tütün</b> .....	267
<i>Ahmet ŞENGÜN</i>	
<b>23. Cilt ve Tütün</b> .....	279
<i>Simin ADA</i>	
<b>24. İmmun Sistem ve Tütün</b> .....	289
<i>Atilla UYSAL</i>	
<b>25. Hematolojik Sistem ve Tütün</b> .....	305
<i>Mehmet YILMAZ</i>	
<b>26. Tütün ve Kanser Patogenezi</b> .....	314
<i>Kemal BAKIR</i>	
<b>27. Tütün ve İlaç Etkileşimi</b> .....	332
<i>Yeşim TUNÇOK</i>	
<b>28. Mesleki, Çevresel Maruziyetler ve Tütün</b> .....	339
<i>Fatma FİDAN, Ebru Pala ÖZDEMİR</i>	
<b>29. Hava Kirliliği Ve Tütün</b> .....	350
<i>Ayşe Bilge ÖZTÜRK, Csaba RUSZNAK, Hasan BAYRAM</i>	
<b>30. Perioperatif Dönem, Yoğun Bakım ve Tütün</b> .....	362
<i>Zeynep Pınar ÖNEN, Akın KAYA</i>	
<b>31. Pasif İçicilik ve Prenatal-Çocukluk Dönemi Etkileri</b> .....	372
<i>Bülent KARADAĞ</i>	
<b>32. Pasif İçicilik ve Yetişkinlerdeki Etkileri</b> .....	379
<i>Gamze ÇAN</i>	
<b>BÖLÜM III: TÜTÜN BAĞIMLILIĞI VE TEDAVİSİ</b>	
<b>33. Nikotinin Farmakolojisi</b> .....	396
<i>Zeynep Ayfer AYTEMUR</i>	

---

<b>34. Nikotin Bağımlılığı ve Nikotin Bağımlılığının Klinik Değerlendirilmesi</b> .....	406
<i>Sibel ÖRSEL</i>	
<b>35. Nikotin Bağımlılığının Diğer Madde Kullanım Bozuklukları ile İlişkisi</b> .....	417
<i>Zehra ARIKAN</i>	
<b>36. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Sigara Bırakma Girişimleri ve Genel Pratisyenin Rolü</b> .....	424
<i>Özen AŞUT</i>	
<b>37. Sigara Bırakma Polikliniğinin Yapılanması</b> .....	439
<i>Tunçalp DEMİR</i>	
<b>38. Sigara Bırakma Süreci ve Bu Süreçteki Olguların Tanımı</b> .....	445
<i>Pınar PAZARLI</i>	
<b>39. Sigarayı Bırakmada 5A ve 5R Kavramları</b> .....	451
<i>Cengiz ÖZGE</i>	
<b>40. Farmakolojik Tedavi I – Nikotin Yerine Koyma Tedavileri</b> .....	460
<i>Tunçalp DEMİR</i>	
<b>41. Farmakolojik Tedavi II – Nikotin İçermeyen Farmakoterapi</b> .....	467
<i>Esra UZASLAN</i>	
<b>42. Farmakolojik Tedavi III – İkincil Seçenek İlaçlar ve Yeni Geliştirilen Preparatlar</b> .....	474
<i>Esra UZASLAN</i>	
<b>43. Sigara Bırakma Tedavisinde Davranışçı ve Bilişsel Yöntemler</b> .....	479
<i>Oğuz KILINÇ</i>	
<b>44. Zarar Azaltma</b> .....	485
<i>Funda ÖZTUNA</i>	
<b>45. Özel Durumlarda Sigara Bırakma Tedavisi</b> .....	497
<i>Leyla SAĞLAM</i>	
<b>46. Zor Olgular ve Tedavileri</b> .....	513
<i>Ash GÖREK DİLEKTAŞLI, Şule AKÇAY</i>	
<b>47. Nüks ve Nüks Tedavisi</b> .....	525
<i>Seyfettin GÜMÜŞ, Metin ÖZKAN</i>	
<b>48. Kanıtı Dayalı Tıp ve Sigarayı Bırakmada Kanıtı Dayalı Olmayan Tedavi Yöntemleri</b> .....	535
<i>Çağlar ÇUHADAROĞLU</i>	
<b>49. Hasta Hakları Bağlamında Sigara Bırakma Tedavisi</b> .....	544
<i>Tevfik ÖZLÜ</i>	
<b>50. Sigarayı Bırakmada Başvurulabilecek Yararlı Web Siteleri</b> .....	555
<i>Cengiz ÖZGE</i>	

# **Bölüm I.**

## **Tütün Kontrolü**



# DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE TÜTÜNÜN TARİHÇESİ, ÜRETİMİ, TİCARETİ VE TEMEL POLİTİKALARI

Mustafa SEYDİOĞULLARI

## DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE TÜTÜNÜN TARİHÇESİ

### Dünya'da Tütünün Tarihi

Tütünün orijin olarak Asyalı mı, Amerikalı mı olduğu tartışılmakla birlikte, bilinen ilk yolculuğunu Christopher Columbus ve arkadaşlarına ait gemilerle Amerika'dan Avrupa'ya doğru yapmıştır (1).

15 Ekim 1492 tarihinde San Salvador'da ilk defa tütünü ve tütün yapraklarının çubuklarla tütürüldüğünü, ağızda çiğnendiğini gören Columbus'un yerlilerin tütün içtikleri saz borusunun "tobacco" olan adını bitkiye verdiği kaydedilmektedir (2).

Kızılderililer, "petom" adını verdikleri tütünün kurutulmuş yapraklarını kutsal saydıkları uzun çubuklarla veya tütünü yine tütün yaprağına sararak ilkel bir puro biçiminde tütürerek tüketmişlerdir (3).

Maya ve Aztek papazları tarafından önceleri dini ritüellerde kullanılan tütün, daha sonra tedavi edici olarak yaralar üzerine konmuş, göğüs hastalıklarına karşı dumanı koklatılmış ve kokusu baş ağrıların tedavisinde kullanmıştır (4).

Mezopotamya ve Mısır'daki eski medeniyetlerde de "tütsü" olarak kullanıldığı bilinmektedir (1).

Orta Amerika'da yaşayan halklar arasında keyif verici olarak yaygınlaşan tütün, Amerika'ya yolu düşen gemicileri de müptelası yapmıştır. Gemicisi Rodrigo de Jerez, Amerika'dan İspanya'ya dönerken beraberinde getirdiği tütün yapraklarını içerken ağzından çıkan dumanlar yüzünden "büyü yapıyor" diye şikâyet edilmiş, Engizisyon tarafından "şeytana tapıyor" diye yargılanmıştır. 7 yıl hapis yatan Jerez'in ilk tiryaki olduğu kaydedilir (2, 3).

Tütün hakkındaki ilk bilgileri kaleme aldığı bilinen piskopos Romano Pane, 1518 yılında getirttiği tütün tohumlarını İspanya Kralı Şarlken'e sunmuştur (1).

1559 yılında Portekiz'de Fransız elçisi olan Jean Nicot'un, öksürük, astım, baş ağrısı, mide hastalıkları ve kadın hastalıklarına iyi geldiğinden bahsederek tütünü Fransız Kraliçesine sunmuş, bu sebepten tütüne "Kraliçe otu" ya da "Sefir otu" denmiştir (3).

Fransa'dan diğer Avrupa ülkelerine yayılan tütüne, Jean Nicot'a ithafen "nicotiana", 1828 yılında bulunan alkoloitine de "nicotin" ismi verilmiştir (1).

1565'te Sevilla'lı Profesör Nicolo Mondares tütünün, öksürük, astım, baş ağrısı, mide ağrısı ve kadınların dönemsel ağrılarına birebir olduğunu ilan etmiş ve kısa süre içinde Vatikan'ın bahçesinde bile yetiştirilmeye başlanmıştır (5).

16. yüzyılın sonunda, ata binmek, avlanmak ve kâğıt oynamanın yanı sıra, tütün içmek İngiltere'de bir meziyet, aristokratik bir ayrıcalık olarak kabul görmüştür.

Tütün tüketiminin giderek artış göstermesi üzerine İspanya, Portekiz, İngiltere ve Fransa; Amerika kıtasındaki sömürgelerinde tütün üretimi yaptırarak, tütün ticaretinden gelir sağlama yoluna gitmişlerdir. Hızla Akdeniz ve Kuzey Avrupa ülkelerinde yayılan tütünü, Macellan Filipin adalarına; Portekizliler, Hindistan ve Çin gibi Doğu ülkelerine götürmüşlerdir (1).

1596 yılında Japonya'ya ulaşan tütünün 1639 yılında kutsal içki çayın yanında ikram edilmesi neredeyse zorunluluk haline gelmiştir (4).

Özetle, önceleri dini törenlerde kullanılan tütün, sonraları süs ve şifa bitkisi olarak kullanılmış, keyif verici olarak yaygınlaşmasından sonra da tüketimi hızla artmıştır (1).

Keyif verici olarak tütüne verilen paranın fuzuli bir harcama olarak görülmesi ve sağlığa zararlı olduğunun ileri sürülmesi beraberinde yasaklamaları da getirmiştir.

1575 yılında İspanya ve Amerikan kiliselerinde tütün kullanımı yasaklanmıştır (5).

1603 yılında İngiltere'de Kral I. James dine aykırı olduğu ve insanların ruhlarını teslim aldığı ileri sürülerek tütünü yasaklamış, tütünü İngiltere'ye getirerek tüketimine ön ayak olan şair, yazar ve maceraperest Sir Walter Raleigh'i öldürtmüştür (6).

1628 yılında Papa VIII. Urban, tütün içenleri aforoz etmiştir (3).

1634 yılında Rusya'da Çar I. Aleksi, tütünün dinen caiz olmadığını ileri sürerek yasaklamış, tütün içenler yakalananlar ilk defasında burunları kesilmiş, tekrarı da ise öldürülmüştür (5).

1636 yılında Hollanda'da meydana gelen veba salgını sırasında hastalığa karşı etkili bir ilaç olduğu söylentisi üzerine tüketimi yaygınlaşmıştır.

İran'da 1587-1628 yılları arasında hükümdar olan Safevi Şah Abbas döneminde tütün şiddetle yasaklamış, tütün içenlerin üst dudakları, enfiye çekenlerin ise başları kesilmiştir (3).



Tütün kullanımı, getirilen her türlü yasaklamaya, hapis ve ölüm cezalarına rağmen ilginç çelişkileriyle birlikte devam etmiştir.

Tütünün ilk kullanım şekli, kurutulmuş yaprakların ufalanarak bir boru ucunda yakılması ve borunun öteki ucundan çıkan dumanın çekilmesi şeklinde olmuştur. Daha sonraları ilkel puro ve pipo tarzında tüketimi gerçekleştirilmiştir (1).

18. yüzyılda Orta ve Güney Amerika'da, kıyılmış tütünlerin yine bir tütün yaprağına "cigar" veya kâğıda "papelitos" sarılarak içilmesine başlanmıştır. Papelitos adı verilen sigaralar Brezilya'da çok rağbet görmüş, Avrupa'da sigara şeklinde tütün içme ilk defa İspanya'da, daha sonra da Fransa'da gerçekleşmiştir (1).

1844 yılında Fransa'da ilk sigaralar yapılmış ve aynı yıl İtalya'da yapılan kâğıt purolar büyük ilgi görmüştür (1).

1856 yılında yapılan Kırım Savaşı sırasında gazete kâğıdına sarılarak içilen tütünler Türk, İngiliz, Fransız ve yerli ordulara mensup askerler arasında büyük rağbet görmüştür. Savaş şartlarının tütün kullanımını artırması ve savaş sonrası ülkelerine dönen askerlerin bu alışkanlıklarını beraberinde götürerek oralarda devam ettirmesi sigara sanayinin temelini atılmasına vesile olmuştur (5).

1880 yılında Amerika'da James A. Bonsack, ilk sigara yapan makinenin patentini almış, üretimin makineleşmesiyle yeni bir sanayi kolu doğmuştur (7).

Üretimin sanayileşmesiyle maliyet düşmüş, güvenli kibritin icadıyla da sigara tüketimi bir anda patlamış ve tütünün sigara şeklinde tüketimi diğer tüketim şekillerine karşı üstünlük sağlamıştır.

Bundan sonraki süreçte devletler, tütün tüketiminden elde edilen gelirin yüksekliği nedeniyle tütün tarımını, ticaretini ve tüketimini teşvik etmişler, tütünden çeşitli vergiler almak için tekeller kurmaya başlamışlardır (1).

Bu arada, tüketimin artmasıyla birlikte hastalıklarda ve ölümlerde meydana gelen artışlar, bilim ve tıp dünyasını tütünün zararlarını daha çok araştırma yapmaya, yöneticileri de tütün tüketiminin kısıtlanması ve yasaklanması konusunda tedbirler almaya sevk etmiştir.

1914 yılında Birinci Dünya Savaşının başlamasıyla tütünü yasaklama hareketleri sekteye uğramış, cephede asker kumanyalarına tütün ilave edilmiş, şiddetle ihtiyaç duyulan tütünü temin etmek ve cepheye ulaştırmak gayreti ön plana çıkmış, savaşlı yılların sonunda tütün/sigara tüketimi daha da artmıştır (5).

İkinci Dünya Savaşı ile birlikte tütün ve sigara cephede en az silah ve mühimmat kadar aranır hale gelmiş, özellikle sigara tüketimi yaygınlaşmış, dünyada yetişkin nüfusun yaklaşık yüzde 60-80'i sigara içer hale gelmiştir (4).

20. yüzyılın ortalarında hastalıklara ve ölümlere neden olduğu bilimsel olarak kanıtlanan tütünün insanoğlu ile girdiği ölüm/kalım mücadelesi günümüzde tüm şiddetle sürmektedir.

### Türkiye'de Tütünün Tarihçesi

Tütünün ilk defa İngiliz, İtalyan, İspanyol gemici ve tacirleri vasıtasıyla İstanbul'a getirildiği çeşitli kaynaklarda ifade edilmektedir (1).

Peçevi Tarihi, 1600 yılı başlarında İstanbul'a ulaşan tütünün rutubetten ileri gelen bazı hastalıkları tedavi eder diye satıldığını, daha sonra halkın ve devlet adamlarının dahi tütüne müptela olduklarını yazmaktadır. Peçevi, İstanbul'da ilk kahvehanenin 1554 yılında Tahtakale'de açıldığını, kahvenin yanı sıra tütünle de tanışan ehli keyfin kısa zamanda ikisine birden müptela olduğunu anlatmaktadır. Şair Ayni, bu birlikteliği bir beytinde, "Tütün kahve iki dâne birâder / Cihâni müşterek zabtelemişler" şeklinde ifade etmiştir (5).

Osmanlı'da ilk tütün tarımının Makedonya, Yenice ve Kırcalı'de; Anadolu'da ise Ege Bölgesi'nde Ayasuluk tepelerinde (İzmir - Selçuk ilçesi) yapıldığı kaydedilmektedir (3).

Tütün kullanımının artması üzerine diğer ülkelerde olduğu gibi, Osmanlı'da da lehte ve aleyhte fikirler ortaya çıkmış, özellikle dini açıdan tartışmalar yapılmıştır.

1634 yılında IV. Murat, Cibali'de çıkan yangını bahane ederek kahvehaneleri yıktırması ve tütün yasağı getirmiştir. Yasaklanma sebebi olarak yangınlar veya dinî tartışmalar gösterilse de, hem Avrupa'da hem de Osmanlı'da kahve tüketiminin artmasıyla ortaya çıkan kahvehanelerin, yönetimlerin ve yöneticilerin eleştirildiği merkezler hâline gelmesinin asıl sebep olduğu ifade edilmektedir (5).

IV. Murat'ın ölümünden (1640) sonra tekrar serbestleşmeye başlayan tütün kullanımını, tütün tiryakisi Şeyhülislam Bahaî Efendi'nin yayınladığı fetva sonucu IV. Mehmet tarafından 1646 yılında serbest bırakılmıştır (8).

1678'de tütün ithalatından gümrük vergisi, 1686 yılında ise gümrük vergisinin yanı sıra tütün satışından da vergi alınmaya başlanmış, bu arada vergiler sürekli artırılmıştır (1).

1826 yılında II. Mahmut'un kurduğu yeni asker ocağının masraflarını karşılamak; 1856 yılında Kırım Savaşı nedeniyle hazinenin yükünü azaltmak için alınan vergiler yükseltilmiştir (1,5).

1861 yılında tütün ithalatı yasaklanmış, 1862 yılında tütünün inhisar (tekel) şeklinde idaresi ilk defa çıkarılan bir nizamname ile kabul edilmiştir (1).

1874 yılında sigara ve paket tütün üretimi yapan fabrikalar kurulmuş, tütün satış fiyatları kayıt altına alınarak bandrol usulü uygulanmaya başlanmıştır (1).

1881 yılında, Osmanlı Bankası ve Galata Bankerleri tarafından finanse edilen "Rüsum-ı Sitte İdaresi" tarafından 10 yıllığına elde edilen tütün tekelini işletme hakkı, "Muharrem Kararnamesi" ile Osmanlı dış borçlarının tahsil edilmesi amacıyla "Duyûn-ı Umûmiye İdaresi"ne bırakılmıştır (7,8).

1883 yılında yapılan bir şartname ile tütün inhisarlarının işletilmesi hakkı 30 sene süreyle “Memaliki Osmaniye Duhanları Müsterekil Menfaa Reji Şirketi” adlı Fransız anonim şirketine verilmiş, bu süre 1914 yılından geçerli olmak üzere 15 yıl daha uzatılmıştır (7-8).

Osmanlının borçlarına karşılık 1884 yılından itibaren yaklaşık 40 yılı aşkın süreyle tütün inhisarını işleten Reji İdaresi döneminde, tütün üreticileri ile şirket arasında birçok sıkıntı oluşmuş, Rejinin Anadolu gençlerinden oluşturduğu 7.000 kişilik “Kolcu” teşkilatı tütün kaçakçılığını önlemek adına halka türlü eziyetlerde bulunmuş, girilen silahlı çatışmalarda onbinlerce insan hayatını kaybetmiştir. Dönemin çokuluslu tütün şirketi Reji, Anadolu insanını birbirine kırdırılmıştır (7-8).

1923 yılının 17 Şubat ile 4 Mart tarihleri arasında gerçekleştirilen İzmir İktisat Kongresinde, çiftçi ve tüccar gruplarının, “Reji idare ve usulünün mutlak ilgası”, “İnhisar sisteminin kaldırılması” şeklinde ittifakla aldığı kararlar, Cumhuriyet’in ilanı ile birlikte tütün üretimi ve ticareti üzerindeki bazı ayrıcalıkların Reji Şirketinden Türkiye Cumhuriyeti Devleti’ne geçmesi iradesinin temelini oluşturmuştur (9).

Sonuçta, Mustafa Kemal Atatürk ve arkadaşları, Reji Şirketinin tüm hak ve alacaklarını ödeyerek 1 Mart 1925 tarihinden itibaren İnhisarlar İdaresini devlet inhisarı şekline dönüştürerek millileştirmişlerdir (10).

## TÜTÜN VE TÜTÜN MAMULÜ (ÜRÜNÜ) NEDİR?

### Tütün Nedir?

Tütün patlıcangiller (solanaceae) familyasından genellikle bir yıllık, bazı türler itibariyle çok yıllık bitkidir. Bitki sistematğinde solanaceae familyasının “nicotiana”



**Resim 1.** Tarlada tütün bitkisi

cinsi içerisinde yer alır. Nicotiana cinsine dâhil yaklaşık 65 tür vardır. Bu türlerden sadece “Nicotiana tabacum” ve “Nicotiana rustica”, sigara, puro, pipo vb. tütün mamullerinin yapımında kullanılır. Dünyada üretilen tütünün yüzde 90’ı Nicotiana tabacum türüne dâhil Virginia, Burley ve Şark (Oriental) tipi tütünlerdir (11).

Genellikle tek yıllık bir bitki olan tütünün tarla dönemi, iklim şartlarına bağlı olarak 80-120 gündür. Farklı iklim ve toprak tiplerine adapte olmuş birçok “menşe/çeşit” bulunmaktadır (11).



**Resim 2.** Kurutulmuş tütün yaprakları

Tütün yaprağı, ticari açıdan bitkinin en önemli ve yararlanılan kısmıdır. Yaprakların kimyasal yapısı, biçim ve büyüklüğü; menşe ve yaprağın bitki üzerindeki konumunu ifade eden “el” itibarıyla farklılık arzeder. Genelde bitkinin çiçek açması, yeşil yaprağın sarıya doğru dönüşümü teknik olgunluğun (vitalite) başladığının belirtisidir. Teknik olgunluk, hasat (kırım) zamanının göstergesidir. Hasat alt ellerden başlanarak yukarıya doğru yapılır. Bazı tütün

çeşitlerinin hasadı, gövdenin kök kısmına yakın bir yerden kesilmesiyle yapılmaktadır (11,12).

Tütünde esas olan yaprağın kimyasal ve fiziki özellikleridir. Yaprtağın kimyasal yapısında bulunan nikotin, total azot ve indirgen maddeler tütün mamullerinin üretiminde önem taşımaktadır. Yaprtağın fiziki özellikleri deyince büyüklüğü, biçimi, dokusunun kalınlığı-inceliğı, su tutma kabiliyeti (higroskopisite), sos ve koku alma özelliğı ile yanma özelliğı anlaşılmaktadır (11,12).

Tütünü diğerk bitkilerden ayıran en önemli özelliğı, yapraklarında bulunan organik azotlu bir madde olan nikotindir. Kökte sentezlenen nikotin yapraklarda birikir. Nikotin, keyif verici ve alışkanlık yapıcı güçlü bir alkaloidtir (11,12).

Tütün yaprağının kimyası, çeşite, yetiştiğı iklim ve toprak yapısına, uygulanan teknik işlemlere ve kurutulmaları sırasında uygulanan yöntemlere göre değışiklik gösterir (11,12).

Tütünler, kurutma yöntemlerine göre “Flue cured” (ısı ile kurutulmuş), “Air cured” (havada kurutulmuş), “Sun cured” (güneşte kurutulmuş), “Fire cured” (ateşte kurutulmuş) ve Tasnif Dışı Tütünler (diğerkleri) olmak üzere 5 ana gruba ayrılır. Virginia tipi tütünler “Flue cured”; Burley ve Maryland tipleri ile purluk tütünler “Air cured”; Şark (Oriental) ya da yarı Şark tipi tütünler “Sun cured”; Black-Fat, Hasankeyf ve Tömbeki tütünleri de diğerkleri şeklinde tasnif edilir (13).

### **Tütün Mamulü (Ürünü) Nedir?**

Genetik olarak değıştirilsin ya da değıştirilmesin tütün yaprağının tamamen veya kısmen hammadde olarak kullanılması ile yapılan içme, burna çekme, emme ya da çiğneme amaçlı tüm ürünler “tütün mamulü” veya “tütün ürünü”; tütün mamullerinin/ürünlerinin imalatı/üretimi ise genel olarak “tütün fabrikasyonu” olarak adlandırılmaktadır (14,15).

Tütün, tarımsal üretim döneminden sonra “işlenmemiş/gayrimamul” halinden işleme ve fabrikasyon gibi teknik aşamalardan geçerek “işlenmiş tütün/yarımamul” ve “ürün/mamul” haline dönüşen bir endüstri bitkisidir (14).

Tüketimi en yaygın tütün mamulü sigara, sarmalık kıyılmış tütün mamulü, pipo, puro, nargilelik tütün mamulü, enfiye ve çiğnemelik tütündür.

Tütün mamulleri, günümüzde çeşitli teknolojik işlemlere tabi tutulduktan sonra farklı ambalajlarda tütürülmeye veya kullanıma hazır hale getirilerek piyasaya sunulmaktadır.

### **Sigara**

Sigara, kıyılmış tütünün ince bir kâğıda sarılmak suretiyle hazırlandığı, genellikle silindir biçiminde bir tarafı filtreli ya da filtresiz tütün ürünüdür. Dünyada üretilen sigaralar, genellikle kullanılan tütün tiplerine ve uygulanan fabrikasyon yöntemlerine göre Virginia (İngiliz), Amerikan blend, Şark, Dark (Fransız) ve Kretek olmak üzere 5 tipe ayrılır (14).

### **Sarmalık Kıyılmış Tütün Mamulü**

Tütün yaprağının tamamen veya kısmen hammadde olarak kullanılması ile kıyılarak hazırlanan tütünün yanı sıra, makaron ya da sigara kağıdını da içeren ambalaj içinde piyasaya arz edilen içme amaçlı ürünler “sarmalık kıyılmış tütün mamulü” olarak adlandırılmaktadır. Burada, “makaron”, sarmalık kıyılmış tütün mamulünde kullanılan boş filtreli sigara tüpünü; “yaprak sigara kâğıdı” ise, sarmalık kıyılmış tütün mamulünde kullanılan yaprak halindeki sigara kâğıdını ifade etmektedir (15).

### **Pipo**

“Pipo”, ucunda yakılacak tütünün yerleştirileceği lüle denilen bir bölümü olan, lüle taşından, kiraz ya da gül ağacından yapılan kısa, çubuk biçimindeki tütün içme aracıdır.

### **Puro ve Sigarillo**

“Puro”, parçalanmış veya yaprak halindeki puroluk ve kısmen sigaralık tütünlerin elde veya makineyle sarılması ile elde edilen 3 gram veya 3 gramın üzerinde ağırlığa sahip tütün mamulünü ifade etmektedir. 3 gramın altında ağırlığa sahip tütün mamulü ise “sigarillo” olarak tanımlanmaktadır (16). Teknik olarak genelde 3 kısımdan oluşan, el ve makineli üretimi yapılan purolar; boy ve şekillerine göre de değişik isimler almaktadır.

### **Nargilelik Tütün Mamulü**

Lüle, ser, şişe ve marpuç olmak üzere dört ana parçadan oluşan “nargile” denilen aletle tüketilen, genellikle “tömbeki” tütünü veya bu tütüne ilave edilmiş aroma ve katkı maddelerinden oluşur. “Natürel nargilelik tütün mamulü”, üretiminde genellikle tömbeki tütününün kullanıldığı klasik ürünü; “Aromalı nargilelik tütün mamulü” ise üretiminde yüzde 20-30 tütün, yüzde 70-80 oranında aromatik maddelerle diğer kimyasalların katıldığı ürünleri ifade etmektedir (5).

### Enfiye

“Enfiye”, yüksek nikotinli ve toz haline getirilmiş tütünlerin bergamut, karanfil, tarçın ve karbonat gibi maddelerle karıştırılması sonucunda elde edilen ve burna çekilmek suretiyle kullanılan tütün mamulüdür (14).

### Çiğnemelik Tütün ve Ağızdan Kullanım İçin Tütün

“Burley”, “Virginia” ve kısmen Hasankef tipi tütünlerin soslanarak kalınca kıyılması ve kıyılan tütünlerin preslenmesi yöntemi ile elde edilen tütün mamulü olup daha çok denizci ve madencilerin kullandığı bir üründür. Son zamanlarda kapalı alanlarda tütürülerek tüketimin yasaklanmasıyla birlikte ilgi görmeye başlamıştır (14). “Ağızdan kullanım için tütün”, içmek ya da çiğnemek amaçlı olanların dışında, tamamen veya kısmen tütünden mamul, toz ya da parçacık halinde ya da bunların herhangi bir bileşimi şeklinde, özellikle tek kullanımlık torba ya da gözenekli torba veya bir gıda ürününü andırır şekilde piyasaya arz edilen ağızdan kullanıma yönelik tütün mamulleridir. Türkiye’de Kahramanmaraş ve Gaziantep çevresinde tüketimi yaygın olan “Maraş otu” veya “Ağızotu” nun piyasaya arzı, AB müktesebat uyumu kapsamında 2008 yılı sonu itibarıyla yasaklanmıştır (15).

### DÜNYA'DA TÜTÜN VE TÜTÜN MAMULLERİ ÜRETİMİ, TİCARETİ VE TEMEL POLİTİKALAR

Dünya’da 2006, 2007 ve 2008 yıllarında üretilen tütünlerin 3 yıllık ortalaması 5.565 milyon kg’dır. Söz konusu ortalama toplam üretimin yüzde 72’si “Flue cured”, yüzde 12’si “Burley”, yüzde 8’i “Sun cured”, yüzde 2,5’u “Dark air-cured” ve yüzde 0,5’i “Dark fired” ve yüzde 5’i de diğer grup tütünlerden oluşmaktadır. Çin, toplam dünya tütün üretiminin üçte birinden fazlasını, “Flue cured” tipi tütünlerin ise yarısını üretmektedir. Çin’den sonra Brezilya, Hindistan, ABD, AB (25) ve Arjantin tütün üretiminde ilk sıralarda yer alan ülkelerdir (17,18).

Dünya tütün mamulleri üretiminin 2008 yılı itibarıyla yaklaşık 6 trilyon adet olup, bu üretimin üçte biri Çin’dedir. Çin ile birlikte ABD, Rusya, Endonezya ve Japonya tütün mamulleri üretiminde ilk 5 ülke konumundadır.

Dünya’da bütün ülkelerde tütün endüstrileri yasal veya yasal olmayan tekellerin elindedir. Yasal olmayan tekeller dünyadaki sayısı 5-6’yı geçmeyen çokuluslu şirketlerdir (19).

2008 yılı itibari ile en büyük 4 sigara şirketi (Çin tütün monopolü hariç) dünya sigara üretiminin yüzde 45’ini gerçekleştirmektedir. Çin monopolü ise tek başına yüzde 35’lik paya sahiptir. Pazar payları itibarıyla PM, BAT, JTI ve IMPERIAL şeklinde sıralanan bu ilk 4 şirketi, 10 yıl içerisinde 17 ayrı sigara şirketini bünyelerine alarak sürekli büyümüşlerdir. Tüm kıtalarda gerçekleşen birleşme ve devralmalar giderek daha tekeli piyasaların oluşmasına neden olmuştur (20).

Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketimi sürekli olarak artarken, gelişmiş ülkelerde dikkat çekici bir şekilde gerilemektedir. Örneğin, ABD'de 1976-1980 arasında yıllık ortalama 620 milyar adetle en yüksek düzeyine çıkan sigara tüketimi, sonraki yıllarda sürekli gerileyerek 1995'de 487 milyar âdete, 2005 yılında ise 378 milyar âdete inmiştir (19,21).

1998 yılında ABD'de çeşitli eyaletlerin sigara şirketlerine karşı açtıkları milyar dolarlık tazminat davaları, yüksek vergilendirme ve pazarlama kısıtlamaları ABD'de sigara satışlarını yüzde 20'nin üzerinde azaltmıştır. Amerikan Akciğer Birliği verilerine göre, 1965'te Amerikalıların yüzde 42,4'ü sigara içerken, bu oranın 2005 yılında yüzde 20,9'a gerilediği kaydedilmektedir (21,22).

Sebepleri bilinen bu tüketim gerilemesinin aksine, ABD'nin sigara üretimi aynı dönemlerde şaşırtıcı bir tempo ile artmıştır. 1951-1955 yıllarında hemen hemen iç tüketime eşit olan sigara üretiminin (418 milyar adet) 1996 yılında 754 milyar adede çıktığı, 2006 yılında ise 483 milyar adede indiği görülmektedir (18,19).

Tütün endüstrisi, kendi iç pazarında kaybettiği gelirini ilk zamanlar sigara ihracatıyla karşılama yoluna gitmiştir. Örneğin, ABD'de 1951-1955 yıllarında 17 milyar adet dolayında olan yıllık sigara ihracatı, 1995 yılında yaklaşık 15 kat arttırarak 240 milyar adede yükselmiştir (19).

Bu da yeterli olmayınca özellikle gelişmekte olan ülkelerin milli tekellerini ele geçirmeyi planlamışlar, sonuçta küreselleşme rüzgârını da arkalarına alarak başarılı olmuşlardır. Bu arada hedef ülkelerde, çeşitli yöntemlerle kaçakçılığı teşvik etmişler, soslu sigaralarla tüketicilerin damak zevkinin değiştirilmesini sağlamışlar, yöneticileri ayartmışlar, iç hukuka ilişkin düzenlemelerde etkili olmuşlardır.

21. yüzyıl başlarında dünya tütün sektöründe çokuluslu sigara şirketlerinin şekillendirdiği büyük bir değişim yaşanmaktadır. 2000'li yılların başından itibaren dünyanın önde gelen tütün ihracatçısı ülkeler, neredeyse eş zamanlı olarak sözleşmeli üretim sistemine geçmişlerdir. ABD'de 1999, Türkiye ve Malavi'de 2002, Zimbabve'de ise 2003 yılında tütünde sözleşmeli üretim uygulaması başlamıştır. Dünya yaprak tütün ticaretinde belirleyici konumda olan bu ülkelerden Türkiye dışındaki diğer üç ülkenin ortak özelliği üretici tütünleri pazarlamasının açık artırma merkezlerinde yapılmasıdır (20).

Sözleşmeli üretim sistemi, bu ülkelerin kendi iç politika dinamiklerinin bir sonucu olarak gündeme gelmemiştir. Bu durumu, Dünya sigara piyasasında lider konumda bulunan şirketin, 1999 yılında açık artırma dışında doğrudan sözleşme ile tütün satın alacağını açıklaması sonrası yaşanan gelişmelerle izah etmek doğru bir yaklaşım olacaktır. Ülkelerin iç politika uygulamalarının çokuluslu sigara şirketlerince nasıl yönlendirildiğinin ispatı niteliğinde olan bu durum, günümüzde küreselleşme kavramı ile çokuluslu şirketlerin ulaştığı gücü göstermesi açısından hayli önem taşımaktadır (20).

Diğer yandan çokuluslu sigara şirketlerinin tütün tedarikçisi konumundaki çokuluslu yaprak tütün firmaları da, birleşmeler ve satın almalar suretiyle giderek kartelleşmektedirler. Bu durum da ülkelerde yerli sermaye sahipleri tarafından kurulmuş yaprak tütün firmalarının piyasadan silinmesine yol açmaktadır (20).

Sonuç olarak, gelişmekte olan ülkelerde milli tekellerin yerini çokuluslu tekeller almıştır. Bir başka deyişle, dünya tütün piyasaları büyük ölçüde yasal olmayan tekellerin elindedir. Bu tekeller, kurallarını belirledikleri piyasa oyunlarını iyi bilmekte ve iyi oynamaktadırlar.

## **TÜRKİYE'DE TÜTÜNCÜLÜK SEKTÖRÜNDE TEMEL DÜZENLEMELER**

### **1925-2001 Yılları Arası Dönem:**

Türkiye'de tütüne ilişkin düzenlemeler, 1925'teki millileştirme sonrasında zaman içinde değişen şartlar dikkate alınarak ülke ve toplum çıkarları temelinde yapılmış ve yürütülmüştür.

Cumhuriyetin ilk yıllarında ülke tütüncülüğünün geliştirilmesi açısından önemli atılım ve yatırımlar yapılmıştır. Bu dönemde yapılan tütünde çeşit ıslahı, hastalık ve zararlılarıyla mücadele, ekici ve uzman kişilerin eğitimi, kurumsallaşma, üretim ve ihracatta miktar ve kalitenin yükseltilmesi çalışmaları Türk tütüncülüğünün gelişmesine ciddi katkılar sağlamıştır (23).

1938 yılında "3437 sayılı Tütün ve Tütün İnhisarı Kanunu", 1969 yılında "1177 sayılı Tütün ve Tütün Tekeli Kanunu" yürürlüğe konmuştur. Tütün Tarım Satış Kooperatifleri Bölge Birlikleri ve Genel Birliği Kanunu da bu yıllarda çıkarılmıştır.

1926'dan 1970'li yıllara kadar olan dönemde, tütün işleriyle ilgili karar ve uygulamalar, ülkenin üretim, ihracat, iç tüketim dengeleri ile dünya piyasaları dikkate alınarak yürütülmeye çalışılmıştır.

1940 yılından itibaren tütün üretimi destekleme kapsamına alınmış, ekici tütünlerinin desteklenmesi için kaldırılan Milli Koruma Kanununun yerine 1961 yılında "196 sayılı Ekici Tütünleri Satış Piyasalarının Desteklenmesine Dair Kanun" çıkarılmıştır.

1970'li yılların ortasından itibaren tütün alımlarındaki populist yaklaşımlar ile tütünün diğer tarım ürünlerine göre dekar başına sağladığı gelirin yüksekliği, üretimin özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde hızla artmasına neden olmuştur. Ülke tütün üretimi ilk defa 1976 yılında 300.000 tonun üzerine çıkmış, plansız üretim iç tüketim ve ihracat açısından ihtiyaç duyulmayan tütünlerin stoklarını yükseltmiştir (24).

Bu dönemde, artan tütün üretimi ve stoklarının yanı sıra politikacıların çiftliği haline gelen TEKEL'in durumu dikkat çekicidir. TEKEL, bir yandan destekleme görevi gereği ülke genelinde üretilen ne kadar tütün varsa son yapıya kadar al-



ması; diğer taraftan da kötü yönetimine ve üretim tesislerinin eskiyen teknolojisine rağmen tütün mamulleri üretmek ve satmak suretiyle kar etmesi gereken bir iktisadi devlet teşekkülüdür.

O yıllarda Türkiye, tütün kontrolünden habersiz, yıllık nüfus artış hızı yüzde 2-2,5 olan ve genç nüfusa sahip bir ülkedir.

Tütüncülüğün, bir anlamda TEKEL'in plansız ve çelişkili yapısı, 1980'li yıllarda peşpeşe alınan bazı kararlar ve bunların uygulama sonuçları ile büsbütün bozulmuştur (25).

Söz konusu politik kararları ve uygulamaları hatırlayacak olursak;

1984 yılında kaçak sigara ile oluşan rantın devlet gelirleri içine alınması amacıyla TEKEL'e yabancı sigara ithalatı izni verildi.

1986 yılında 3291 sayılı Kanun ile tütünde devlet tekeli kaldırılırken, yine aynı yıl alınan 10911 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı ile tütün mamullerinin üretimi, dağıtımı ve pazarlanması belli şartlarla serbest bırakıldı.

1988 yılında TEKEL ortaklığı ile sigara üretmek için ilk yabancı şirket BEST A.Ş. kuruldu ve buna bağlı olarak yaprak tütün ithalatına izin verildi.

1989 yılından itibaren TEKEL Tokat Sigara Fabrikası'nda ilk yerli Amerikan blend TEKEL 2000 sigarası üretilerek piyasaya sunuldu.

1991 yılının 2 Mayıs'ında 1755 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı ile yerli ve yabancı tüzel kişilere TEKEL ortaklığı olmaksızın tütün ve tütün mamulleri ithalat ve üretim izni verildi.

2 Mart 1992 tarihinde Ankara'da toplanan 10. Milli Tütün Komitesine iki bildiri sunan Tütün Eksperleri Derneği, ülke tütüncülüğüne ilişkin temel tercih ve politikalarındaki yanlışlıkları işaret etmesine rağmen tütün sektöründeki gelişmeler "birilerinin" planlandığı şekilde tecelli etmiştir (26).

PM şirketi, 1992 yılında Sabancı Holding ortaklığı (%25) ile İzmir-Torbalı'da PHILSA'yı kurmuş ve üretime başlamıştır. Yine aynı yıl, R.J.Reynolds Şirketi (2000 yılında JTI tarafından satın alındı) İzmir-Torbalı'da kurduğu sigara fabrikasında üretime geçmiştir.

İhtiyaç fazlası tütün üretiminin yol açtığı kaynak israfının önlenmesi amacıyla 1994 yılından itibaren 3 yıl süreyle tütün üretimine ilk defa kontenjan (kota) uygulamasına geçilse de alınan kararlar, disiplinli bir şekilde uygulanamamıştır. Nitekim, 1997 yılına gelindiğinde seçim atmosferinin etkisi altında kalan iktidar ve muhalefet partileri, kota uygulamasına son verilmesini sağlamışlardır (27).

Bu arada, 2001 yılında çıkarılan bir kanunla, 1986 yılında ülke tütüncülüğünü geliştirmek amacıyla ithal edilen tütün ve sigara bedellerinden yapılan kesintiler-

le oluşturulmuş “Tütün Fonu” amacına uygun kullanılmadan Hazine’ye aktarılmıştır (27).

2001 yılında piyasa şartlarında ve kamuoyu nezdinde itibar kaybeden/kaybettirilen TEKEL’in sigara birimi, IMF ve Dünya Bankasını talepleri doğrultusunda, Özelleştirme Yüksek Kurulunun 05/02/2001 tarihli ve 2001/06 sayılı Kararı ile özelleştirme kapsam ve programına alınmıştır (28).

IMF’ye sunulan 3 Mayıs 2001 tarihli Niyet Mektubu’nda, “tütün sektörünü serbestleştirmeyi, tütün için destekleme alımlarını giderek kaldırmayı ve TEKEL’in varlıklarının satışına olanak sağlayacak olan Tütün Yasasının Mayıs ayı içinde TBMM’de kabul edilmesinin beklendiği” belirtilmiştir (28,29).

Bu süreçte, Türk tütüncülüğünü geliştirmek amacıyla oluşturulmuş ancak amacı dışında kullanılmış “Tütün Fonu” Genel Bütçe’ye dâhil edilmiş, planlı üretimden vazgeçildiği için TEKEL’in depoları tekrar dolmuş, TEKEL’in kaybettiği pazar payını üleşen PHILSA ve RJR (JTI) gibi çokuluslu şirketlere yenileri eklenmiştir.

Bu arada, TEKEL’in özelleştirilmesini amaçlayan 4685 sayılı Kanun, 20 Haziran 2001 tarihinde TBMM’de kabul edilmiştir. Söz konusu Kanun, Cumhurbaşkanı Ahmet Necdet Sezer tarafından veto edilerek 6 Temmuz 2001 tarihinde TBMM Başkanlığına iade edilmiştir.

10. Cumhurbaşkanı Ahmet Necdet Sezer’in 6 sayfalık veto gerekçesi, tütün piyasalarının bugün içine düştüğü/düşürüldüğü durumu daha o günlerde öngörmüş ancak sonuç değişmemiştir.

### **2002-2009 Yılları Arası Dönem:**

TEKEL’den sorumlu Devlet Bakanı Yüksel Yalova’nın istifasına yol açan vetolu 4685 sayılı Kanun metni, 2001 yılında yaşanan ekonomik krizin aşılması için Devlet Bakanlığı’na atanan Kemal Derviş tarafından açıklanan “Yeni Ekonomik Program” kapsamında, virgülüne dahi dokunulmadan 15 günde çıkarılması gereken 15 kanun arasında yer almıştır. Bu süreçte, sektör bileşenlerinin ve ilgili kesimlerin yaptığı eleştiri ve öneriler dikkate alınmamış ve 4733 sayılı Kanun 2002 yılının ilk günlerinde TBMM’de büyük tartışmalar sonucunda kabul edilmiştir (29).

Kamuoyu tarafından “Tütün Yasası” olarak bilinen 4733 sayılı “Tütün, Tütün Mamulleri, Tuz ve Alkol İşletmeleri Genel Müdürlüğü’nün Yeniden Yapılandırılması ile Tütün ve Tütün Mamullerinin Üretimine, İç ve Dış Alım ve Satımına, 4046 Sayılı Kanunda ve 233 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun”, ülke tütüncülüğü açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur.

TEKEL’in özelleştirilmesi sonrası süreci ve yapıyı düzenlemeyi amaçlayan bu Kanunla;

196 ve 1177 sayılı Kanunlar yürürlükten kaldırılmıştır.

2002 ürün yılı ve müteakip yıllar tütünde destekleme alımı kaldırılmış, üretici tütünlerinin alım satımında yazılı sözleşme esası getirilmiştir.

“Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurumu” (TAPDK) kurulmuştur.

Nitekim, 2003 yılında TEKEL'in sigara bölümünün özelleştirilmesi için ihaleye çıkmış, JTI firması tarafından verilen 1,15 milyar ABD Dolarlık teklif yetersiz bulunarak ihale iptal edilmiştir. 2005 yılında yapılan ikinci ihalede ise hiçbir firma teklif vermemiştir.

Sonuçta, 1,72 milyar ABD Doları karşılığında British American Tobacco Tütün Mamulleri Sanayii ve Ticaret AŞ'ye (BAT) satılan TEKEL'in sigara biriminin satışına ilişkin satış sözleşmesi 24.06.2008 tarihinde imzalanarak devir ve teslim işlemleri tamamlanmıştır. Aynı şekilde, 2008 yılında özelleştirilen TEKEL'in pipo, kıyılmış tütün ve nargile tütün mamulü markaları ile bu markaların üretimine ilişkin varlıkların satış sözleşmesi 08.10.2008 tarihinde imzalanmıştır.

Bu arada, Tütün, Tütün Mamulleri, Tuz ve Alkol İşletmeleri AŞ Genel Müdürlüğü'nün “TEKEL” olarak bilinen kısa adı ve logosunun BAT ile yapılan “Marka Kullanım Hakkı Sözleşmesi” uyarınca, 24 Aralık 2008 tarihinden itibaren ürün/mal/tabela üzerinde kullanılmayacağı yerine “tta” logosunun kullanılacağı açıklanmıştır.

Anadolu insanının ve kırsal kesimin istihdamına ve zenginleşmesine katkıda bulunan, tütün üreticilerinin sigortası ve Devletin en önemli gelir kaynaklarından biri olan TEKEL'in ortadan kaldırılmasının olumsuz sonuçları, toplum sağlığı konusu da dâhil olmak üzere önümüzdeki yıllarda daha ağır olarak hissedilecektir.

Dönemin diğer düzenleme ve gelişmelerini hatırlayacak olursak;

2004 yılında EUROPEAN şirketi Mersin'de, 2005 yılında IMPERIAL şirketi Manisa'da, 2006 yılında GALLAHER şirketi İzmir'de, 2008 yılında KT&G şirketi İzmir'de sigara fabrikaları kurarak TEKEL pastasından pay almak için piyasaya dâhil olmuşlardır.

2006 yılında 2006/29 sayılı Başbakanlık Genelgesi Eki'nde yayımlanan Ulusal Tütün Kontrol Programının Tütün Üretimi ve Alternatif Politikalar” başlıklı bölümünde yer alan “2012 yılına kadar, tütün üretiminden vazgeçen veya vazgeçirilen üreticilerle, sektörden uzaklaşmak durumunda kalan tütün işçilerinin alternatif ürünlere ve ekonomik faaliyetlere geçişlerini tamamlama, sürdürülebilir alternatif geçim yollarının geliştirilmesini sağlamak” hedefi konusunda ilgililerce ciddi bir çalışma yapılmadığı gözlemlenmektedir.

2008 yılında 4733 sayılı Kanun'da önemli değişiklikler yapılmış, “Cezai hükümler” başlıklı 8. maddesi yeniden düzenlenmiş, Kanunun adı “Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumu Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun”, Kurumun adı ise “Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumu” olarak değiştirilmiştir.

2007 yılından başlayarak toplam 7 yıllık süreyi kapsayan IX. Kalkınma Planında, arz fazlası olan tütünde alternatif ürünlere geçiş sağlanarak üretimin taleple uyumlu hale getirilmesine, piyasaların rekabetçi bir yapıya dönüştürülmesi ve piyasaların bu bağlamda düzenlenmesine yönelik düzenlemelerin yapıldığı ve hayata geçirildiği ifade edilerek plan dönemi sonuna gelindiğinde özelleştirme işlemleri sonucunda kamunun tütün ürünlerinin işlenmesiyle ilgili alandan tamamen çekilmesinin hedeflendiği belirtilmiştir.

2008 yılının son günü 27097 sayılı 5. mükerrer Resmi Gazete'de yayımlanan "Avrupa Birliği Müktesebatının Üstlenilmesine İlişkin Türkiye Ulusal Programı"nda, ithal tütün ve ithal sigaralara ilişkin ayırıcı vergilendirmenin önemli ölçüde azaltılmasına yönelik uygulanabilir adımların atılacağı; devletin özelleştirme vizyonu çerçevesinde önümüzdeki dönemde tütün ürünlerinin işlenmesi alanından tamamen çekilmesinin hedeflendiği belirtilmiştir.

Avrupa Komisyonunun 14 Ekim 2009 tarihinde açıkladığı Türkiye 2009 İlerleme Raporu'nda, "... *Tütün Fonu ayırıcı bir uygulamadır. Sadece ithal edilen tütün ve sigaraya, yerli ürünlere uygulanmayan özel bir vergi uygulanmaktadır. İthal tütün üzerindeki ayırıcı vergilendirmenin aşamalı olarak tamamen kaldırılmasına yönelik açık hedefler ortaya koyan bir eylem planınının 18 Mayıs 2009 tarihinde kabul edilmesi ile birlikte, özel tüketim vergileri konusunda bazı ilerlemeler kaydedilmiştir...*" ifadeleri yer almıştır.

## **TÜRKİYE'DE TÜTÜN VE TÜTÜN MAMULLERİ ÜRETİMİ VE TİCARETİ**

### **Tütün Üretimi ve Ticareti**

Türkiye'nin bütün iklim bölgeleri, 18. yüzyıldan itibaren geleneksel bir tarım kolu haline gelen tütün üretimi için uygun özellikleri taşımaktadır. Türkiye'de üretilen tütünlerin yüzde 98'i "Sun cured" diye tasnif edilen Şark ve yarı Şark tipi tütünlerdir. Az miktarda "Flue cured" (Virginia), "Light-air cured" (Burley), Hasankeyf ve Tömbeki tütünü üretimi bulunmaktadır (30).

Türkiye'de tütün üreticileriyle üretim sözleşmesi yapabilmek, üreticiden alınan tütünleri işleyerek iç ve dış ticaretini gerçekleştirmek için gerçek ve tüzel kişilerin 4733 sayılı Kanun gereği Tütün Ticareti Yetki Belgesi (TTYB) sahibi olması gerekmektedir. 2008 yılı sonu itibarıyla TTYB sahibi 50 firma bulunmaktadır.

TTYB sahibi alıcılar (firmalar) tarafından üreticilerden satın alınan "işlenmemiş tütünler", tütün işleme tesislerinde belirli kriterlerle çeşitli işlemlerden geçirilip yeniden tasnife tabi tutulup yeniden ambalajlanırlar, yani işlenirler. Türkiye'de, tütünlerin ihraç edilebilmesi için işlenmiş olması şartı aranmaktadır.

Türkiye'de aile işletmeciliği şeklinde yapılan tütün üretimi, yaklaşık 800.000 kişinin geçimine katkı sağlamaktadır. Ayrıca, bakım ve işleme işlerinde yaklaşık 15.000 kişi çalışmaktadır.

Ürün Yılı	Üretici Sayısı (Kişi)	Tütün Üretimi (Ton)	Alım Bedeli (YTL)
2002	405.882	159.521	537.278.603
2003	318.504	112.158	466.479.733
2004	282.274	133.913	628.432.616
2005	252.312	135.247	533.931.866
2006	215.307	98.137	497.110.360
2007	179.769	74.584	451.259.433
2008 (*)	181.588	93.403	618.197.567

Kaynak: TAPDK kayıtları

2009 yılında alım satımı yapılan 2008 yılı ürünü toplam 93.403.000 kg yaprak tütün için toplam 181.588 üreticiye alıcı firmalar tarafından toplam 618.197.567 TL bedel ödenmiştir.

Türkiye'de tütün üretimi genellikle diğer tarımsal ürünlerin pek yetişmediği veya iyi verim alınmadığı "kır" tabir edilen topraklarda yapılmaktadır. Üretici başına düşen ortalama tütün üretim alanı 6,8 dekadır (30).

Bir tütün üreticisinin 2008 yılı itibarıyla ortalama yıllık geliri 2.510 YTL olup, bu gelir aylık olarak 209,16 YTL'ye karşılık gelmektedir.

Tarım sektöründe örgütlenme açısından en güçsüz kesimi oluşturan ve yaş ortalaması 50'yi bulan tütün üreticilerinin sayısı ve tütün üretimi, 4733 sayılı Kanun'un yürürlüğe girdiği 2002 yılından bu yana geçen 6 yıllık süre zarfında yarı yarıya azalmıştır.

Türkiye'de tütün üretimi 2006 ve 2007 yıllarına ait ürünlerde 1962 yılından bu yana ilk defa 100.000 tonun altında gerçekleşmiştir.

TÜİK verilerine göre, 2008 yılı sonunda Türkiye'nin toplam ihracatı 131,5 milyar ABD Doları, buna karşılık ithalatı 201,4 milyar ABD Dolarıdır.



Fotoğraf: Cüneyt KOÇAK

**Resim 3.** Tütün dizen üreticiler (İzmir-Menderes)

2008 yılı sonu itibarıyla, 152.033.338 kg tütün ihracatından toplam 428.442.344 ABD Doları gelir elde edilmiş, buna karşılık ithal edilen 83.600 ton tütün için toplam 372.600.000 ABD Doları bedel ödenmiştir.

1988 yılından itibaren Türkiye'de sigara harmanlarında "Virginia" ve "Burley" tipi tütün kullanılmaya

Tablo 2. Türkiye'nin Tütün İhracatı ve İthalatı				
YILLAR	TÜTÜN İHRACAT MİKTARI (Ton)	TÜTÜN İHRACAT BEDELİ (ABD Dolar)	TÜTÜN İTHALAT MİKTARI (Ton)	TÜTÜN İTHALAT BEDELİ (ABD Dolar)
2002	88.850	279.871.000	55.800	207.083.000
2003	112.430	330.281.700	69.900	200.765.000
2004	106.988	388.466.600	57.300	221.100.000
2005	134.533	476.377.000	67.120	272.400.000
2006	127.976	497.043.200	66.550	252.800.000
2007	113.943	449.753.000	70.000	292.900.000
2008	152.033	428.442.000	83.600	372.600.000

başlanılmıştır. 1988 yılında 610 ton ile başlayan yaprak tütün ithalatı 20 yılın sonunda 80.000 tonu bulmuştur. Bu miktarın 2009 yılı sonu itibarıyla 90.000 tona yaklaşacağı tahmin edilmektedir.

### Tütün Mamulleri Üretimi ve Ticareti

TAPDK verilerine göre, Türkiye'de, 6 firma sigara (PHILSA, BAT, JTI, EUROPEAN, IMPERIAL ve KT&G), 1 firma puro (TEKA), 5 firma nargilelik tütün mamulü (İMEKS, ŞERBETLİ, SELAR, SMYRNA, KAYA) üretiminde bulunmaktadır.

Dünyanın 8. büyük sigara pazarı konumunda olan Türkiye'de 2008 yılında toplam 135 milyar adet sigara üretimi, iç piyasaya yönelik 107,8 milyar adet sigara satışı gerçekleşmiş, bu satışlardan 18,3 milyar YTL hâsılat elde edilmiştir. Aynı dönemde, 25,6 milyar adet sigara ihraç edilmiş ancak, sigara ithalatı yapılmamıştır.

2008 yılında yurtdışında 37.805 kg nargilelik tütün mamulü, 7.188 kg puro ve 1.101 kg pipo tütünü üretimi gerçekleşmiş; 22.124 kg nargilelik tütün mamulü ihraç, 9.644 kg puro ve sigarillo ithal edilmiştir.

Maliye Bakanlığı kayıtlarına göre, tütün mamullerinde toplam vergi yükü yüzde 73,25 olup 2008 yılında yaklaşık 12,8 milyar YTL ÖTV+ KDV geliri tahsil edilmiştir.

Türkiye'de kaçak ve sahte tütün mamulü oranının yüzde 10 civarında olduğu resmi kayıtlarda ifade edilmektedir (30).

Yurtdışındaki tütün mamulleri üretim tesislerinde yaklaşık 6.000 kişi, pazarlama ve dağıtım faaliyetlerinde yaklaşık 4.000 kişi istihdam edilmektedir.

Tütün mamulleri ve alkollü içkilerin satışını yapan yaklaşık 187.000 civarında toptan ve perakende satıcı bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Tütün Eksperleri Yüksek Okulu. Tütüncülüğe giriş. İstanbul: TEYO yayını, 1978: 9-18
2. Barış İzzettin, ed. Sigara ve sağlık. 1. baskı. Ankara: MEB yayınları, 1994: 11-14.
3. Nafiz Z. Tütün ziraati ve hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Cezri matbaa, 1932: 3-10.
4. Özendi S. Avrupa Birliği'nde tütün kontrolü ve Türkiye'deki uygulamalarının incelenmesi [Tez]. Ankara: TAPDK; 2006
5. Yılmaz A. Türkiye'de tömbeki üretimi ve nargile kullanımının incelenmesi. [Tez]. Ankara: TAPDK; 2006
6. Seydioğulları M. Sir Walter Raleigh. Tütün Eksperleri Derneği Bülteni, 2006; 75: 24-25.
7. Doğruel F, Doğruel A.S. Osmanlıdan günümüze TEKEL. 1. baskı. İstanbul: Tekel yayınları, 2000: 218
8. Gürsoy Naskali E, ed. Tütün kitabı. 1.baskı. İstanbul: Kitabevi, 2003:17-33.
9. Ökçün A.G. Türkiye İktisat Kongresi 1923-İzmir. 4. baskı. Ankara: Sermaye Piyasası Kurulu, 1997: 326
10. Koç Y. Atatürk'ün millileştirmeleri ve devletleştirmeleri, günümüzün özelleştirmeleri. 1. baskı. Ankara: TÜRK-İŞ yayınları, 2000: 21.
11. Otan H, Apti R. Tütün. 1.baskı. İzmir: ETAEM yayını, 1989: 9.
12. Aksu S. Tütün kimya ve teknolojisi. 1. baskı. İstanbul: Tekel Enstitüleri yayınları, 1967: 4.
13. TEKEL YATIM. Türkiye tütüncülüğü ve geleceği sempozyumu/Tokat. 1.ci baskı. İstanbul: Tekel yayını, 1986: 51-70.
14. Şuben M. Tütün fabrikasyonu. 1.baskı. İstanbul: TEYO yayını, 1989: 9-33.
15. Resmi Gazete. Tütün Mamullerinin Zararlarından Korumaya Yönelik Üretim Şekli-ne, Etiketlenmesine ve Denetlenmesine İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik. 06/01/2005: 25692
16. Resmi Gazete. Puro ve Sigarillo İthalatı, Fiyatının Belirlenmesi ve Yurt İçinde Pazarlanmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Karar. 16/04/2008: 26849
17. Universal Leaf Tobacco Company Inc. World leaf production summary. 2008: 1-5.
18. Universal Leaf Tobacco Company Inc. Supply& demand. 2007: 1-30.
19. Tütün Platformu 14 Nolu Basın Bildirisi. TEKEL sigara fabrikalarının özelleştirilmesi ve bazı TEKEL markalarının üretim hakkının devri milyonlarca tütün üreticisini açlığa mahkûm edecektir. İzmir, 1998.
20. Gümüş A.H. Türkiye'de tütün politikaları, pazarlama sorunları ve çözüm önerileri. 1.baskı. İzmir: Tütün Eksperleri Derneği-Tütün Eksperleri Vakfı yayını, 2009: 196-231
21. <http://www.ntvmsnbc.com/news/364576.asp>. ABD'de bu kadar az sigara satılmamıştı, Mart 10, 2006.
22. <http://www.ntvmsnbc.com/news/364576.asp>. Amerika'da sigara yasağı giderek yayılıyor. Aralık 11, 2007.
23. Ataseven Y. AB ve Türkiye'de tütüne yönelik politikalar-karşılaştırmalı bir analiz[Tez]. Ankara: Ankara Üniv; 2005.
24. Abuşoğlu A. Tütün ve tütün mamulleri sektörünün Türkiye ekonomisindeki yeri ve öneminin incelenmesi [Tez]. Ankara: TAPDK; 2007.
25. Tanrıverdi H. Türk tütün politikasının Avrupa topluluğu ortak tütün politikasıyla bütünleşmesi [Tez]. İstanbul: İstanbul Üniv; 1990.
26. Milli Tütün Komitesi Genel Sekreterliği. Milli tütün komitesi 10. toplantısı. 1. baskı. İstanbul: Tekel Yayını, 1992: 30-51.

27. TAPDK. Tütün sektörünün dünü, bugünü, yarını ve beklentileri sempozyumu. 1. baskı. İzmir: TAPDK yayını, 2004: 15-37.
28. Oral N. Türkiye tarımında kapitalizm ve sınıflar. 1.baskı. Ankara: TMMOB ZMO yayını, 2006: 180-206.
29. Acar S. Avrupa Birliği ve Türkiye'de tütün politikaları [Tez]. Ankara: TODAİ; 2008.
30. DPT. 9. Kalkınma Planı İçki, tütün ve tütün ürünleri sanayii ÖİK Raporu. Ankara: DPT yayını, 2007.



# DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE TÜTÜN KULLANIMI EPİDEMİYOLOJİSİ

Nazmi BİLİR

## TÜTÜN ÜRÜNLERİ VE TÜTÜN ÜRÜNÜ KULLANIMI

Nicotiana tabacum adlı bitkinin yapraklarından çeşitli tütün ürünleri yapılmıştır. En yaygın şekilde kullanılan tütün ürünü sigara olmakla birlikte tütün bitkisinin yaprakları nargile tütünü, pipo tütünü, puro, enfiye, çiğneme tütünü gibi çeşitli ürünlerin yapımı amacı ile de kullanılır. Tütün yapraklarından yapılan tütün ürünlerinin başlıcaları şunlardır:

- sigara
- puro
- pipo tütünü
- nargile tütünü
- bidi
- kretek
- enfiyelik tütün
- çiğneme tütünü

Tütün kullanımının ilk zamanlarında tütün yaprakları doğrudan yakılmak suretiyle kullanılırken sonraları bu yaprakların kağıda sarılması yolu ile sigara şeklinde kullanım yaygınlaşmaya başlamıştır. Kağıda sarma işlemi önceleri elde yapılırken 19. yüzyıl sonlarında sigara sarma makinelerinin geliştirilmesi sonucu sigara üretimi hızla artmış, buna paralel olarak sigara kullanımı da yaygınlaşmıştır.

Tütün ürünü kullanımının algılanması bakımından da çeşitlilik söz konusudur. Yaşamı boyunca hiç tütün ürünü kullanmamış (life-long nonsmoker) olan kişiler dışında tütün ürünü kullanımı çeşitli şekillerde olabilir. Yaşamının herhangi bir döneminde sigara içmiş olan kişiler “sigara içicisi” (ever smoker) olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü, yaşamı boyunca 100 adet sigara içmiş olan bir kişiyi “si-

gara içen” olarak tanımlamaktadır. Ancak sigara içen tanımına giren kişilerin sigara kullanım durumları da çok değişik şekillerde olabilir. Bu ürünleri hergün düzenli olarak içen (daily smoker) kişiler olabildiği gibi, bazı kişiler bu ürünleri aralıklı olarak kullanıyor olabilir (occasional smoker), öte yandan önceden kullanmış olup halen tütün ürünü kullanmayan kişiler (ex-smoker) de olabilir. Arada bir sigara içenler dışında sigarayı hergün içenler veya hergün içmese bile kısa aralıklarla devamlı olarak sigara içen kişiler “halen kullanan veya düzenli içici” (current smoker, regular smoker) olarak adlandırılır. Bu yüzden tütün ürünleri kullanımını konusunda yapılan çalışmalarda hangi tanımın dikkate alındığı önem taşımaktadır.

## DÜNYADA TÜTÜN ÜRÜNÜ KULLANIMI

Tütün ürünlerinin kullanımı değişik ülkelerde farklılıklar göstermektedir. Dünya genelinde ortalama olarak iki erkekten birisi sigara kullanmaktadır. Kadınlar arasında tütün ürünü kullanımı daha düşük düzeydedir, yaklaşık olarak 5 kadından birisi sigara kullanmaktadır. Dünyada toplam olarak 1.3 milyar kişi sigara içmektedir. Bu sayının en büyük bölümü Çin, Hindistan ve Endonezya’da bulunmaktadır. Dünyada sigara içenlerin üçte ikisi , Türkiye’nin de aralarında olduğu 10 ülkede yaşamaktadır (1) (Şekil 1).

Tütün ürünleri kullanım sıklığı bakımından ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır. Gelişmiş olan ülkelerde tütün ürünü kullanımı çok düşük düzeydedir, buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde genellikle yüksek değerler söz konusudur. Ancak gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında sigara kullanımı gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı bakımından erkekler ve kadınlar arasında büyük farklılıklar olmasına karşılık gelişmiş ülkelerde erkek ve kadınlar arasında sigara kullanım sıklığı birbirine çok yakın değerdedir. Bazı ülkelerdeki tütün kullanım sıklığına ilişkin değerler Tablo 1’de görülmektedir (1).



**Şekil 1.** Dünyada sigara kullanımının en çok olduğu ülkeler

<b>Tablo 1. Bazı ülkelerde tütün kullanım sıklığı</b>		<b>Tütün kullanımı (%)</b>	
<b>Ülke, yıl</b>	<b>Yaş grubu</b>	<b>(halen kullanan)</b>	
		<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>
Almanya (2005)	15+	33.2	22.4
ABD (2005)	18+	27.5	19.0
Brezilya (2006)	18+	20.3	12.8
Çin (2002)	15-69	66.0	3.1
Endonezya (2004)	15+	63.2	4.5
Fransa (2005)	12-75	33.3	26.5
Hindistan (2005)	18-49	57.0	3.1
İspanya (2003)	18+	40.0	26.8
İtalya (2005)	14+	28.3	16.2
Japonya (2004)	20+	43.3	12.0
Tayland (2004)	11+	40.2	2.4
Ukrayna (2005)	15+	66.8	19.9

Tütün ve sigara kullanımı bakımından dünyada son 100 yıllık süre içinde 4 evre yaşandığı ifade edilmektedir. Bugün dördüncü evreye ulaşmış olan ülkeler yıllar önce birinci-ikinci evreleri yaşayarak bugünkü evreye ulaşmışlardır (Şekil 2).

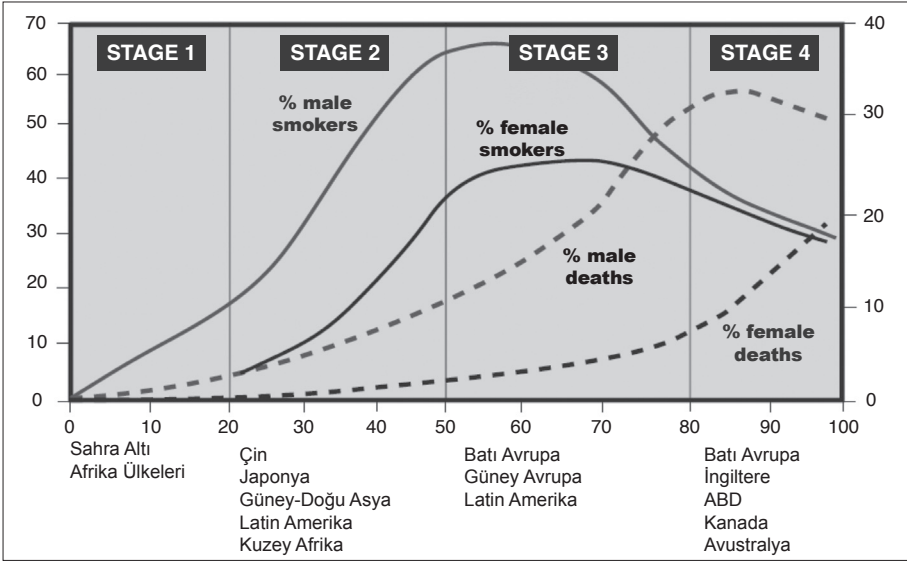
**1. evre:** Bu evre tütün kullanımının henüz düşük düzeyde olduğu ama zaman içinde artma yönünde gelişmesinin beklendiği evredir. Artma öncelikle erkekler arasında olacaktır, kadınlarda sigara kullanımı henüz çok düşük düzeydedir.

**2. evre:** İkinci evre tütün kullanımı bakımından hızlı artışın yaşandığı dönemdir. Artış daha çok erkeklerde olmakla birlikte kadınlar arasında da sigara kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu evrede tütün kullanımına bağlı sağlık sorunlarında da artmalar başlamıştır.

**3. evre:** Bu evre tütün kullanımına bağlı sağlık sorunlarının çok görüldüğü evre olup sigara kullanımında da azalma başlamıştır. Sigara kullanımındaki azalma da öncelikle erkekler arasında olacak, kadınlardaki azalma bunu izleyecektir. Bu dönemde erkeklerde sigaraya bağlı sağlık sorunları ve bu nedenle olan ölümler hızlı artış göstermektedir. Kadınlarda da sigaraya bağlı ölümlerde artma başlamıştır.

**4. evre:** Tütün kullanımındaki bu son evrede hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara kullanımı önemli şekilde azalma göstermektedir. Erkeklerde sigaraya bağlı ölümlerde de azalma olmaktadır, ancak kadınlarda bu nedenle olan ölümler halen artma yönünde sürmektedir. Bugün için Batı Avrupa ülkeleri ile İngiltere, ABD, Kanada ve Avustralya dördüncü evreyi yaşamakta olan ülkelerdir.

Bazı ülkeler tütün kontrolü çalışmalarında daha başarılı konumdadır. Bu ülkelerde tütün kullanım sıklığı düşük düzeydedir ve tütün kullanım sıklığına ilişkin bilgiler de ayrıntılı olarak elde edilmektedir. Tütün kullanımı ve tütün kontrolü bakımından Kanada'nın özel bir yeri vardır. Kanada'da tütün kontrolü çalışmaları ol-

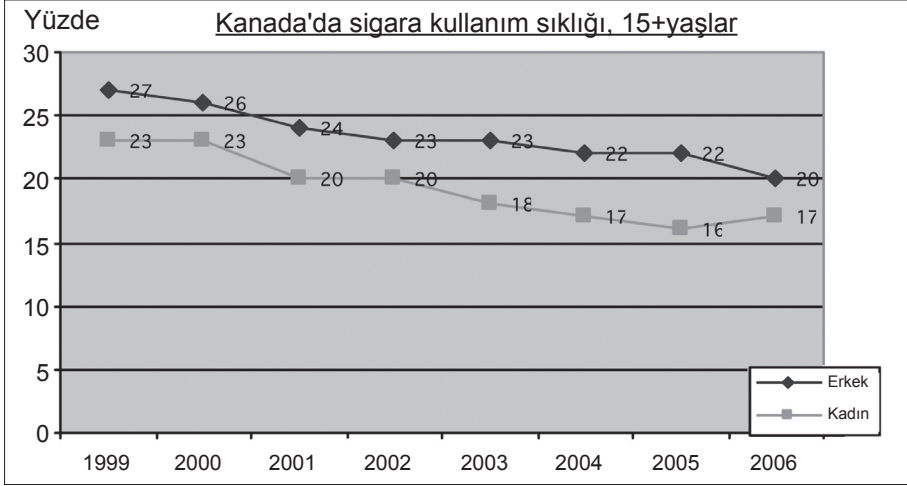


Şekil 2. Dünyada sigara kullanımının evreleri

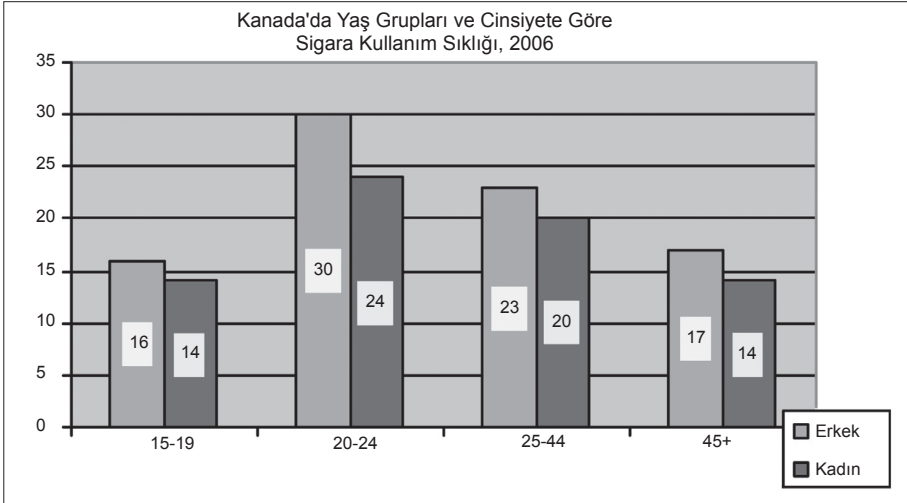
dukça eski yıllarda başlamıştır ve Kanada bu konuda en başarılı ülkelerden birisidir. Bu ülkede sigara kullanımına ilişkin bilgiler yıllık olarak çeşitli yaş gruplarında toplanmaktadır. Kanada'da 2006 yılı itibarıyla 15 yaş ve üzeri grupta erkeklerin %20'si, kadınların da %17'si sigara içmektedir ve sigara içenlerin yüzdesi konusunda erkeklerle kadınlar arasındaki fark bir önceki yıla göre %6'dan %3 değerine inmiştir (2). Değişik yaş grupları olarak incelendiği zaman ise 15-19 yaşlarındaki gençler arasında sigara içenler %15 olarak saptanmıştır (erkeklerde %16, kadınlarda %14). Gençler arasında da 2005-2006 yılları arasında sigara içenlerde %18'den %15'e azalma olduğu gözlenmiştir. Genç yetişkinler (20-24 yaşları) arasında ise sigara içme sıklığı 2006 yılında %27 olarak bulunmuş olup bu yaş grubunda erkek kadın farkının daha belirgin olduğu saptanmıştır (erkeklerde %30, kadınlarda %24). Kanada'da 1999-2006 yılları arasında erkek ve kadınlarda sigara kullanım sıklığı Şekil 3'de görülmektedir.

Kanada'da 2006 yılında değişik yaş gruplarında sigara kullanım sıklığı Şekil 4'te görülmektedir.

Ülkeler arasında tütün ürünü kullanımı bakımından bazı özellikler de dikkat çekmektedir. Örneğin Hindistan'da en fazla kullanılan tütün ürünleri çiğneme tütünü ve bidi adlı bir üründür. Toplumun %40'ı tarafından kullanılan bidi, kokulanmış bir tütün ürünü olup sosyal olarak da çok benimsenen bir kullanım şeklidir. Bu sosyal kabulün yanı sıra ülkede özellikle kırsal kesimde yaşayanların eğitim düzeyinin çok düşük olması, tütün ürünleri kullanımının kontrolü bakımından önemli bir engel oluşturmaktadır (3).



Şekil 3. Kanada'da sigara kullanım sıklığı, 1999-2006, 15+ yaşlar



Şekil 4. Kanada'da yaş grupları ve cinsiyete göre sigara kullanım sıklığı, 2006

## TÜRKİYE'DE TÜTÜN ÜRETİMİ VE TÜTÜN ÜRÜNÜ KULLANIMI

### Tütün Üretimi ve İthalı

Türkiye sigara kullanımının yüksek olduğu bir ülkedir. Öte yandan Türkiye tütün üreten bir ülkedir. Eski yıllarda dünyadaki toplam tütün üretiminin %4 kadarını üreten Türkiye'de geçtiğimiz 20 yıllık sürede tütün üretimi önemli şekilde azalmış ve Türkiye, dünya tütün üretiminin %2'lik bölümünü üretir hale gelmiştir. Buna karşılık 1988 yılına kadar Türkiye tütün ithalatı yapmazken, bu yıldan itibaren giderek artan bir şekilde tütün ithal eder olmuştur. Son 10 yıl içinde Türkiye'de tütün üretim miktarı 202 bin tondan 80 bin tona, üretici sayısı da 622 binden

Yıllar	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007*
<b>Tütün üreticisi sayısı (1000 kişi)</b>	622	568	583	478	405	318	282	252	215	207
<b>Tütün üretimi yapılan alan (1000 hektar)</b>	278	270	237	199	199	184	193	185	146	145
<b>Tütün üretimi (1000 ton)</b>	202	244	204	150	160	112	134	135	98	80

(\*) Tahmini

Yıllar	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<b>Miktar (1000 ton)</b>	42	49	62	50	56	55	57	67	67	67
<b>Değeri (milyon dolar)</b>	256	248	308	243	215	200	221	272	253	281

207 bine azalmıştır (Tablo 2). İlk kez 1988 yılında 610 ton olarak yapılmış olan tütün ithalatı ise yıllar içinde artarak devam etmiş ve 2007 yılında 67 bin tona ulaşmıştır (4) (Tablo 4).

### Tütün Tüketimi

Türkiye'de tütün ürünleri üretimi ve kullanımı 1980'li yıllardan başlayarak belirgin şekilde artmıştır. Bu artış 2000 yılına kadar sürmüştür, bu yıldan sonra tütün ürünü tüketiminde hafif de olsa bir azalma meydana gelmiştir (Tablo 4). Bu azalma aynı süre içinde artan nüfus ile bir arada değerlendirildiğinde kişi başına sigara tüketiminde %11 dolayında bir azalma meydana geldiği ortaya çıkmaktadır (Şekil 5). Türkiye'de 1993-2003 ve 2006 yıllarında 18 ve üzeri yaş grubunda yapılan sigara prevalans çalışmalarının sonuçları da sigara kullanımındaki azalmayı ortaya koymaktadır. Sigara kullanımındaki azalmanın erkeklerde gözlemlendiği, kadınlarda ise önemli bir değişim olmadığı görülmektedir (4) (Şekil 6).

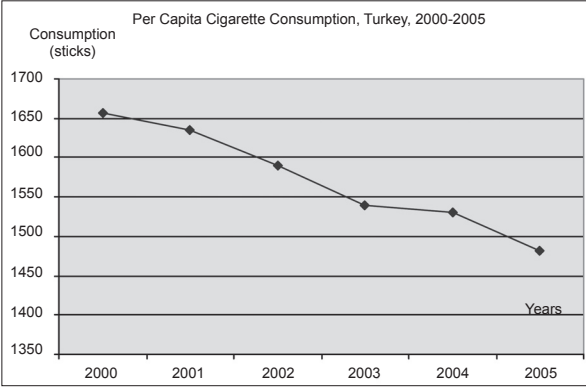
Yıllar	Üretim (Ton)	Tüketim (Ton)
1989	269888	74000
1990	296008	76600
1991	240881	78000
1992	334321	80600
1993	338800	88000
1994	187733	91000
1995	204440	95000
1996	230949	96000
1997	302008	101000
1998	258811	109000
1999	251415	114400
2000	208001	111700
2001	152571	111800
2002	159521	110100
2003	112158	108200
2004	133914	108900
2005	135247	106700
2006	98000	107900

Türkiye'de sigara kullanımı erkeklerde oldukça yaygındır. Erkeklerdeki sigara kullanım sıklığı ile Türkiye Avrupa ülkeleri arasında oldukça üst sıralarda (11. sırada) yer almaktadır. Türkiye'de kadınlar arasında sigara

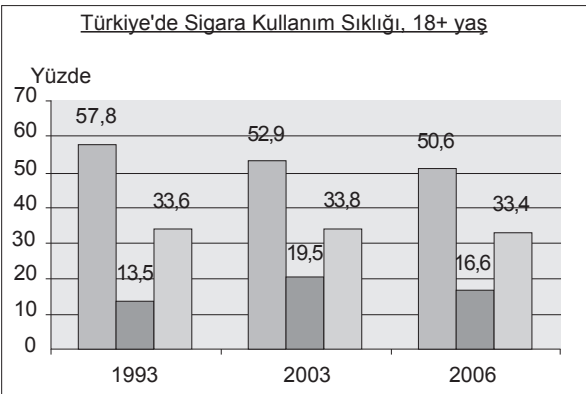
kullanımı çok yaygın değildir. Kadınlardaki sigara kullanım sıklığı ile de Türkiye Avrupa ülkeleri arasında en sonda yer alan 10 ülkeden bir tanesidir (5) (Şekil 7.a ve 7.b).

### Yetişkinlerde sigara kullanımı

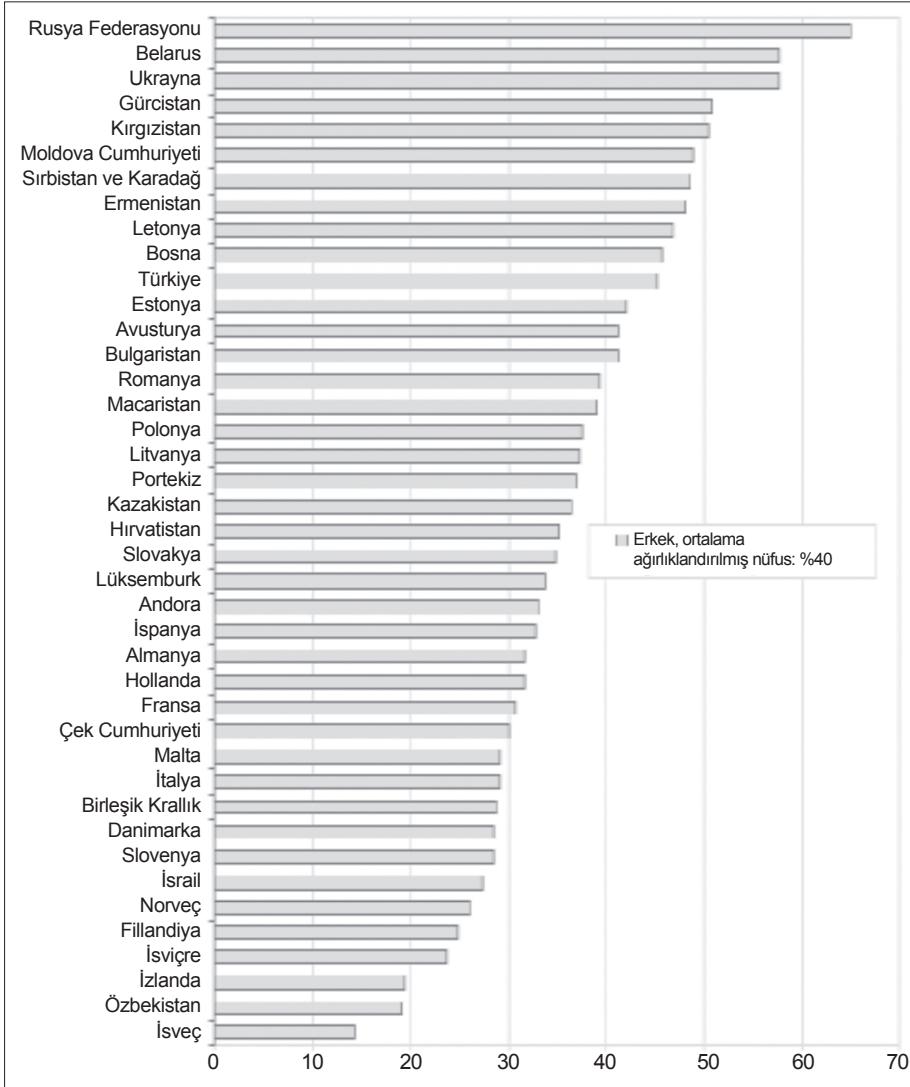
Türkiye’de yetişkinlerde sigara kullanımına ilişkin ilk çalışma 1988 yılında ülkeyi temsil eden 2500 kişilik bir örnek grupta yapılmıştır. Bu çalışmada sigara kullanım sıklığı %44 olarak saptanmıştır (6) (erkeklerde %63, kadınlarda ise %24). Bu çalışmadan sonra bu alanda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin 1995 yılında Ankara’da, toplumda rol modeli olan bazı gruplarda yapılan çalışmada sigara kullanım sıklığı öğretmenlerde %50.8, doktorlarda %43.9 ve sanatçılarda ise %34.9 olarak saptanmıştır (7). Ülke çapında 1998 ve 1999 yıllarında toplam olarak 12500 kişiyi kapsayan iki çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çeşitli meslek gruplarında sigara içme sıklığının %25.1 ile %74.3 arasında değiştiği ortaya konmuştur. En düşük sigara içme sıklığı imam ve müezzinler arasında, en yüksek sıklık ise şoförlerde saptanmıştır (8) (Tablo 5). Bütün gruplarda sigara içme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. 2003 yılında yapılan Ulusal Hane halkı Çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de 18 yaş ve üzerinde sigara içme sıklığı



Şekil 5. Kişi başına sigara tüketimi, Türkiye, 2000-2005 olmalı



Şekil 6. Türkiye’de sigara kullanım sıklığı, 1993-2006

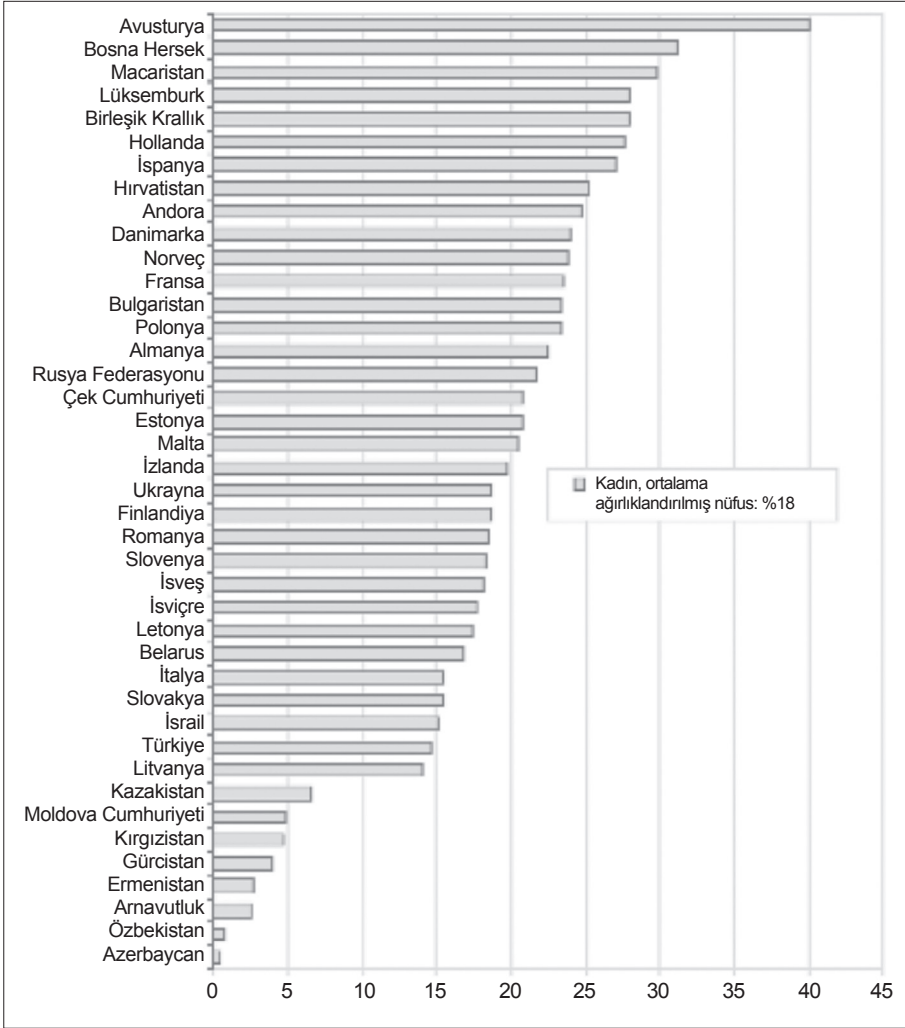


**Şekil 7.a.** Avrupa ülkelerinde sigara kullanım sıklığı, erkekler, 2005

%32.1'dir. Sigara içenler ortalama olarak 19 yaşında sigaraya başlamışlardır ve günde ortalama 17 adet sigara içmektedirler (9,10).

Sigara içen yetişkinlerin sigara içtikleri ortam ve koşullar bakımından da dikkat çeken noktalar vardır. Sigara içenlerin çok büyük bir bölümünün işyerinde ve evde çocuklarının yanında sigara içiyor olması dikkat çekicidir. Öte yandan sigara içenler öfkeli oldukları zaman ve içki içtikleri zamanlarda daha çok sigara içtiklerini ifade etmişlerdir (7) (Tablo 6).





**Şekil 7.b.** Avrupa ülkelerinde sigara kullanım sıklığı, kadınlar, 2005

### Sağlık personelinde sigara kullanım sıklığı

Tütün kullanımı konusunda sağlık personelinin özel bir önemi vardır. Bu nedenle sağlık personeli arasında sigara kullanımına ilişkin olarak da çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda sağlık personeli arasında da sigara kullanımının genel toplum değerleri ile benzer olduğu bulunmuştur. Doktorların yaklaşık yarısı (%41-50), hemşire ve ebelerin yarısı (%50.8) ve diş hekimlerinin (%68.2) ve sağlık teknisyenlerinin yarısından çoğu (%54.2) sigara içmektedir. Sigara kullanım sıklığı bütün gruplarda kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmaktadır (7,8) (Tablo 7).

**Tablo 5. Seçilmiş bazı yetişkin gruplarda sigara içme sıklığı, 1999**

Katılanlar Yaş / Cins	Katılan sayı	Prevalans (%)
Öğretmen E+K 35.1 +/- 7.9 yıl	1039	48.6
Polis E 31.2 +/- 7.3 yıl	716	64.7
Şöför E 36.9 +/- 9.1 yıl	338	74.3
İmam-müezzin E 38.6 +/- 10.0 yıl	279	25.1
Doktor M+F 39.0 +/- 7.8	1127	43.1

**Adolesanlarda (ergenlerde) sigara kullanımı**

Adolesan dönem sigara kullanımı açısından özel bir dönemdir ve adolesanlar tütün endüstrisi için de özel bir hedef gruptur. Bu grupta sigara kullanım sıklığının araştırılması özel önem taşımaktadır. Bu nedenle bu grupta sigara kullanımı konusunda çok araştırma yapılmaktadır. Adolesanlar arasında yapılan çalışmalar çoğunlukla okullarda yapılır ve çoğu çalışmada da 7. sınıf öğrencileri (13-15 yaşlar) ve 10. sınıf öğrencileri (15-19

yaşlar) çalışmaya dahil edilir. Bu çalışmalarda sigara içme sıklığı 7. sınıf öğrencilerinde %0.9 ile %9.1 arasında, 10. sınıf öğrencilerinde de %15.9 ile %41.2 arasında bulunmuştur (7,8,11-13). Özellikle lise öğrencileri arasında sigara kullanım sıklığına ilişkin değerlerdeki farklı sonuçlar veri toplama yöntemleri arasındaki farklılıktan veya sigara kullanımı konusunda farklı tanımlar kullanılmış olma-

**Tablo 6. Sigara içenlerin sigara içme davranışları ile ilgili bazı özellikler**

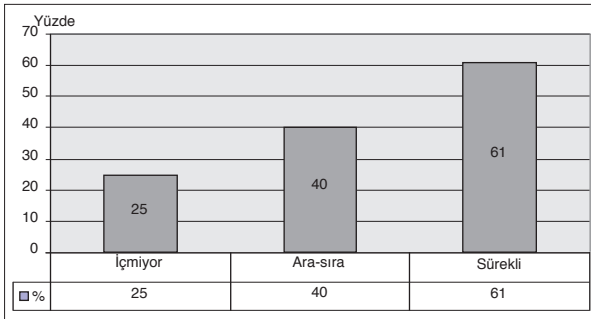
Sigara içme davranışı	Doktor	Öğretmen	Anne	Gazeteci	Sporcu	Sanatçı
Çocukların yanında	49,2	63,3	85,2	60,1	42,9	55,9
İşyerinde	68,1	36,6	60,0	94,1	58,8	64,2
Yolda	24,2	25,6	2,8	44,6	57,1	34,0
Öfke ile	62,0	69,6	69,7	77,6	70,7	67,9
İçki ile	65,8	55,6	25,3	79,3	57,9	75,5

**Tablo 7. Bazı sağlık personelinde sigara kullanım sıklığı**

Yıl	Yer	Meslek, yaş, cinsiyet	Katılan sayı	Prevalans (%)
1993	Elazığ	Hemşire, ebe K	656	50.8
1995	Ankara	Doktorlar E+K 36.3 +/- 9.1	237	43.9
1997	Elazığ	Sağlık personeli	392	Doktor 50.0 Hemşire 47.0 Teknisyen 54.2
1988	Elazığ	Doktor+diş hekimi E+K	Doktor 209 Diş hek. 44	Doktor 49.3 Diş hekimi 68.2
1998	Türkiye, 17 il	Doktor E+K 36.1 +/- 7.8	985	41.1
1999	Türkiye, 17 il	Doktor E+K 36.0 +/- 7.8	1127	43.1
2000	Sivas	Doktorlar	845	E: 47.4 K: 33.3

**Tablo 8. Öğrenciler arasında sigara kullanım sıklığı**

Yıl	Yer	Katılanlar Yaş / Cins	Katılan sayı	Prevalans (%)
1997	Türkiye, 17 il,okullar	13-15 (7. sınıf) E+K	1455	2.1
1999	"	13-15 (7. sınıf) E+K	1672	0.9
1997	"	15-17 (10. sınıf) E+K	1318	16.3
1999	"	15-17 (10. sınıf) E+K	1466	14.8
2004	Türkiye, 15 il, okullar	13-17 E+K	6012	13.3
2003	Türkiye, okullar, (KGTA)	13-15 E+K	15957	9.1 E: 11.9 K: 5.0
2005	Hacettepe Üniversitesi	Üniversite öğrencileri, 1. ve 3. sınıf	2588	25.7
2000	Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi	1 - 4. sınıflar	1. sınıf 143 2. sınıf 147 3. sınıf 131 4. sınıf 200	29.4 35.4 46.8 58.0
2006	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	1 - 5. sınıflar	1. sınıf 98 2. sınıf 129 3. sınıf 112 4. sınıf 106 5. sınıf 135	10.2 7.8 8.9 10.4 10.4

**Şekil 8.** Karşı cinsten arkadaşın sigara kullanım durumuna göre sigara içme davranışı, Ankara, 2000

sından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte adolesan grupta sigara içme sıklığının oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Adolesanlar arasında sigara kullanımı konusunda 2003 ve 2004 yıllarında iki büyük çalışma yapılmıştır. Toplam 15 kentte yapılan ve 13-17 yaşlar arasında 6012 öğrenciyi kapsayan çalışmada sigara içme sıklığı %13.3 olarak bulunmuştur (14). Bu konuda bir başka çalışma (Küresel Gençlik Tütün Araştırması; KGTA) 2004 yılında yapılmış ve 13-15 yaşlarında 16000 dolayında öğrenci çalışma kapsamına alınmıştır. Bu çalışmada da erkeklerin %33.1'i, kız öğrencile-

rin de %22.3'ü yaşamlarının bir döneminde, erkek öğrencilerin %9.1' ve kız öğrencilerin de %5.0'i ise halen sigara içtiklerini ifade etmişlerdir (15). Adolesanlar arasında sigara kullanımı konusunda yapılan çeşitli çalışmalarda değişik yaşlarda sigara kullanım sıklığı erkeklerde %1.1 ile 52.4 arasında, kızlarda ise % 0.7 ile 21.1 arasında bulunmuştur (Tablo 8).

Gençler arasında sigara kullanımı bakımından en önemli etkenin arkadaş etkisi olduğu bilinmektedir. Ankara'da üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada özellikle karşı cinsten arkadaşın sigara içiyor olması ile güçlü ilişki olduğu görülmüştür (Şekil 8). Aynı çalışmada ailesi ile veya yurttan kalan öğrencilere göre, evde arkadaşları ile veya yalnız olarak kalan öğrencilerde sigara kullanım sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ailesi ile birlikte yaşayan öğrencilerin %20-25'i sigara içiyorken, yalnız başına evde yaşayan öğrencilerin %44'nün sigara içmekte olduğu saptanmıştır (12).

### **Nargile kullanımı**

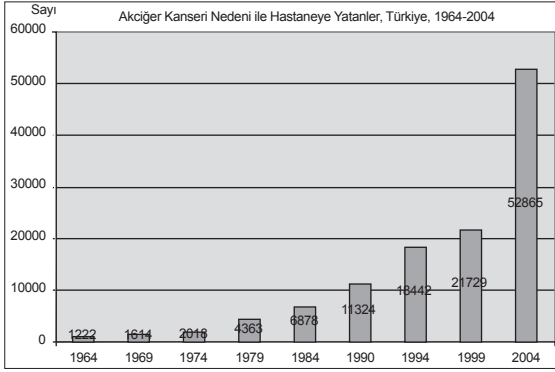
Tütün kullanımının özel bir şekli de, tütünün nargile içinde kullanımudur. Öncekileri nargile kullanımı orta ve ileri yaştaki kişilerin alışkanlığı iken, son yıllarda nargile özellikle gençlere yönelik olarak pazarlanmakta ve gençler arasında giderek daha popüler hale gelmektedir. Ankara'da 14-44 yaşlar arasında (%55'i 18-24 yaşlarda) 273 kişinin katıldığı bir çalışmada, nargile kullananların %27.1'inin nargilenin zararları konusunda net olarak bilmediği ve %18.3'ünün de nargilenin herhangi zararlı etkisi olmadığını düşündüğü bulunmuştur (16).

### **Gebelikte sigara kullanımı**

Gebelik sırasında sigara içilmesi hem anne hem de bebek açısından ciddi riskler oluşturur. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda gebelerin %2.5 ile %17'sinin gebelik sırasında sigara içtiği saptanmıştır. Bununla birlikte sigara içen gebelerin yarısından çoğunun (%47-66) gebelik sırasında sigara içme davranışını değiştirdiği, sigarayı tamamen bıraktığı veya günde içtiği sigara sayısını azalttığı bulunmuştur (17-19).

### **Sigara Dumanından Pasif Etkilenim**

Tütün kullanımı ile ilgili önemli bir konu da sigara dumanından pasif etkilenimdir. Bu konuda değişik kentlerde yapılan çalışmalarda, evlerin %59.9 ile %81.5'inde pasif etkilenimin olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada sigara içenlerin %60-95'inin işyerinde, %90'ının evlerinde ve %50-85'inin çocuklarının önünde sigara içtiği ortaya konmuştur (7). Sigara dumanından pasif etkilenim konusunda 188 öğrenci üzerinde yapılan bir çalışmada, öğrencilerin %76'sının idrarında 10 ng/ml üzerinde kotinin bulunmuştur. İdrarda kotinin tayini şeklinde yapılan benzeri çalışmada 9-11 yaşlarında 347 öğrencinin 208 tanesinin (%59.9) sigara dumanından pasif olarak etkilenmiş olduğu saptanmıştır (20,21). Küresel Gençlik Tütün Araştırması (GYTS; Global Youth Tobacco Survey) sonuçlarına göre de, çalışmaya katılan gençlerin %81.6'sı evlerinde, %85.9'u da diğer kapalı yerlerde sigara



**Şekil 9.** Akciğer kanseri tanısı ile hastaneye yatan hasta sayıları, 1964-2004

**Tablo 9. Tütün kullanımına atfedilen hastalık yükü**

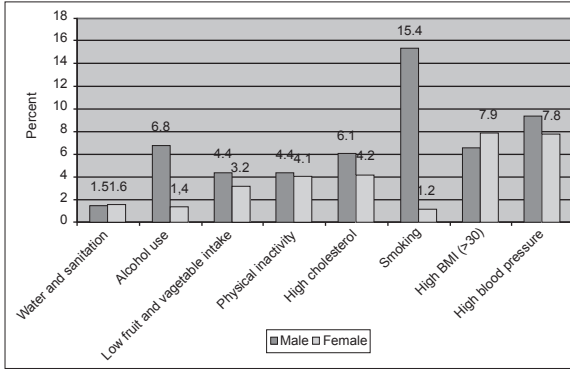
Hastalık	Atfedilen ölümler	Atfedilen YLL	Atfedilen DALY	Atfedilen DALY %
Kalp-damar hastalıkları	21 317	274 770	321 237	3.0
KOAH	12 902	72 689	150 406	1.4
Akciğer kanseri	10 510	107 075	112 634	1.0
Diğer kanserler	4 681	58 756	62 302	0.6
Diğer solunum sistemi h.	2 105	33 387	58 377	0.5
“seçilmiş” diğer hastalıklar	3 185	50 006	226 953	2.1
“seçilmiş” bütün hastalıklar	54 699	596 684	931 909	8.6

dumanından pasif olarak etkilendiklerini ifade etmişlerdir (15). Ankara’da doktorlar, öğretmenler, sanatçı ve sporcular gibi değişik rol modeli gruplarda yapılmış olan çalışmada da sigara içenlerin yüzde 43 ile yüzde 85’i, evde ve çocuklarının yanında sigara içtiklerini ifade etmişlerdir (7) (Tablo 6).

### Tütün Kullanımına Bağlı Sağlık Sorunları ve Hastalık Yükü

Tütün kullanımının akciğer kanserinin başlıca etkeni olduğu iyi bilinmektedir. Türkiye’de yıllar içinde akciğer kanseri tanılarında belirgin bir artma olduğu dikkat çekmektedir. Hastanelere yatan hasta sayıları olarak değerlendirildiğinde, 1964-2004 yılları arasında akciğer kanseri tanısı ile hastanelere yatan hasta sayılarında 40 kattan fazla artma olmuştur. Geçen 40 yıllık süre içinde ülkenin nüfusunda 2 kat dolayında artma olmasına karşılık 1964 yılında akciğer kanseri tanısı ile 1222 kişi hastaneye yatmışken, 2004 yılında bu sayı 50 bini aşmıştır (22, 23) (Şekil 9).

Akciğer kanseri dışında, koroner kalp hastalıkları başta olmak üzere kalp-damar hastalıklarının oluşundaki başlıca nedenlerden birisinin sigara kullanımı olduğu öteden beri bilinmektedir. Ulusal Hastalık Yükü Araştırmasında hipertansiyon, sigara kullanımı, şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı gibi başlıca risk faktörlerine atfedilen hastalık yükleri hesaplanmıştır. Toplam hastalık yükünün (DALY) %8.6’sının sigara kullanımına atfedileceği bulunmuştur. Sigara ile ilişkili hasta-



**Şekil 10.** Toplam DALY'nin yüzdesi olarak tütün kullanımına atfedilen DALY

lık arasında kalp-damar hastalıkları (%3.0) ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (%1.4) büyük bölümü oluşturmaktadır (Tablo 9). Tablo 9'daki değerler, 50 binden fazla ölümün sigara kullanımının sonucu olduğunu ortaya koymaktadır. Koruyucu yaklaşım dikkate alındığında etkili tütün kontrolü çalışmalarının yapılması ile çok sayıda hastalığın önlenebileceği ifade edilebilir. Önlenemez ölümlerin çoğunluğunun (%97) 30-59 yaşlar arasındaki erkeklerde olduğu görülmektedir. Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY; Disability Adjusted Life Years) şeklindeki hesaplamada da erkeklerde toplam DALY'nin %15.4'ünün, kadınlarda ise %1.2'sinin sigara kullanımına atfedileceği bulunmuştur (9,10) (Şekil 10).

## KAYNAKLAR

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic (MPOWER), 2008, WHO, Geneva (Türkçe çeviri; MPOWER; DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, Çev. Bilir N, Özcebe H, Aslan D, Ergüder T).
2. Canadian Tobacco Use Monitoring Survey (CTUMS), Overview of Historical Trends, Statistics Canada, 1999-2006.
3. Tobacco control efforts: where is India now? The Lancet 2007; 370:134-14.
4. Elmas IH. Market shares (2001-2005). "2003/2004/2005 Yılları Mamul Tütün Satışları." Tütün Eksperleri Derneği Bülteni. Yayın No. 76. The market shares (2006-2007) are calculated using sales Figures reported to the Ministry of Finance. The 2007 Figures represent the first eight months sales (2007).
5. Avrupa Tütün Kontrolü Raporu, 2007, Çeviri ed. N. Bilir, Ankara, 2007.
6. Public Research on Smoking Habits and Campaign against Smoking. PIAR. 1988.
7. Bilir N, Güçiz B, Yıldız AN. Smoking Behaviors and Attitudes. Ankara. Hacettepe Public Health Foundation. International Development Research Centre, 1997.
8. Bilir N, Güçiz B, Yıldız AN. Assessing Tobacco Control Strategies in Turkey. Hacettepe Public Health Foundation. International Development Research Centre, 2003.
9. National Burden of Diseases Study. Ministry of Health, 2003.
10. National Health Accounts Study. Ministry of Health. School of Public Health, 1999-2000.

11. Aslan D, Bilir N, Özcebe H, Stock C, Küçük N. Prevalence and Determinants of Adolescent Smoking in Ankara. *Turkish Journal of Cancer* 2006; 36:49-56.
12. Tahir E, Bilir N, Aslan A. Smoking Behaviour and Attitudes of Students of Hacettepe University Faculty of Medicine. National Public Health Congress. 2-7 Sept. 2006. Van.
13. Yeğenoğlu S, Aslan D, Erdener Ş, et al. "What is Behind Smoking Among Pharmacy Students?" *Substance Use and Misuse* 2006; 41:405-14.
14. Erbaydar T, Lawrence S, Dagli E, Hayran O, Collishaw NE. Influence of social environment in smoking among adolescents in Turkey. *The European Journal of Public Health* 2005; 15:404-10.
15. Erguder T, Soydal T, Ugurlu M, et al. "Tobacco use among youth and related characteristics. Turkey" *Soz Praventiv Med* 2006; 51:91-8.
16. Subaşı N, Bilir N, Erkan İ, et al. Knowledge and Attitudes of Naghile Smokers (in Turkish). *Toraks Dergisi* 2005; 6:137-43.
17. Bilir N. Smoking Behavior of The Employees and Smoking Behavior of Female Employees During Pregnancy (Directorate General Of Turkish Sugar Factories) European Conference on Smoke-free Workplaces. Berlin. 10-11 May 2001.
18. Marakoğlu K, Sezer E. "Smoking in Pregnancy" *Sivas C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 25 (4):157-64.
19. Semiz O, et al. "Some Characteristics of the Smoking Profiles of Pregnant Women Who Applied to a Health Center in Sakarya" *Turkish Medical Association. Journal of Continuous Medical Education* 2006; 15:149-52.
20. Boyacı H, Etiler N, Duman C, et al. "Environmental tobacco smoke exposure in school children" *Pediatr. Int.* 200; 48:382-9.
21. Ekerbiçer HC, Celik M, Guler E, et al. "Evaluating environmental tobacco smoke exposure in a group of Turkish primary school students and developing intervention methods for prevention" *BMC Public Health*. 2007; (10):7:202.
22. Health Statistics Turkey 2006. Turkish Medical Association. ISBN 975-6984-78-3. Ankara. 2006.
23. Statistics of Diseases 1964-1994. Ministry of Health 1996.

# TÜTÜN ENDÜSTRİSİ TAKTİKLERİ

Elif DAĞLI

Tütün endüstrisinin tek amacı satılabileceği en çok sigarayı satmaktır. Bu amaca ulaşmak için de önündeki bütün engelleri yıkmaya hazırdır. Sigara üreticileri yarım yüzyıldır ürünlerinin sağlık etkilerini gözardı etmiş, karşı çıkanları susturmuş, bilimsel bulguları çarpıtmış, kamuoyunu etkilemeye çalışmış, toplumsal politikalara hakim olmuş, yasal girişim planlarına müdahil olmuşlardır. Firmaların bu stratejilerini ortaya koyan gizli iç yazışmaları milyonlarca sayfa halinde internetten ulaşılabilir durumdadır.

Dünya sigara pazarının %75'ini Philip Morris, British American Tobacco (BAT), Japan Tobacco International, China National Tobacco Corporation olmak üzere dört sigara firması ellerinde tutmaktadır (1). Bir ülke tekeli olan Çin tütün şirketi kendi pazarını doyurmak dışında ihracata da başlamıştır. Tütün endüstrisi geleceğini geliştirmekte olan ülkelerde görmektedir. Küreselleşme rüzgarının esmeğe başladığı 1980'li yıllarda kendi ülkelerinde artık satışları azalan firmalar dünya pazarına açıldı. 1986-1996 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinin yaptığı ihracat %260 artış gösterdi. Satış hedeflenen ülkelere biri olan Türkiye'de aynı zaman diliminde Amerikan sigara firmasının açtığı fabrika ile sigara tüketimi %50 artmıştı (2-3).

Sigara firmaları, bağımlılık yapıcı ürünleriyle hiç bitmeyecek bir müşteri kitlesine satış yapacaklarını beklerken iki büyük darbe ile karşılaşmışlardır. Bunlardan birincisi 1950'lerin başında sigaranın kanser ilişkisinin saptanmasıyla yaşanmıştır. Sigara endüstrisi ürünlerinin güvenliğini savunmak durumunda kalmışlardır. Satışlarda düşme ve mahkeme edilme tehlikesi ile "1954 acil durum" raporunu hazırlamışlar, kamuoyundaki paniği durdurmak için halkla ilişkiler firması ile anlaşma yapmışlardır (4). Çalışma, kamuoyunun sağlığını düşünerek değil, sigara satışlarını azaltmamak üzere planlanmıştır. Bugün aynı hedefe yönelik kampanya devam etmektedir. Kamuoyuna sigara içmenin ve sağlık etkilerinin araştırıldığı iz-



lenimi vermek niyetiyle, 1954 yılında sigara endüstrisi birleşerek Tütün Endüstrisi Araştırma konseyini kurmuştur. Konsey milyonlarca dolar harcayarak sigaranın kanser yapmadığı yolunda yapılmış “araştırmaları” yaymıştır. 1969 tarihli bir endüstri dökümanı “Şüphe yarat ki, halk neye inanacağını şaşırısın” prensibini anlatmaktadır. Daha sonraki yıllarda endüstrinin çoğu üyesi sigaranın kanser ile ilişkisini yadsıyamamıştır.

Pasif sigara dumanının sağlık etkilerinin bilinmesi endüstri için ikinci bir darbe olmuştur. 1988 yılında endüstri pasif dumanın sağlık etkileri konusundaki bilimsel çalışmalara gölge düşürecek ciddi bir kampanyaya başlamıştır (5). Halkla ilişkiler kampanyasını sürdüren Covington ve Burling firması daha sonra İngiliz Avam Kamarasında bir üye, çalışma ortamları konusunda Avrupa Komisyonuna danışmanlık yapan bir sivil toplum örgütünün başkanı, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı çalışma grubu üyeleri ve iç ortam hava kalitesi ile ilgili Air Indoor International örgütü ile bilimsel ve politik ilişkisi olduğunu açıklamıştır (6). Bu son örgüt endüstrinin pasif sigara dumanı ile ilgili pozisyonunu kamuoyuna sunmak üzere kurulmuştur. 1992 yılında Ankara Hacettepe Üniversitesi’nde de iç ortam kirliliği konusunda bir sempozyum yapmışlar ve görüşlerinin endüstri tarafında olduğunu da Türkiye’ye anlatmışlardır.

Endüstri yarım yüzyıldır kendi çıkarlarını korumuş ve kendini kısıtlayacak yasalara her zaman direnç göstermiş ve bunu gerçekleştirebilmek için bir dizi yöntem kullanmıştır (Tablo 1).

Endüstri, karşısına çıkabilecek engelleri önceden farkedebilmek ve onları işlemeze hale getirebilmek için reklamcılar ve sahadaki satış elemanlarından oluşan bir istihbarat şebekesi çalıştırmıştır (7). Amerika Birleşik Devletleri’nde 1998 yılında

**Tablo 1. Tütün endüstrisi taktikleri (1)**

Taktik	Amaç
İstihbarat toplama	Muhalifleri saptamak, izlemek, gelecek sorunları tahmin etmek
Halkla ilişkiler	Endüstri lehine kamuoyu yaratmak için medyayı kullanmak
Politikacı sponsorluğu	Politikacı kampanyalarını desteklemek ve kanun yapımında yandaş sağlamak
Lobi etkinlikleri	Anlaşmalar yapmak ve politika sürecini etkilemek
Danışmanlık programları	Sözde bağımsız uzmanlar ile tütün kontrolüne taraf olmak
Sigara içenlerin hakları	Kendiliğinden oluşan bir halk hareketi izlenimi vermek
Müttefikler ile ilişki	Çiftçiler, tüketiciler ve reklam ajansları ile yasa yapımını etkilemek
Sindirmek	Hukuk ve ekonomik güç ile muhalifleri korkutmak
Hayır işleri	Sanat, spor ve kültür çevrelerinde yakınlık edinmek
Dava açmak	Kanunları durdurmak için dava açmak
Rüşvet	Politik sistemi yozlaştırarak yasaları “bypass” etmek
Kaçakçılık	Vergileri ödemedi gelir temin etmek, gençlerin ulaşılabilirliğini sağlamak
Uluslararası anlaşmalar	Ticari anlaşmaları kullanarak yeni pazarlara girmek
Ortak üretim işbirliği	Tekellerle ortaklık kurmak ve daha sonra özelleştirmeyi zorlamak

tütün kontrolü ile ilgili bir yasayı durdurmak için tütün endüstrisi 43 milyon dolar harcamıştır ki bugüne kadar bilinen en yüksek kampanya harcamasıdır.

Kendilerini etkileyebilecek kanunları engellemek için çalışmalarına iyi örneklerinden biri Arjantin'de yaşanmıştır. Arjantin Paramentosu 30 Eylül 1992 tarihinde halka açık alanlarda sigara içmeyi kısıtlayan ve reklamları yasak eden bir kanunu kabul etmişti. Ekim ayının başında endüstri, medya patronları, sporcular, reklam şirketleri ile kapalı bir toplantı yaptı ve Cumhurbaşkanı'nın yasa teklifini veto etmesinin mümkün olduğunu açıkladı. Takibeden 15 gün içinde basında yer alan 129 makalenin 105'i endüstri yanlısı idi. Başkan Menem, 13 Ekim 1992 tarihinde yasayı veto etti (8). Arjantin Başkanı'nın ikna edilmesinde bir yıl önce Türkiye'de aynı yasa veto ettirilmiş olan Turgut Özal'ın veto gerekçe mektubu kullanılmıştır. Sigara endüstrisi dökümanı, bir başkana sigara reklam yasağının veto ettirilmesinin komşu ülkeler için domino etkisi yaratacağını yazmaktadır (9).

Endüstri, pasif sigara dumanından korunmak için çıkarılacak yasaları engellemek için müttefikler bulmaya gayret etmiştir. Sigara endüstrisinin restoran dernekleri ile yakınlığı bilinen bir kavramdır. Bu yakınlığın en önemli kanıtı 1993-1994 yıllarında Massachusetts'de yaşanmıştır. Amerikan Senatosunda kayıtlı lobici olan Roger Donoghue hem restoranlar birliği hem de R.J. Reynolds şirketi için çalışmıştır (10). Philip Morris 1989 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde restoranlara yönelik halkla ilişkiler kampanyası başlatmıştı. "Accommodation Program" olarak bilinen bu programda sigara içen ve içmeyenleri restoranlarında nasıl birlikte konuk edebileceklerini anlatıyorlardı. Fiziksel olarak ayrılmış odalar veya havalandırma sistemi ile sigara içilmeyen mekanlar ayrılıyordu. Birlikte konuk edebilen restoran olmanın sekiz yolu kitapçıkları dağıtılıyor bu kitapçıklarda hizmet verenlerin ceplerinde kibrit ve çakmak taşmaları önerileri ile sigara isteyen müşteri için nereden bulunacağına ait bilgiler veriliyordu. Philip Morris firmasının ismi bu kitapçıklarda hiç yer almıyordu (10). Endüstrinin hilelerinden biri de Birleşik Restoran, Otel ve Taverna Derneği (URHTA) idi. URHTA, New York Times gazetesine tam sayfa reklam vererek kapalı alanlarda sigarayı yasaklayan kanuna karşı olduklarını açıklamıştı. Daha sonra bu kuruluşa ait New York'da telefon olmadığı ve şubelerinin sahte olduğu, gazete reklamlarının da sigara firmaları tarafından ödendiği anlaşılmıştı (11). New York Post gazetesinde "sigarasızlık kurbanları" başlığı ile bir başyazı çıkmış, yazıda kapalı alanlarda sigarayı yasaklayan kanunun restoran endüstrisini zarara soktuğu belirtilmişti (12). New York Post Genel Yayın Yönetmeni Rupert Murdoch 1989'dan beri Philip Morris Yönetim kurulu üyesiydi.

Endüstri toplum önünde çocukların sigara içmesini istemeyen bir tavır sergileyerek sorumlu görüntü kazanmaya çalışmıştır. Diğer taraftan, büyümek için sigaraya başlayan çocuklara, çocuklar erişkin oluncaya kadar sigara içmemelidirler diyerek, sigaranın erişkin davranışı olduğunu, olgun insanların bilinçli seçimi gibi sunmuşlardır.

Bütün bu örneklerden görüldüğü gibi, sigara endüstrisi ölümcül bir ürünü satabilmek için saldırgan, yanıltıcı ve yönlendirici bir çalışma tarzı benimsemiştir. Aşağıda bu çalışma yöntemleri ayrıntılı olarak örneklerle incelenecektir.

## **TÜTÜN ENDÜSTRİSİNİN EKONOMİK GÜCÜ**

En büyük üç sigara üreticisinin 2008 net geliri (vergi ödendikten sonra) ele alındığında, ekonomik büyüklük ortaya çıkmaktadır. Bu değerler her firmanın hissedar toplantı raporlarında açıklanmış olup Philip Morris firmasının 25.7 milyar dolar, British American Tobacco'nun (BAT) 12.2 milyar dolar, Japon Tobacco International'ın (JTI) 10.6 milyar dolardır (13-15). Bu değerler, Uluslararası Para Fonu 2008 verileri temel alınarak, ülkelerin gayri safi milli hasılları ile karşılaştırıldığında; Philip Morris'in 91 ülkeden, BAT'ın 63 ülkeden, JTI'nin 58 ülkeden daha fazla geliri olduğunu söylemek mümkündür (16).

## **POLİTİKACI SPONSORLUĞU VE LOBİ FAALİYETLERİ**

Tütün endüstrisi başta olmak üzere birçok endüstrinin, politikacıları etkilemek için seçim kampanyalarına destek verdikleri bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu ödemelerin açıklanması gerektiğinden, kolaylıkla politikacılara ödenen miktarlarla, politikacının seçildikten sonraki tütün kontrolü konusundaki tutumu karşılaştırılabilmektedir. Böyle bir karşılaştırmayı yapan bir çalışma, politikacıların kampanyaları için kabul ettikleri para miktarı ile tütün kontrolü tutumlarının ters orantılı olduğunu göstermiştir (17). Daha çok para alan politikacıların tütün kontrol davranış skorları düşük bulunmuştur.

Endüstri dökümanlarından Alman Hristiyan Demokrat Parti Başkanı Helmut Kohl'u 1978'den beri dost kabul ettikleri anlaşılmaktadır (18). Belgeler, Kohl'un meclis görüşme tutanaklarını sigara endüstrisine (VERBAND) göndermiş olduğunu göstermektedir. Endüstrinin yazdığı cevap mektubunda Kohl'un bilgi göndermek dışında endüstri ile yakınlaşma kuran ilk devlet adamı olduğunu yazmaktadır.

Her ülkede olduğu gibi ülkemizde de çeşitli politikacılar ile yakınlıkları belgelere yansımıştır. Philip Morris firmasının 1987 yılında Tekel ve hükümetle iyi ilişkiler kurmak için gayret gösterdiği ve Özal'ın Kanuni Süleyman sergisinin Amerika'da açılması için Philip Morris'in yaptığı sponsorlukdan çok memnun olduğu belirtilmektedir (19). 1993 tarihli bir başka belgede de Sabancı ile Turgut Özal ile ilişkilerinin iyi olması nedeniyle ortak olduklarını, ancak artık kendilerinin ilişkilerinin daha kuvvetli olduğunu açıklamaktadırlar (20).

İngiltere başbakanı Tony Blair'in Formula-1 yarışlarını reklam yasağı dışında tutmak üzere siyasi partisine bir milyon sterlin bağış kabul ettiği basına yansımıştır (21). Olayın açığa çıkmasından sonra İngiliz İşçi Partisi bağışı iade etmek zorunda kalmıştı.

## TÜTÜN KONTROL YASALARINA MÜDAHALE

Tütün tüketimini artıran endüstri politikaları bilimsel olarak saptanıp, karşı yöntemlerin başarısı ispat edildikten sonra ülkeler bilimsel verileri pratiğe dönüştüren yasalar yapmışlardır. Tütün endüstrisi ise, ülkelerin hastalık ve ölümü önlemek üzere tüketimi azaltmaya yönelik hazırladıkları yasaları durdurmaya, metnini değiştirmeye çalışmışlardır. Reklam yasağı içeren yasalara karşı endüstrinin eylemleri tipik bir örnek olarak ele alınabilir.

### Reklam Yasaklarına Karşı

Tütün ürünlerinin reklamının satışı arttırdığı anlaşıldığı günlerde, endüstri tersini iddia etmiş ve karar vericilerin verilerini bulandırmak üzere, bir çok ülkede çocukların nasıl sigaraya başladıklarını araştıran anket uygulamaları yürütmüştür. Çalışmanın sonuç beklentisi çocukların reklamlar dışında bir çok nedenle sigaraya başladıkları yönündedir. Bu anketlerden biri 1987 yılında Türkiye’de yapılmıştır. Konya, Aydın, Trabzon, Erzurum, İstanbul ve Adana’da 7-15 yaş arası 1000 çocuğa sigaraya karşı tutumları sorulmuştur (22). Kanıt olarak kullanılması düşünülen bu çalışmanın 1986 yılına kadar sigara reklamı olmayan bir ülkede yapıldığı dikkate alınmamıştır.

Endüstrinin bu sahte verilerine rağmen ülkeler tütün ürünlerinin reklamını yasaklayan yasalar hazırlamaya girişmişti. Türkiye’de 1990 yılında Bülent Akarcalı ve arkadaşlarının bu kapsamda hazırladığı bir yasa teklifi Cumhurbaşkanı Turgut Özal tarafından veto edilmişti. Philip Morris firmasına ait bir dökümanda bu vetonun kendilerinin hükümet ilişkiler ve lobi başarısı olduğu belirtilmiştir (23). Özal’ın vetosundan bir yıl sonra Ekim 1992 tarihinde benzer bir yasa tasarısı Arjantin başkanı Carlos Menem’in önüne gelmişti. Yine aynı firmanın başka bir belgesinde Menem’in dikkatine Özal’ın veto gerekçesi getirildiği yazılmaktadır (8-9). Bu şekilde Menem’in de vetosu sağlanmıştır. 1993 yılında ise Mısır parlamentosu reklam yasağı teklifi üzerinde çalışmaya başlamıştır (24). Bu teklifi durdurmak için Philip Morris eylem planı yapmıştır. Kendi belgelerinde bu plan şu şekilde özetlenmiştir:

1. Yasanın mecliste ilerlemesini izlemek ve ilgili kilit pozisyondaki bireyleri belirlemek
2. Reklam yasaklarına karşı çıkabilecek müttefikleri belirlemek
3. Müttefiklerin kendi ilgi konularına uyarlanmış tartışma konularını hazırlamak
4. Yasa teklifinin komisyonda kalış süresini uzatmak için ilgili müttefikleri kullanmak
5. Varolan veya kurulacak resmi veya gayri resmi koalisyonlarla temas etmek
6. Genel kurulda tartışmaya girmesi olasılığını dikkate alarak teklife karşı çıkacak geniş bir grup parlamenter yaratmak

7. Güçlü bir reklam özgürlüğü medya kampanyası hazırlamak
8. Son savunma için mümkün olan en yüksek ödemeyi gerçekleştirmek
9. Reklam özgürlüğünü koruyabilecek proaktif başka politikalar önermek.

Proaktif politikalarından birinin Milli Eğitim Bakanlıklarına, bilimsel olarak etkin olmadığı ispat edilmiş, gençlik projeleri önermek olduğunu belgelerde görülmektedir. Türkiye’de ikinci reklam yasağını da içeren 4207 sayılı kanun 1992 yılında Adalet komisyonuna ulaşmıştır. Bu teklifin durdurulması için Philip Morris tarafından bir eylem planı yapılmıştır (25). Eylem planında reklam yasağının durdurulması karşılığında Milli Eğitim Bakanlığı’na gençlik projesi önerilmektedir.

Başka bir belgede Birleşik Arap Emirliklerindeki Uluslararası Reklamcılar Derneği (IAA) ve bölgede kurulacak başka şubeleri ile reklam özgürlüğünün savunulması planlanmaktadır (26). 1992-1994 bölge raporunda Türkiye Adalet komisyonunda reklam yasağını geri çevirmek için, yayıncılar ve reklamcılar birliğinin araç olarak kullanılarak satış noktası, medya, filmlerde reklamların sağlanması; tütün ekicileri aracılığıyla tütün ekonomisinin altüst olacağı savını getirilmesi planlanmıştır (27). Keza farklı bir belgede 25 Kasım 1996 tarihine kadar karar verecek Cumhurbaşkanının yasa teklifini veto etmesi için İzmir Ziraat Odası, Ege Sanayi Odası, Uluslararası Reklamcılar Derneği ve Türkiye Şubesi, Türkiye Reklam Ajansları Birliği’nin mektuplar yazdığı belirtilmektedir (28).

Formula-1 yarışları bir çok ülkede reklam yasalarını delmek veya geri çevirmek için kullanılmıştır. Bir endüstri dökümanında yarışın sigara markası taşıyan arabalarının sigara içme düzeylerine yaptığı etki araştırılmış ve sınırlandırılmış (reklam yasağı olan) pazarlarda en iyi iletişim aracı olduğu kanaatine varılmıştır (29). Sigaralarını eğlence ve sağlık kavramları ile eşleştirmek, gençlerin sağlık kaygılarını giderebilmek için reklamlarını spor dergilerine vermeyi ve spor etkinliklerine sponsor olmayı seçmişlerdir. Benzer şekilde sigaralarını bağımsızlık ve erkeklik sembolleri ile özdeşleştirmeye çalışmışlardır. Formula-1 sponsorluğu bu imajın yerleştirilmesi için çok önem taşımıştır.

Amerika’da 16 Temmuz 1989 Marlboro Grand Prix’sinde Marlboro logosu 94 dakikada 5933 kez görüntüye girmiş veya sözü geçmiştir. Bu yayın süresinin %49’udur (30). Bu gizli reklam bazı ülkelerde yasaların bozulmasında etkili olmuştur. Ülkemizde ise ciddi bir sivil toplum mücadelesi ile engellenmiştir. 1990’larda başlayan ve 10 yıl bir çok ülkede yürüttükleri kampanyalara rağmen sigara reklamları artık neredeyse tarih olmuştur.

Tütün endüstrisi başka birçok yasaya da müdahil olmuştur. Ülke pazarlarına girmek için yasalarda kendilerine yer açmak bunların ilk aşamasıdır. Türkiye pazarına girmek için Tekel ile ilgili kanunun değiştirilmesi için yaptıkları lobi etkinlikleri -Project Cork- raporunda anlatılmaktadır (31). Birçok ülkede Tekellerin özelleştirmesi için yapılan baskı ve lobi etkinliklerinde BAT firmasının parmak izleri bulunmaktadır (32).

Halklar kendilerini savunma teknikleri geliştirdikçe, yöntem değiştiren bu endüstri karşısında hızlı ve dinamik tepki verebilen kamu ve sivil sektörlerin ortaklığı gereklidir.

### **KAYNAKLAR**

1. Yussuf Saloojee & Elif Dagli. Tobacco industry tactics for resisting public policy on health V Bulletin of the World Health Organization, 2000; 78:7.
2. INFACT's 1998 People's Annual Report. Global Aggression. New York, Apex Press, 1998.
3. Tekel verileri
4. Tobacco explained: the truth about the tobacco industry in its own words. Hill and Knowlton memorandum In: Action on Smoking and Health. London, 25 June 1998 (<http://www.ash.org.uk/papers/tobeexpld.html>).
5. Boyce S. Note on a special meeting of the UK industry on environmental tobacco smoke, London, 17 February 1988. British American Tobacco (Bates No. 401247331).
6. Report on the European Consultancy Programme. Covington & Burling memorandum, 1990 (Bates No. 2500048956).
7. Durden D. Transmittal of summary report on public affairs components of study of the Social Aspects of Smoking research. RJ Reynolds, 22 December 1978 (Bates No. 500851301-26).
8. Veto of anti-tobacco law. Case analysis: Argentina. Philip Morris (Bates No. 2023005316-21).
9. Presidential veto of advertising ban-Argentina Philip Morris (Bates No: 2046436804).
10. Sweda E.L Jr and Daynard R.A Tobacco industry tactics British Medical Bulletin 1996; 32 (No.1):183-92.
11. Glantz SA, Smith LRA. The effect of ordinances requiring smoke-free restaurants on restaurant sales. Am J Public Health 1994; 84:1081-5.
12. No-smoking's victims. New York Post May 18, 1995:p 22
13. Philip Morris 2008 Annual Report
14. BAT 2008 Annual Report
15. JTI 2008 Annual Report
16. International Monetary Fund, World Economic Outlook Database, April 2009: Nominal GDP list of countries. Data for the year 2008
17. Monardi F, Glantz SA. Are tobacco industry campaign contributions influencing state legislative behavior?Am J Public Health. 1998 Jun; 88 (6):918-23.
18. Sprecht D (Letter to Helmut Kohl) RJ Reynolds June 8 1978 Access date: August 9 2001 Bates No:500877192/7194
19. 1988 Board Presentation –EEMA Bates no:2500103732
20. 20)1994 Original Budget Turkey Bates No:2500107933\_7968\_0
21. <http://www.timesonline.co.uk/tol/news/politics/article4926737.ece>
22. Juvenile Smoking Initiation in Turkey May 1987 bates No: 2501116464/6464A
23. Philip Morris Document Bates No :2500120503\_0537\_0
24. The threat of a total ban on tobacco advertising in Egypt. Bates No: 2501066298\_6320\_0

25. Turkey ad ban proposal Bates NO:2501362209\_2212\_0
26. Media Strategy Bates No:2501173278\_3297\_0
27. Three year plan 1992-1994 bates No:2040708337\_8471\_0
28. PMI Cooperate Affairs Weekly Highlights by Region Bates No: 2077635787\_5793\_0
29. Formula 1 Worldwide evaluation Bates:2500156422
30. Blum A. Sounding Board, The Marlboro Grand Prix- Circumvention of the Television Ban on Tobacco Advertising New Engl J Med 1991; 324:913
31. Project Cork Presentation 1983 - Bates No:2058023297
32. Gilmore AB, Radu-Loghin C, Zatushevski I,McKee M. Pushing up smoking incidence: plans for a privatised tobacco industry in Moldova. The Lancet, Vol. 365 No. 9467 pp:1354-9.

# TÜRKİYE'DE TÜTÜN TÜKETİMİNİN EKONOMİK YÜKÜ

Zeynep ÖNDER

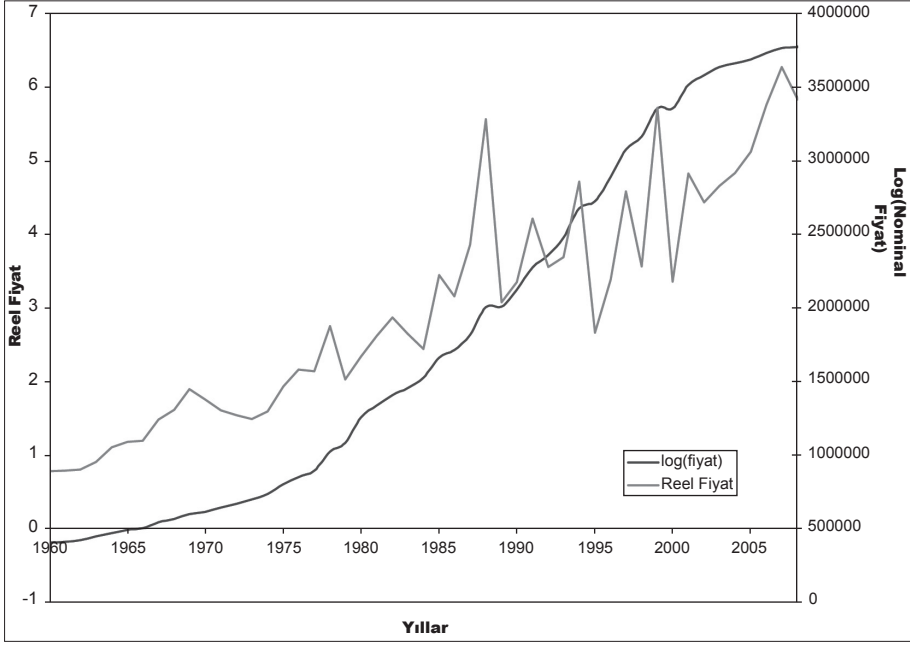
Sigaradan alınan vergileri artırarak sigara fiyatlarının artırılması halk sağlığı yetkilileri tarafından kazan-kazan stratejisi olarak belirtilmektedir. Vergi artışı ile sigara fiyatları arttığında, kişiler içtikleri miktarı azaltarak ya da sigarayı bırakarak tüketimlerini azaltmakta, hükümetler sigaradan topladıkları vergi gelirlerini artırmaktadır. Van der Merwe ve Abedian'ın (1999) belirttiği gibi vergilendirme, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, tütün tüketimini azaltmada gelişmiş ülkelere oranla daha etkili bir mekanizmadır (1). Bu durum gelişmekte olan ülkelerde kişilerin fiyat artışına karşı daha duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Dünya Bankası verilerine göre, sigara fiyatları %10 artırılsa, gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketimi %8 azalırken, gelişmiş ülkelerde %4 azalmaktadır (Dünya Bankası, 1999) (2). Günümüzde, Türkiye'de olduğu gibi, çoğu ülke hükümetleri sigaradan alınan vergileri ve bunun sonucu olarak sigara fiyatlarını artırarak önemli miktarda gelir elde etmektedir. Örneğin, ülkemizde tütünden ve sigaradan toplanan vergiler 2006 yılında vergi gelirlerinin %8.1'ini, toplam gelirlerin %6.6'sını oluşturmaktadır.

## **SİGARA FİYATLARI**

Türkiye'de sigara fiyatları 1960-2006 yılları arasında reel bazda yıllık %4.3 oranında artmıştır (Şekil 1). Nominal fiyatlar enflasyon nedeniyle zamanla sürekli olarak artmasına rağmen, yüksek enflasyonun olduğu dönemlerde fiyatlar enflasyona göre ayarlandığından reel fiyatlarda zikzaklar gözlemlenmektedir. Özellikle 2002 yılındaki vergi düzenlemelerinden sonra reel bazda da sigara fiyatları artmaktadır.

Ülkemizde değişik markadaki sigara fiyatları arasında oldukça fazla farklılık bulunmaktadır. 2008 Aralık ayında en ucuz sigara (Kısa Sipahi) 1,75 TL'dan satılırken, en yüksek sigara fiyatı (Parliament) 6,00 TL'dir. Bu farklılık sigara fiyatla-





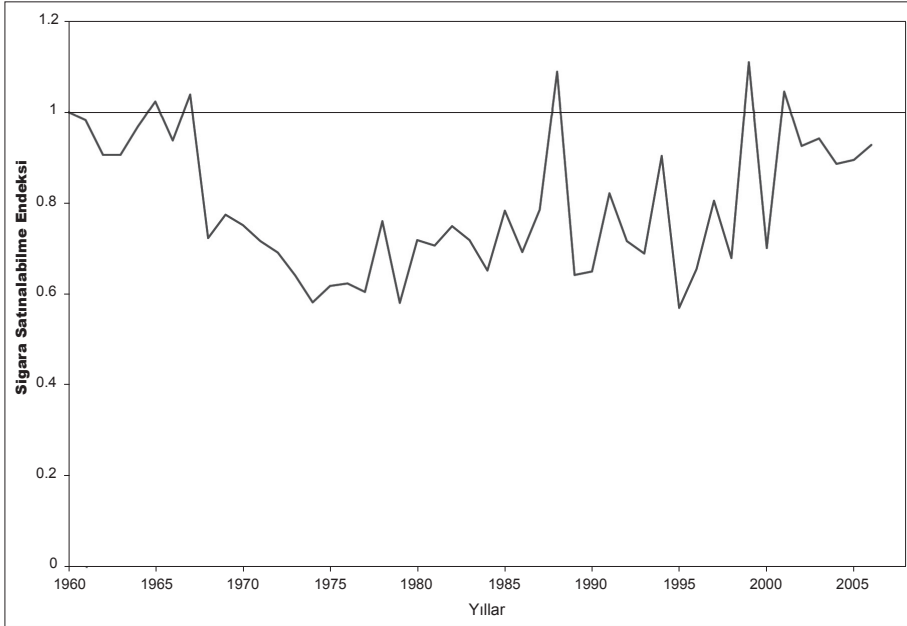
**Şekil 1.** Türkiye'de reel ve nominal sigara fiyatları, 1960-2008

rı artırıldığında kişilerin daha düşük fiyatlı sigaralara yönelmeleri nedeniyle, sigarayı bırakma eğilimini azaltmamaktadır.

### **Sigaradan Alınan Vergiler**

Reel sigara fiyatları özellikle 2002 senesinden sonra artış göstermektedir. Bu durum sigaradan alınan vergi türlerinde yapılan değişiklikten kaynaklanmaktadır. 2002 yılına kadar sigaradan alınan vergi çeşitli fonlara ayrılırken, her bir sigara markası için farklılık gösterebilmektedir. Özel tüketim vergisi (ÖTV) kanununun çıkması ile birlikte, sigaradan da ÖTV alınmaya başlanmıştır. İlk olarak ÖTV oranı %49,5 olarak belirlenmiştir. Ocak 2003'de %55,3'e çıkarılmıştır. 2004'de yerel tütün üretimini korumak ve özelleştirilmeye çalışılan TEKEL'in değerini artırmak amacıyla, ÖTV oranları sigaradaki oryantal tütün miktarına göre belirlenmeye başlanmıştır. Buna göre, 20 sigaralık paket başına alınan vergiler, 350 TL ile 1.000 TL arasında değişmiştir.

Bu durumdan yararlanmak isteyen sigara üreticileri sigarada kullandıkları tütün içeriğini "Virginia" tipi tütünden "Oriental" tip tütüne değiştirerek ödedikleri vergi miktarını azalttıkları için, Temmuz 2005'den itibaren sigara paket fiyatına bağlı olarak oransal ve maktu vergi uygulamasına geçmiştir. Bu tarihten itibaren, düşük fiyatlı sigaralardan maktu vergi, yüksek fiyatlı sigaralardan da oransal vergi alınmaya başlanmıştır. Günümüzde sigara fiyatı 2.67 TL'nin altında ise,



**Şekil 2.** Sigara alım gücünün göstergesi, 1960-2008

maktu vergi olarak 20 sigaralık paket başına 1,55 TL veya adet başına 7,75 kuruş ÖTV alınmaktadır. Paket fiyatı 2.67 TL'nin üzerindeki sigaralardan ise, %58 oransal ÖTV alınmaktadır.

Sigaradan ÖTV'ye ek olarak katma değer vergisi (KDV) de alınmaktadır. KDV oranı bütün sigaralar için perakende satış fiyatının %15,25'dir. İki vergi oranı birleştirilince, yüksek fiyatlı (yani fiyatı 2,67 TL'den yüksek olan) sigaralardan alınan toplam vergi oranı %73,25'e çıkmaktadır. Düşük fiyatlı sigaralarda, sigara fiyatına göre oran değişmektedir. Örneğin en düşük fiyatlı sigara olan Kısa Sipahi'deki vergi oranı (%88,6 ÖTV ve %15,25 KDV) %103,82'yi bulmaktadır. Bu durumda toplam vergi oranı düşük fiyatlı sigaralarda daha yüksek olmaktadır.

## SİGARAYI ALIM GÜCÜ

Kişilerin gelirleri arttıkça, sigara alım güçleri de artmaktadır. Türkiye'de yıllar boyunca kişi başına düşen gayri safi yurtiçi hasıla (GSYİH) arttığından, ortalama olarak kişilerin alım gücü de artmaktadır. Hem sigara fiyatları, hem de gelir artarsa kişilerin sigara satın alma güçleri nasıl değişir? Bunu hesaplamak oldukça karmaşık olmasına rağmen, basit bir şekilde ortalama reel sigara fiyatı ile ortalama kişi başına düşen reel GSYİH oranına bakarak yaratılan endeksin yıllara göre değişimi ile sigara satın alma gücünün yıllara göre değişimi izlenebilir. Şekil 2'de 1960 yılı baz alınarak hesaplanan sigara alım gücü göste-

<b>Tablo 1. Sigaraya harcanan para ile alınabilecekler (aylık harcama 314.860 TL)</b>					
<b>Yiyecek Ürünleri</b>			<b>Ev Eşyaları</b>		
Ekmekek (adet)	16,47	Ispanak (kg)	13,32	Elektrik Süpürgesi	0,54
Pirinç (kg)	6,82	Taze Soğan (kg)	9,93	Çamaşır Makinesi	0,18
Makarna (paket)	9,85	Seker	13,54	Buzdolabı	0,23
Et (kg)	2,25	Cay	2,58	Dikiş Makinesi	0,36
Tavuk (kg)	4,34	Kahve	0,70	Renkli TV	0,17
Süt (litre)	11,92	Siyah Zeytin	2,87	Ulaşım	
Beyaz peynir (kg)	2,79	Bal	2,03	Dolmuş	34,98
Yoğurt (kg)	9,15	Konserve	6,39	Otobüs	39,36
Yumurta (adet)	106,24	<b>Çocuk Kıyafetleri (adet)</b>		Benzin (litre)	14,42
Domates (kg)	7,94	Palto	1,43	<b>Kira, elektrik, su</b>	
Fasulye (kg)	4,83	Ceket	2,92	Aylık Kira	2,14
Patates (kg)	29,57	Pantolon	7,01	Su (m3)	20,71
Ceviz (kg)	1,12	Okul önlüğü	8,76	LPG (12 kg)	1,66
Portakal (kg)	20,14	Tişört	9,10	Fueloil	36,69
Muz (kg)	5,78	Çorap (çift)	73,54	Elektrik (kvs)	110,13
Elma (kg)	15,99	Okul Çantası	10,16	Odun (aylık)	1,27
Lahana (kg)	30,02	Ayakkabı	6,28	Linyit kömürü (ton)	1,10
Kaynak: Önder (2002) (3)					

ılmaktadır. Buna göre endeks değeri 1'in üstüne çıkması durumunda sigara daha az alınabilir, 1'in altına düşmesi durumunda ise daha çok alınabilir hale gelmektedir. Kırk sekiz yıl boyunca, sigara 1960 senesine göre sadece birkaç sene sigara daha az alınabilir hale gelmiş, çoğunlukla sigara fiyatındaki artış gelir artışına göre daha az olmuştur.

Sigaraya harcanan para ile neler alınabilir? Bu sorunun cevabı kişilerin sigaraya ayırdıkları paranın büyüklüğünün ve sigaranın kişilerin bütçelerine olan yükünün görülmesi bakımından önemlidir. Önder, DİE'nin Hanehalkı Tüketim Anketi sonuçlarına göre, hanehalklarının sigaraya veya tütüne harcadıkları paralarla neler

<b>Tablo 2. Sigaraya harcanan toplam paranın çeşitli kuruluş bütçelerine oranları, 2007</b>	
<b>Kuruluşlar</b>	<b>Sigaraya Harcanan Para/Bütçe</b>
Milli Eğitim Bakanlığı	0.78
Milli Savunma Bakanlığı	1.28
Sağlık Bakanlığı	2.53
Emniyet Genel Müdürlüğü	2.71
Devlet Su İşleri	4.21
T.C. Karayolları Genel Müdürlüğü	4.89
Diyanet İşleri Başkanlığı	10.17
Ulaştırma Bakanlığı	20.67
Bayındırlık Bakanlığı	22.73
Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı	44.19

alınabileceğini hesaplamıştır (3) (Tablo 1). Bu çalışmaya göre, 1994 yılında hanehalkları aylık olarak 314.860 TL'yi sigaraya harcamaktadır. Bu miktar günümüz parası (Ocak 2009) ile 34,10 TL tutmaktadır. Bu para ile o dönemde 16,5 adet ekmek veya 12 litre süt veya 6,8 kilo pirinç veya 13,3 kilo ıspanak veya 16 kilo elma alabildiği gibi, bir aylık sigaraya harcadıkları para ile 7 çocuk pantolonu veya 9 çocuk tişörtü ya da 6 çift çocuk ayakkabısı alınabilir. Ayrıca yıllık sigara harcamaları 2,14 aylık ortalama kiraya ya da 1.3 ton odun veya 1,1 ton linyit kömürü harcamasına denk düşmektedir.

Ülkemizde 2007 yılında yaklaşık olarak 16,660 milyon TL sigaraya harcanmıştır. Yılda sigara için harcanan toplam paranın değişik kurumların bütçelerine oranları Tablo 2'de görülmektedir. Örneğin, sigaraya harcanan para, Sağlık Bakanlığı bütçesinin 2.5 katına, Milli Eğitim Bakanlığı bütçesinin ise %78'ine tekaül etmektedir.

### FİYAT VE GELİR ESNEKLİĞİ

Tütün kontrolünde sigara fiyatlarının etkinliği sigaraya olan talebin fiyat esnekliği ile ölçülmektedir. Fiyat esnekliği, herhangi bir malın fiyatındaki yüzde artışın, talep edilen miktarı yüzde olarak nasıl değiştirdiğini ölçmektedir. Fiyat esnekliği, toplam sigara tüketiminden hesaplanabileceği gibi, kişilerin tüketiminden de hesaplanabilmektedir.

Türkiye'de sigaranın fiyat esnekliğini toplam tüketim değerleri üzerinden tahmin eden üç çalışma vardır. İlk olarak, 1960 -1988 yılları arasında yıllık zaman serileri kullanılarak hesap edilmiştir (4). Bu dönem için hesaplanan ortalama fiyat esnekliği -0.21'dir. Bu değere göre, sigara fiyatları %10 arttığında, sigara tüketiminin %2.1 azalacağı tahmin edilebilir. İkinci çalışmada 1960-2000 yılları arasındaki veriler kullanılarak değişik modellerle fiyat esnekliği hesaplanmıştır (3). Fiyat esnekliği, kullanılan modele göre -0.19 ile -0.28 arasında değişmektedir. Toplam verileri kullanan üçüncü çalışma ise 1960-2006 yıllarını kapsamaktadır. Bu çalışmada Türkiye'deki sigaraya olan talebin fiyat esnekliği -0.3311 ile -0.4390 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, ortalama sigara fiyatı %10 artarsa, örneğin 3,50 TL'den 3,85 TL ye çıkarsa, sigaraya olan talep 5.6 milyar paketten, 5.4 milyar pakete düşeceği tahmin edilebilir.

Bu değerler kullanarak sigaradan alınan özel tüketim vergisi oranının %58'den %60'a, %65 ve %70'e çıkarılmasının sigara tüketimine ve vergi gelirlerine olan

	<b>Tablo 3. Vergi artışının tüketim ve hükümet gelirlerine etkileri, 1960-2006</b>					
	<b>Fiyat Esnekliği = -0.3311</b>			<b>Fiyat Esnekliği = -0.4390</b>		
	<b>% 60</b>	<b>% 65</b>	<b>%70</b>	<b>% 60</b>	<b>% 65</b>	<b>% 70</b>
Tüketimdeki değişiklik (%)	-2.7	-11.7	-26.9	-3.6	-15.6	-35.7
Vergi gelirlerindeki değişiklik (%)	18	30	43	17	24	26
Kaynak: Yürekli ve ark. (2009) (6)						

**Tablo 4. Hanehalkı sigara tüketiminin fiyat esnekliği, 1994 ve 2003**

Fiyat Esnekliği*	Bütün Hane Halkları		En Düşük Gelirli Hane Halkları		En Yüksek Gelirli Hane Halkları	
	1994	2003	1994	2003	1994	2003
Sigarayı Bırakmaktan Dolayı	-0.03	-0.20	-0.12	-0.31	0.15	-0.15
Az İçmekten Dolayı	-0.39	-0.47	-0.34	-0.68	-0.30	-0.36
Toplam Fiyat Esnekliği	-0.41	-0.67	-0.47	-0.99	-0.16	-0.51

\*Yuvarlamadan dolayı toplam fiyat esnekliğinde farklılıklar vardır  
Kaynak: 1994 değerleri Önder (2002) (3); 2003 değerleri Önder ve Yürekli (2005) (5)

etkileri simülasyon yapılarak karşılaştırılmıştır. Tüketimdeki ve hükümet gelirlerindeki değişiklik, analizde kullanılan fiyat elastikiyetine bağlıdır. Tablo 4'den de görülebileceği gibi, ÖTV %65'e yükseltildiğinde, tüketim %11.7 ile %15.6 arasında azalmaktadır. Tüketimin azalmasına rağmen, ÖTV'deki bu artış sonucu hükümetin sigaradan elde edilen vergi gelirleri %17 ile %18 arasında artmaktadır. ÖTV %70'e çıkarılacak olursa, simülasyon sonuçlarına göre, paket başına alınan vergi oranı %85.25'a çıkacak, tüketimdeki azalma %26.9 ile %35.7 arasında değişecek ve sigaradan toplanan vergi gelirleri de %26 ile %43 arasında artış gösterecektir.

İki çalışmada hanehalklarının sigaraya olan talebin fiyat esnekliği DİE'nün 1994 ve 2003 yılı Hanehalkı Tüketim Harcamaları anketi sonuçları kullanarak hesaplanmıştır (3, 5). Tablo 3'de en düşük ve en yüksek gelir grubundaki hanehalklarının fiyat esneklikleri sunulmuştur. Hanehalkı bazında hesaplanan fiyat esnekliklerini ikiye bölmek ve böylece sigaraya olan talebin düşmesini iki şekilde açıklamak mümkündür. Talepteki azalmanın bir kısmı bazı sigara tiryakilerin sigarayı bırakmaları sonucu, bir kısmı da sigara içenlerin içtikleri sigara miktarını azaltmaları sonucu oluşmaktadır. 2003 senesinde 1994'e oranla hanehalklarının fiyat esnekliğinin daha arttığını görüyoruz. 2003 verilerine göre, sigara fiyatı %10 arttığında, hanehalklarının tüketimlerini %6.7 azalttıkları tahmin edilebilir. Tüketimdeki bu düşmenin %2'si, hanehalkları

**Tablo 5. Hanehalklarının sigara harcamalarının toplam harcamadaki yeri ve vergi artırım öncesi ve sonrası vergi payları**

Hanehalkları	Sigara Harcamalarının Toplam Harcamalara Oranı (%)	Sigaradan Toplanan Vergilerdeki Payları (%)	Sigaradan Alınan Vergiler Artırıldığında, Vergi Payları (%) Vergideki Artış Oranı		
			% 25	% 50	% 100
En Düşük Gelirli	5.79	23.44	6.77	6.43	5.88
Orta Gelirli	5.15	35.17	40.64	40.59	40.48
En Yüksek Gelirli	2.55	41.39	52.58	52.98	53.63
Toplam	3.93	100.00	100.00	100.00	100.00

Kaynak: Önder ve Yürekli (2005) (5)

nın sigarayı bırakmalarından, %4.7'si ise içtikleri sigara miktarını azaltmalarından kaynaklanmaktadır. En düşük gelir grubundaki hanehalklarının fiyat esnekliği en yüksek gelir grubundaki hanehalklarına göre tahmin edildiği gibi daha yüksektir. Bu sonuçlara göre, sigara fiyatları %10 artırıldığında, en düşük gelir grubundakilerin sigara tüketimleri %9.9 azalırken, en yüksek gelir grubundakilerin tüketimi %5.1 azalmaktadır.

### **VERGİ TOPLANMASINDAKİ EŞİTSİZLİK**

Kişiler bütçelerinin ya da gelirlerinin ne kadarını sigaraya harcamaktadırlar? Önder ve Yürekli'nin, DİE'nin 2003 Hanehalkı Tüketim Harcamaları anketi sonuçlarını kullanarak yaptıkları hesaplarda, genel olarak hanehalklarının toplam harcamalarının %4'ünün sigaraya yapıldığı gösterilmiştir (5). Bu oran, düşük gelirli hanehalklarında daha yüksektir. Çalışmalarında bütün hanehalklarını üç eşit gruba ayırmışlar ve bu grupların sigara harcamalarını incelemişlerdir. En düşük gelir grubundaki hanehalklarının yaptıkları harcamaların %5.8'i, orta gelir düzeyindekilerin harcamalarının %5.2'si en yüksek gelir grubundaki hanehalklarının harcamalarının %2.6'si sigaraya ayrılmaktadır. Tablo 5'de bu grupların sigaradan alınan vergilerin yüzde kaçını ödedikleri de görülmektedir. Buna göre, en düşük gelir grubundakiler, sigaradan alınan vergilerin %23.4'ünü, orta gelir grubundakiler %35.2'sini ve en yüksek gelir grubundakiler de %41.4'ünü ödemektedirler.

Sigaradan alınan vergilerin artırılması durumunda en çok tartışılan konulardan birisi düşük gelirli vergi artırımlarından daha çok etkileneceği yönündedir. Önder ve Yürekli, sigaradan alınan vergilerin %25, %50 ve %100 artırıldığında üç gelir grubunun vergi ödemelerinin nasıl değiştiğini incelemişlerdir (5). Sigaradan toplanan vergiler %25 arttığında, toplanan vergilerin sadece %6.77'i en düşük gelir grubundakiler, %52.58'i ise en yüksek gelir grubundakiler tarafından ödeneceğinden, vergi adaletsizliğine neden olmayacağı gibi, vergilerin artırılması vergi eşitsizliğini azaltacağı düşünülebilir.

Ülkemizde sigaradan alınan vergilerin artırılması durumunda hükümet kaynakları artacağı gibi, vergi eşitsizliği engellenecek ve elde edilen vergi gelirleri ülke ekonomisine katkıda bulunmak amacıyla kullanılacaktır.

### **KAYNAKLAR**

1. Van Der Merwe R, Abedian I. A Reduction in Consumer Expenditure on Cigarettes and its Effects on Employment: A Case Study of South Africa. *Contemporary Economic Policy*, 1999; 17:412-22.
2. Dünya Bankası. *Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control*. A World Bank Publication. Washington DC: The International Bank for Construction and Development, 1999.
3. Önder Z. "The Economics of Tobacco in Turkey: New Evidence and Demand Estimates," HNP Discussion Paper, Economics of Tobacco Paper No. 2, The International Bank for Reconstruction and Development, World Bank, 2002.

4. Tansel A. "Cigarette demand, health scares and education in Turkey," *Applied Economics*, 1993; 25:521-9.
5. Önder Z, Yürekli AA. "Do Increasing Awareness and Tobacco Control Policies Reach Poor Smokers: Smoking Behavior of Poor in Turkey in 1994 and 2003, Presented at the 5th International Health Economics Association World Congress, 10-13 July, 2005, Barcelona, Spain.
6. Yürekli AA, et al. Challenges and Opportunities for a Tobacco Free Turkey. Unpublished Manuscript, 2009.

# TÜTÜN KONTROLÜNDE ULUSAL MEVZUAT

Osman ELBEK

“Çocukları hedef alıyorduk. Etik ve yasal olmadığını söyledim. Bana şirket politikası olduğu söylendi.”

(RJ Reynold Firması Satış Temsilcisi)

“Aradan geçen bunca yıl, sanırım gelişmiş ülkelerde sigaranın yenilgisiyle sonlandı. Ben bu ülkelerde koruyucu tıbbın kazandığını düşünüyorum. Ama bütün dünya genelinde baktığımda tütün endüstrisi kazanmış gibi görünüyor.”

(Dr. Richard Peto)

Hikâyeyi aslında hepimiz biliyoruz: Yaşlanan nüfusu nedeniyle emeklilik masraflarının giderek arttığı bir Batı Avrupa ülkesine, 2001 yılında dünyanın önde gelen sigara tekellerinden birisinden resmi bir yazı ulaşır. Yazıda söz konusu ülkenin emeklilerine ayırdığı kaynak nedeniyle zorlandığının farkında olduğu belirtilerek, sigara alışkanlığının ülke ekonomisine getirdiği fayda anlatılmaktadır. Sigara tekelinin hesaplarına göre ülkedeki insanların tütün alışkanlığına sahip olması ekonomiye yıllık 100 milyon sterlin tasarruf sağlamıştır. Çünkü tütün alışkanlığına sahip tiryakiler erkenden ölmüş ve ülke emeklilik masrafından kurtulmuştur. Tütün bağımlılığının sonuçları ve tütün endüstrisinin para kazanmak uğruna insani değerleri hiçe sayabilmesi bundan daha çarpıcı bir örnekle anlatılabilir mi?

Refahın, zenginliğin ve demokrasinin yaygınlaştığının iddia edildiği günümüz dünyasında açlık ve tütün bağımlılığı dünyayı tehdit eden iki küresel sorundur. Gerçekten de tütün bağımlılığı yirminci yüzyılda yüz milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. Bugün itibarıyla her yıl yaklaşık beşbuçuk milyon kişinin tütün kullanımının yol açtığı bir hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (1). Öte yandan tütünün yol açtığı sorunlar için yapılan gelecek projeksiyonları da oldukça karamsardır. Çünkü dünyada etkin tütün kontrol politikaları hayata geçirilmezse 2030 yılında sekiz milyondan fazla, yirmibirinci yüzyılda ise bir milyar kişinin öleceği tahmin edilmektedir (1). Türkiye’de ise halen yaklaşık yirmi milyon kişi sigara içmektedir (2). Türkiye Cumhuriyeti Başbakanlık Makamı, Türkiye’de halen her yıl yüzbin kişinin tütün kullanımı nedeniyle hayatını kaybettiğini ve bu sayının 2030 yılında 240 bin kişiye yükseleceğini belirtmektedir (3).



Yukarıdaki veriler tütün bağımlılığı ile etkin biçimde mücadele etmenin toplum sağlığı açısından ne kadar önemli olduğunu altını çizmektedir. Öte yandan Türkiye, 2007 bütçesinde Çevre Bakanlığı'na 1; Sağlık Bakanlığı'na 6,5; Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'na 16 ve Milli Eğitim Bakanlığı'na 21 milyar YTL kaynak ayırırken, aynı yıl 25 milyar YTL'yi tütün endüstrisine sigara satın almak için aktarmıştır. Sorunun ekonomik boyutunu vurgulayan bu veriler, ulusal tütün kontrolünün, ekonomik krizlerin eksik olmadığı Türkiye için ne kadar hayati olduğunu da ortaya koymaktadır. Kitabın bu bölümü, sosyoekonomik ve toplumsal faktörler için kritik öneme haiz olan küresel tütün kontrolü mücadelesinin Türkiye ayağını, ulusal mevzuat kapsamı dahilinde tartışmayı hedeflemektedir. Yazının ilk bölümünde ulusal kontrol planını tetikleyen küresel süreçler hatırlatılacaktır. İkinci bölümde tütün tüketiminin kısıtlanmasının felsefesine kısaca değinilecek ve son bölümde ulusal mevzuatın analizi yapılacaktır.

### **“KÜRESEL DÜŞÜN” & “ULUSAL/YEREL DAVRAN”**

Bilimsel literatür tütün ürünlerinin yüksek fiyatla satışa sunulmasının, dumanlız hava sahası yaratmanın, konu hakkında medya kampanyası yapmanın, tütün ürünlerinin zararlarını ve tüketim kısıtlamalarını belirten uyarı yazıları kullanmanın, isteyen bireylere sigara bırakma desteği sunmanın ve tütün endüstrisinin reklâm yapmasını önlemenin tütün kontrolünün temel bileşenleri olduğunu belirtmektedir (1). Oysa kapsamlı sigara bırakma hizmetlerinden yararlanabilen, tütün dumanının pasif etkileniminden veya tütün endüstrisinin reklâm kampanyalarından korunabilen kişi sayısı dünya nüfusunun ancak %5 kadardır (1). Dünya deneyimleri, tütün pazarına sahip çok uluslu şirketlerin ekonomik ve siyasi güçleri karşısında ulusal hükümetlerin tek başlarına önemli bir başarı sağlayamadığını göstermiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2003 yılında “Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (TKÇS) adını verdiği bir rehber hazırlamıştır. Anılan sözleşme konu hakkında etkin kontrol önlemlerini düzenlemektedir. TKÇS önce DSÖ'nün Genel Kurulu'nda kabul edilmiş, ardından DSÖ'ye üye ülkelerin Sağlık Bakanları tarafından imzalanmış ve sonrasında da ulusal parlamentolarda kabul edilmeye başlamıştır. Sözleşmeyi parlamentolarında kabul eden ülke sayısı kırk olduktan sonra sözleşme “Uluslararası Yasa” özelliğini kazanmıştır. Türkiye, TKÇS'ni Nisan 2004'te imzalamış ve sözleşme Kasım 2004'te Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM)'nde kabul edilmiştir. TBMM'nin bu yasayı kabulü sonrasında ulusal tütün kontrol programı Türkiye'de büyük bir hız kazanmıştır. Yazının ileri bölümlerinde aktarılacak mevzuatın pek çoğu TKÇS'nin TBMM'de kabul edildikten sonra hazırlanan Ulusal Tütün Kontrol Programı'na dayanmaktadır.

### **ÖZGÜRLÜKTEN ÖDÜN MÜ VERİYORUZ?**

Orhan Hançerlioğlu “Düşünce Tarihi” isimli kitabında İsa'dan önce 700 yıllarında insanlığın yaşadığı hayal kırıklığına dikkat çekerek özlem duyulan altın çağı şu satırlarla tanımlamıştı: “Yüzyıllarca önce, kuzeyden gelerek Balkan yarımadası-

nın güneyine inen İyon, Dor ve Eolya boyları, buraları ele geçirerek yerleştiler. Çobanlıkla geçiyor, eşitlik ve özgürlük içinde yaşıyorlardı. Kimsenin kimseye üstünlüğü yoktu. Herkes doğadan ortakça ve eşitçe payını alıyordu. Bolluk vardı ve yoksulluk bilinmiyordu. Düzeni, doğal yasalar sağlıyordu. Devlet, yasa, dış ve iç baskılar yoktu. Hemen hiçbir suç işlenmiyor, buna karşı da hiçbir ceza düşünülüyordu. Mutluydular.” (4). Bir açıdan bakıldığında insanlığın uygarlık tarihi, İyon, Dor ve Eolya boylarının yaşadığı eşitlik, özgürlük ve kardeşliğin yeniden kurulması tarihidir. Bu nedenle insanın insansılaşma serüveninin sürebilmesi için, insanlığın bu üç değere azami özen göstermesi gereklidir. Kuşkusuz tütün kontrolü konusunda da etkin politikalar üretilirken özgürlük kavramı dikkatle göz önüne alınması gereken evrensel bir insanlık değeri olarak karşımızda durmaktadır. Bu başlık altında konu hakkındaki ulusal mevzuat özgürlük kavramı açısından kısaca analiz edilecektir.

Özgürlük kavramı hakkında yapılması gereken ilk tespit insanın sosyal bir canlı olduğudur. Çünkü insan aklını ve bilincini belirleyen temel değişken toplumsal ilişkilerdir. Hançerlioğlu'nun ifadesiyle tanımlayacak olursak “insan toplumu olmaksızın insan usu, insan bilinci ve insan düşüncesi de olamaz”dı (5). İnsanın benliğini ve bilincini etkileyen bu toplumsal yapının uyum içerisinde sürdürülebilmesi için kimi düzenlemelerin gerektiği açıktır. Öte yandan günümüz insanı dünden çok daha fazla oranda bir başkasını etkileyebilecek bir konumdadır. Nietzsche insanın en insancıl davranışının bir başkasının utanmasını önlemek olduğunu söylemektedir. Albert Einstein ise ancak başkaları için yaşanmış bir hayatın bir şeye değer olduğunu vurgulamaktadır. Fakat ne yazık ki modern dünyanın insanı, hukuki düzenlemelere ihtiyaç duymadan bir başkasını düşünme ve onun zarar görmemesi için kendisini özgürce kısıtlamayı tercih etmemektedir. Öte yandan “ben”in, “biz”den ve “öteki”nden üstün ve öncelikli olduğu saplantısı, toplumsal hayatın bireysel keyfiliklere bırakılmayıp, birtakım yasal güvenceler altına alınmasını da zorunlu kılmaktadır. Tütün kontrolü konusunda var olan hukuki mevzuat bu saikle şekillenmiştir.

İnsanın özgürlüğü; “bir şeyi yapma veya yapmama, belli biçimde davranma veya davranmama erki” ise (6), “sigara içme” ve “sigara içmeme özgürlüğü”nü de insanın en temel haklarından birisi olarak görmek gereklidir. Haklar arasında hiyerarşik bir ilişki bulunmadığına göre her iki özgürlükten birisini kolayca tercih edebilmek olanaklı değildir. Öte yandan “sigara içme” ve “sigara içmeme” özgürlükleri arasında çatışma olduğu da aşikârdır. Bu iki özgürlük arasında yaşanan çatışma; birden çok kişinin bulunduğu kamu ve özel alanlarda, sigara içme özgürlüğünü kullanmak isteyenlerle, sigara içmeme özgürlüğünü kullanmak isteyenler arasında yaşanır. Sorun bu özgürlüklerden hangisinin hangi yollarla sınırlanacağıdır.

Modern toplumlarda kişinin kendisine olan sorumluluğunun dışında ailesine, diğer kişilere ve topluma karşı da ödev ve sorumlulukları olduğu kabul edilir. Bu nedenle herhangi bir alanda (örneğin “okulda”), herhangi bir özgürlük (örneğin

“sigara içme özgürlüğü”) tanımlanırken, kişinin topluma, ailesine ve diğer kişilere ödev ve sorumluluklarıyla yüklü bir şekilde tanımlanması gereklidir (6). Pasif sigara dumanı maruziyetinin yol açtığı sağlık sorunları, tütün dumanının yaydığı koku, yangınlar, çevre kirliliği ve tüketimin neden olduğu ulusal/küresel ekonomik yük düşünüldüğünde, bu özgürlüğü kullanan kişilerin, yukarıda sayılan nedenlerden dolayı kısıtlı bir özgürlüğe sahip olduğu kabul edilmelidir. Çünkü toplumlar genel sağlık ve daha önemlisi kamu yararı nedeniyle kimi özgürlüklere kısıtlama getirebilirler. Öte yandan getirilen bu kısıtlamalar zaten insanın toplumsal bir canlı olarak yaşayabilmesinin en temel koşullarıdır.

Tütün kontrolü konusunda getirilen kısıtlamaların ve/veya zorunlulukların sigara kullanmak isteyen bireylere uygulanması da insan haklarının ihlali olarak değerlendirilemez. Çünkü genel sağlık ile kamu yararını bozan ve bir başkasını olumsuz biçimde etkileyen özgürlük “sigara içmeme özgürlüğü” değil, aksine “sigara içme özgürlüğü”dür. Bu nedenle kurallara ve kısıtlamalara tabi olmaması gereken özgürlük “sigara içmeme özgürlüğü”dür. Bu bakış açısı nedeniyle ulusal ve küresel planda tütün kontrolünde yapılan düzenlemeler tütün lobisinin sıklıkla tanımlamaya çalıştığı gibi yasakçı olmayıp özgürlüklerden yanadır.

Konu hakkında ifade edilmesi gereken başka bir konu da, tütün kontrolü için gündeme getirilen kısıtlamaların sadece pasif sigara dumanının başka bir birey üzerinde yol açtığı sağlık sorunlarına indirgenemeyeceğidir. Çünkü bu indirgemeci bakış açısı, bireylerin başka birisinin sağlığı üzerinde olumsuz etkiye neden olmadıkça tütün kullanımının kamu yararı üzerine olumsuz bir etkiye neden olmadığı gibi yanlış bir önkabule dayanmaktadır. Oysa yazının girişinde de ifade edildiği gibi sağlık ve eğitim hizmetlerine ayrılan ekonomik kaynaktan çok daha fazlası tütün endüstrisine ayrılmak zorunda kalınıyorsa, orada ulusal veya küresel bir kamu yararından söz etmek mümkün müdür?

Sermayenin daha fazla para kazanmak uğruna tütün tüketimini bireysel özgürlük ihlali tartışmasına çekmek istediği açıktır. Ancak kamu yararının para kazanmaktan daha önemli olduğuna inanan bireylerin ve örgütlerin, bu tartışmaya kamu yararı perspektifiyle müdahil olması gereklidir. Zaten Anayasa Mahkemesi'nin 1998/24 esas sayılı ve 1999/9 karar sayılı kararı da konunun bu yönüne dikkat çekmektedir. Söz konusu davada Ankara 7. İdare Mahkemesi, 7.11.1996 günlü ve 4207 sayılı “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”un 3. maddesinde yer alan “her ne suretle olursa olsun reklam veya tanıtımının yapılması” sözcükleri ile geçici 2. maddesindeki “reklam” sözcüğünün Anayasa'nın 2., 13. ve 48. maddelerine aykırılığı savıyla iptalini istemiştir. Ankara 7. İdare Mahkemesi başvurusunda, tütün ürünlerinin zararlarını önlemek amacıyla çıkarılan Yasa'nın, tütün üretimini ve satışını engellemediği halde, satışa çıkan bir ürünün reklam ve tanıtımının kesin ve sınırsız olarak yasaklanmasının, çalışma ve özel teşebbüs kurma hürriyetinin engellenmesi sonucunu doğurduğunu; Anayasa'nın 13. maddesinde yer alan temel hak ve hürriyetlerle ilgili genel ve

özel sınırlamanın demokratik toplum düzeninin gereklerine aykırı olamayacağı ve Anayasa'nın özüne ve ruhuna uygun olarak kanunla yapılabileceği ilkelerini zedelediğini; böylece itiraz konusu sözcüklerin Anayasa'nın 2., 13. ve 48. maddelerine aykırılık oluşturduğunu ileri sürmüştü.

Anayasa Mahkemesi, Marlboro Mekanik Boğa faaliyeti adı altında yapılacak bir açık hava etkinliğine izin verilmemesi üzerine yapılan bu itirazın esas incelemesinde öncelikle hukuk devletini, "eylem ve işlemleri hukuka uygun, insan haklarına saygılı, bu hak ve özgürlükleri koruyup güçlendiren, her alanda adaletli bir hukuk düzeni kurup bunu geliştirerek sürdüren, Anayasa'ya aykırı durum ve tutumlardan kaçınan, hukukun üstün kurallarıyla kendini bağlı sayan, yargı denetimine açık, yasaların üstünde yasakoyucunun da uyması gereken temel hukuk ilkeleri ve Anayasa bulunduğu bilincinde olan devlet" olarak tanımlamıştır. Ardından temel hak ve hürriyetlerin "kamu yararının, genel ahlakın ve genel sağlığın korunması amacı ile (...) kanunla sınırlanabileceği"ni; çalışma ve sözleşme hürriyeti çerçevesinde herkesin, dilediği alanda çalışma ve sözleşme hürriyetine sahip olduğunu ancak devletin "özel teşebbüslerin milli ekonominin gereklerine ve sosyal amaçlara uygun yürütmesini, güvenlik ve kararlılık içinde çalışmasını sağlayacak tedbirleri al"abileceğini belirtmiştir.

Ahmet Necdet Sezer, Güven Dinçer, Haşim Kılıç, Yalçın Acargün, Mustafa Bumin, Sacit Adalı, Ali Hüner, Lütfi F. Tuncel, Fulya Kantarcıoğlu, Mahir Can Ilıcak ve Rüştü Sönmez'in oybirliğiyle aldığı kararda, tütün endüstrisi hakkında yapılan bu kısıtlamanın devletin yapması gereken görevlerinden birisi olduğu kabul edilmiştir. Anayasa Mahkemesi'ne göre devletin, özel teşebbüsün sosyal amaçlara uygun olarak çalışması için önlem alma hakkı vardır. Dahası Anayasa Mahkemesi'ne göre insan sağlığı, çevre ve ekonomi üzerindeki olumsuz etkiler nedeniyle tütün ürünleri hakkında yapılan sınırlama demokratik toplum düzeninin gereklerine ters düşmemektedir. Hiç kuşku yok ki, Anayasa Mahkemesi bu kararıyla, tütün kontrolü hakkında öne sürülen pek çok argümana demokrasi ve hukuk devleti ilkelerine sahip çıkarak kesin bir yanıt vermiştir.

## ULUSAL MEVZUAT

Türk Dil Kurumu "mevzuat" kelimesini "bir ülkede yürürlükte olan yasa, tüzük, yönetmelik vb.'nin bütünü" olarak tanımlamaktadır. Bu tanım gereğince tütün kontrolünde ulusal mevzuat kavramı, Türkiye'de tütün üretimini, pazarlamasını ve tüketimini düzenleyen tüm yasa, tüzük ve yönetmelikleri kapsamaktadır. Hakimler, her ne kadar mesleklerini pek çok yasa, tüzük ve yönetmelik hükümlerine göre icra etseler de, çoğu zaman mevzuat kavramına sıcak bakmamaktadırlar. Bu nedenle yazının bu bölümünde analiz edilecek mevzuat hükümleri olabildiğince hukuki terimlerden arındırılmış ve sadeleştirilmiş biçimde olacaktır.

### Kanunlar;

Türkiye'de tütün tüketimini yasal mevzuat hükümleri çerçevesinde düzenlemeye kalkışan ilk kanun teklifi 7 Mart 1986'da dönemin Cumhuriyet Halk Partisi İş-

tanbul Milletvekili Reşit Ülker tarafından verilmiştir. “Sigaranın Zararlarının Önlenmesi İçin 6 Mayıs 1930 Gün ve 1593 Sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanununa Kimi Maddeler Eklenmesine İlişkin Yasa Önerisi” başlığını taşıyan bu teklif, ilgili yasama döneminde sonuçlandırılmadığı için kadük olmuştur (6). Konu hakkında ikinci kanun teklifi 10 Mayıs 1989’da Sosyal Demokrat Halkçı Parti Adana Milletvekili Cüneyt Canver tarafından sunulmuştur. “1177 Sayılı Tütün ve Tütün Tekeli Kanununda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun Teklifi” başlıklı bu öneriyle reklâm yasaklamaları gündeme getirilmişti (6). Tütün ve tütün mamulleri hakkında üçüncü yasa teklifi ise Anavatan Partisi İstanbul Milletvekili Bülent Akarcalı tarafından sunulmuştur. 29 Mayıs 1989 tarihli yasa teklifi “Sigara, Tütün ve Tütün Mamullerinin Zararlı Alışkanlıklarından Koruma Kanunu Teklifi” başlığını taşımaktaydı (6).

Türkiye’de tütün ve tütün mamullerinin yasal hükümler doğrultusunda düzenlenmesi konusunda dönüm noktası 7 Kasım 1996 yılında kabul edilip, 26 Kasım 1996 tarihli ve 22829 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair 4207 Sayılı Kanun”dur. Çünkü bu Kanun, kamuoyuna konu hakkında eğitici yayın yapılması ve sigara paketleri üzerine uyarı yazısı konulmasının yanı sıra, toplu taşıma araçlarında ve kapalı alanların büyük bir kısmında sigara kullanımını yasaklamaktaydı. Benzer biçimde bu Kanun sayesinde tütün ürünlerinin reklâmı ve 18 yaşından küçük çocuklara sigara satılması da yasak kapsamına alınmıştı. Her ne kadar bu Yasa’nın özellikle cezai hükümlerinin uygulanmasında kimi boşluklar olsa da, Kanun sayesinde özellikle toplu taşıma araçları dumandan arındırılmış ve tütün kontrolü konusunda toplumsal bilinçte önemli bir farkındalık yaratılmıştır. Yazının ilk bölümünde aktarılan TKÇS’nin Türkiye tarafından onaylanması ve Ulusal Tütün Kontrol Programı’nın oluşturulması nedeniyle, 4207 sayılı Kanun’un kapsamının genişletilmesi ve uygulamadaki kimi aksaklıkların giderilmesi bir zorunluluk haline gelmişti. Bu zorunluluk nedeniyle Adalet ve Kalkınma Partisi Trabzon Milletvekili ve Sağlık Komisyonu Başkanı Cevdet Erdöl tarafından, 1996 yılında kabul edilen 4207 sayılı Kanun’un kapsamını TKÇS hükümlerine uyacak biçimde genişleten ve özellikle cezai hükümlerin uygulamasını yetkinleştiren değişiklik teklifi hazırlandı. Adalet ve Kalkınma Partisi hükümetinin Sağlık Bakanı Recep Akdağ ve hükümet Başbakanı Recep Tayyip Erdoğan tarafından da desteklenen bu değişiklik önerisi, 3 Ocak 2008 tarihinde TBMM’de bulunan tüm siyasi partilerin olumlu oyları ile yasalaşmış, 19 Ocak 2008 tarihli Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe girdi (7).

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” başlığını taşıyan (tam metni Ek-1’de sunulmuştur) Yasa’nın amacı, tütün ürünlerinin yol açacağı zararları önlemek ve tütün kontrolünü sağlamak olarak tanımlanmıştır. Bilindiği üzere tütün kullanmaya başlamayı önlemek, bireyleri pasif sigara dumanından korumak, bırakmak isteyenlere yardım etmek ve içenlerin daha az zarar gör-

mesini sağlamak tütün kontrolünün bileşenleridir. Bu nedenle Yasa'nın hükümleri bu bileşenler düşünerek şekillendirilmiştir. Öte yandan söz konusu Yasa "tütün ürünü" ibaresiyle, tütürme, emme, çiğneme ya da buruna çekerek kullanılmak üzere üretilmiş, hammadde olarak tamamen veya kısmen tütün yaprağından imal edilmiş her maddeyi ifade ettiğini belirterek sorunu sadece sigaranın neden olduğu zararlara indirgememiştir. Zaten Yasa'nın bu amacı da "kişileri ve gelecek nesilleri tütün ürünlerinin zararlarından, bunların alışkanlıklarını özendirici reklam, tanıtım ve teşvik kampanyalarından koruyucu tertip ve tedbirleri almak ve herkesin temiz hava soluyabilmesinin sağlanması yönünde düzenlemeler yapmak" olarak belirtilmiştir.

DSÖ, bireyleri pasif sigara dumanı maruziyetinden korumak için kapalı alanlarda tütün ürünlerinin tüketilmesini önlemeyi ve bu sayede mekânların dumanlı alanlardan arındırılmış alanlar haline getirilmesini etkin bir yöntem olarak üye ülkelere önermektedir (1). "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun" bu öneriyi uyararak;

- Kamu hizmet binalarının kapalı alanlarında;
- İkamete mahsus konutlar hariç olmak kaydıyla koridorları da dahil olmak üzere her türlü eğitim, sağlık, üretim, ticaret, sosyal, kültürel, spor, eğlence ve benzeri amaçlı özel hukuk kişilerine ait olan ve birden çok kişinin girebileceği binaların kapalı alanlarında;
- Taksi hizmeti verenler de dahil olmak üzere karayolu, demiryolu, denizyolu ve havayolu toplu taşıma araçlarında;
- Okul öncesi eğitim kurumlarının, dershaneler, özel eğitim ve öğretim kurumları dahil olmak üzere ilk ve orta öğrenim kurumlarının, kültür ve sosyal hizmet binalarının kapalı ve açık alanlarında
- 19 Temmuz 2009 tarihinden itibaren özel hukuk kişilerine ait olan lokantalar ile kahvehane, kafeterya, birahane gibi eğlence hizmeti verilen işletmelerde tütün tüketimini tümüyle yasaklamaktadır.

Yasa, açık havada yapılan her türlü spor, kültür, sanat ve eğlence faaliyetlerinin yapıldığı yerler ile bunların seyir yerlerinde tütün ürünlerinin kullanılmayacağını, ancak bu tesislerde, tütün ürünlerinin tüketilmesine mahsus alanların oluşturulabileceğini hükme bağlamaktadır. Benzer biçimde otelcilik hizmeti verilen işletmelerde de tütün ürünleri tüketen müşterilerin konaklaması için tütün tüketiminin serbest olduğu odaların tahsis edilebileceğini belirtmektedir. Ayrıca yaşlı bakım evlerinde, ruh ve sinir hastalıkları hastanelerinde, cezaevlerinde ve yolcu taşıyan denizyolu araçlarının güvertelerinde de tütün ürünlerinin tüketilmesine mahsus alanların oluşturulabileceği hükme bağlanmıştır. Ancak Yasa, tütün ürünleri tüketilmesine tahsis edilen bu kapalı alanların koku ve duman geçişini önleyecek şekilde tecrit edilmesini, havalandırma tertibatı ile donatılmasını ve bu

alanlara onsekiz yaşını doldurmamış kişilerin giremeyeceğini de bir zorunluluk olarak şart koşmaktadır.

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”, 1996 yılında kabul edilen versiyonundan farklı olarak cezai hükümlerin uygulanmasında yaşanan kaos ve karmaşayı da ortadan kaldırmıştır. 19 Ocak 2008 tarihli Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren değişiklik sayesinde tütün tüketiminin yasaklandığı yerlerde tütün kullananlara, 30 Mart 2005 tarihli ve 5326 sayılı Kabahatler Kanunu’nun 39. maddesi uyarınca para cezası kesilecektir. Öte yandan kamu hizmet binaları dışında tütün tüketiminin yasak olan yerlerde yükümlülüklerini yerine getirmeyen işletme sorumlularının, işletme iznini veren kurum yetkilileri tarafından önce yazılı olarak uyarılacağını, ancak yükümlülüklerin yerine getirilmemesi halinde belediye sınırları içinde belediye encümeni, belediye sınırları dışında mahalli mülki amir tarafından idari para cezasına çarptırılacağını hükme bağlamaktadır.

DSÖ, hazırladığı MPOWER stratejisinde tütün ürünlerinin reklâm, tanıtım ve sponsorluğunun yasaklanmasının tütün kontrolü için etkin bir politika olduğunu belirtmektedir (1). “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” da bu nedenle tütün firmalarının isimleri, amblemleri veya ürünlerinin marka, işaret veya bunları çağrıştıracak sembollerin kıyafet, takı ve aksesuar olarak taşınamayacağını hükme bağlamaktadır. Yasa, bu hükme aykırı davranan bireyleri de, tütün tüketiminin yasaklandığı alanlarda yasal hükümleri çiğneyen kişiler gibi Kabahatler Kanunu’nun 39. maddesi uyarınca para cezasına çarptırmakta ve Yasa’yı ihlal eden eşyayı da kamu mülkiyetine geçirmektedir. Ayrıca söz konusu Kanun, tıpkı 1996’daki versiyonu gibi, tütün ürünlerinin ve üretici firmaların isim, marka veya alametleri kullanılarak reklâm ve tanıtım yapılamayacağını; ürünlerin kullanılmasını özendiren veya teşvik eden kampanyaların düzenlenemeyeceğini; tütün ürünleri üreten ve pazarlamasını yapan firmaların, hiçbir etkinliğe isimlerini, amblemlerini veya ürünlerinin marka ya da işaretlerini kullanarak destek olamayacağını; tütün ürünleri sektöründe faaliyet gösteren firmalara ait araçlarda bu ürünlere ilişkin markaların tanınmasını sağlayacak bir uygulamaya gidilemeyeceğini; firmalarının tütün ürünlerini bayilere veya tüketicilere, teşvik, hediye, eşantıyon, promosyon, bedelsiz veya yardım olarak dağıtamayacağını ve tütün ürünlerinin isim, logo veya amblemlerinin kullanılarak ilan verilemeyeceğini emretmektedir. Yasa, bu hükümlere aykırı davrananlara Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurulu tarafından cezai yaptırım uygulanacağını ve bedelsiz veya yardım amacıyla dağıtılan eşyaların mülkiyetinin kamuya geçirileceğini belirtmektedir.

Günümüz dünyasında dördüncü kuvvet olarak sayılan medyanın hayatımızdaki etkisi her geçen gün artmaktadır. Kuşkusuz gerek tütün tüketimi gerekse kontrolü açısından medya önemli bir role sahiptir. “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” medyanın tütün tüketimi konusunda üstlenebileceği

hayati rolün farkında olduğu için; televizyonda yayınlanan programlarda, filmlerde, dizilerde, müzik kliplerinde, reklâm ve tanıtım filmlerinde tütün ürünleri kullanılmasına, bu görüntülere yer verilmesine izin vermemektedir. Yasa bu hükme aykırı davranarak yasağın görsel yayın yoluyla ihlal edilmesi halinde söz konusu yayın yapan kuruluşların Radyo ve Televizyon Üst Kurulu tarafından para cezasına çarptırılacağı belirtilmektedir.

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” diğer koruyucu önlemler başlığı altında;

- Sağlık, eğitim ve öğretim, kültür ve spor hizmeti verilen yerlerde tütün ürünlerinin satışının yapılamayacağını (bu hükme aykırı davrananların belediye sınırları içinde belediye encümeni, belediye sınırları dışında genel kolluk tarafından para cezasına çarptırılacağını);
- Tütün ürünlerinin onsekiz yaşını doldurmamış kişilere satılamayacağını (yasağa aykırı hareket edenlerin, 26 Eylül 2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun "Sağlık İçin Tehlikeli Madde Temini" başlıklı 194. maddesi hükmüne göre altı ay ile bir yıl arasında hapis cezasına çarptırılacağını);
- Onsekiz yaşını doldurmamış kişilerin tütün ürünü işletmelerinde, pazarlanmasında ve satışında istihdam edilemeyeceğini (aykırı davranan kurumların mahalli mülki amir tarafından para cezasına çarptırılacağını);
- Tütün ürünlerinin paket açılarak küçük paket veya adet biçiminde satılamayacağını;
- Tütün ürünlerinin onsekiz yaşını doldurmamış kişilerin doğrudan ulaşacağı ve işletme dışından görülecek biçimde satışa arz edilemeyeceğini;
- Her türlü sakız, şeker, çerez, oyuncak, kıyafet, takı, aksesuar ve benzeri ürünlerin tütün ürünlerine benzeyecek veya markasını çağrıştıracak şekilde üretilmeyeceğini, dağıtılamayacağını ve satılamayacağını (aykırı davranışların belediye sınırları içinde belediye encümeni, belediye sınırları dışında mahalli mülki amir tarafından para cezasına çarptırılacağını ve Yasa'yı ihlal eden eşyaların mülkiyetinin kamuya geçirileceğini) hükme bağlamaktadır.

Bilindiği gibi tütün ve tütün mamulleri, bireylerin sağlığını doğrudan bozucu etkisi yanı sıra izmarit ve benzeri atıklar yoluyla çevre sağlığı üzerine de olumsuz etkilere neden olmaktadır. “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”, bu olumsuz etkiyi “Tütün ürünleriyle ilgili izmarit, paket, ağızlık, kağıt ve benzeri atıklar çevreye atılamaz” hükmü ile ortadan kaldırmakta ve söz konusu hükme aykırı davranan kişileri Kabahatler Kanunu'nun 41. maddesine göre para cezasına çarptırmaktadır.

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” tütün kontrolünün sağlanması için;



- Tütün ürünlerinin içilmesinin yasaklandığı yerlerde, bu yasal düzenlemeye uymamanın cezai sonuçlarını belirten uyarıların (salonlarda asgari on santimetrelilik puntolarla, toplu taşıma araçlarında üç santimetrelilik puntolarla) herkes tarafından görülebilir yerlere asılması gerektiğini;
- Tütün ürünlerinin tüketilmesine tahsis edilen alanlarda tütün ürünleri kullanımının tehlikelerini anlatan sağlık uyarılarının herkes tarafından görülebilir yerlere asılması gerektiğini;
- Tütün ürünlerinin satışının serbest olduğu yerlere "Yasal Uyarı: 18 yaşını doldurmayanlara sigara ve diğer tütün ürünleri satılamaz; satanlar hakkında yasal işlem yapılır." ibaresinin Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumunca belirlenen usullere uygun olarak yazılarak, rahatlıkla görülebilen ve okunabilen yerlere asılacağını hükme bağlamaktadır. Söz konusu Yasa yukarıda tanımlanan üç amir hükme aykırı davrananların mahalli mülki amir tarafından idari para cezası ile cezalandırılacağını belirtmektedir.

Öte yandan "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun", tütün kontrolünün sağlanması için;

- Türkiye'de üretilen veya ithal edilen tütün ürünleri paketlerinin üzerine (en geniş iki yüzünden, bir yüzüne toplam alanın yüzde kırkıdan, diğer yüzüne yüzde otuzundan az olmamak üzere) özel çerçeve içinde tütün ürünlerinin zararlarını belirten Türkçe yazılı uyarılar veya mesajlar konulması gerektiğini;
- Tütün ürünleri paketlerinin üzerine konulan bu uyarı yazılarının aynı şekilde, birden fazla paketi bir arada bulunduran tütün ürünleri kutuları üzerine de yazılması gerektiğini;
- Uyarı mesajlarının resim, şekil veya grafik biçimlerinde de olabileceğini ve uyarı mesajları taşımayan tütün ürünlerinin ithal edilmeyeceğini, satışa çıkarılmayacağını;
- Tütün ürünlerinin paketlerinde ve etiketlerinde, bu ürünlerin özellikleri, sağlığa etkileri, tehlikeleri veya emisyonları ile ilgili yanlış ve eksik bilgi verilemeyeceğini, aldatıcı tanımlama, marka, renk, figür veya işaret kullanılmayacağını belirtmektedir. Yasa, bu bölümde tanımlanan hükümlere aykırı davrananların Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurulu tarafından idari para cezasına çarptırılacağını ve düzenlemeyi ihlal eden tütün ürünlerinin mülkiyetinin kamuya geçirileceğini ifade etmektedir.

"Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun", tütün kontrolü hakkında mahalli mülki amir ve Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurulu dışında Radyo ve Televizyon Üst Kurulu'nu da çeşitli sorumluluk ve yetkilerle donatmaktadır. Bu çerçevede Yasa'nın hükümleri gereğince; Türkiye Radyo ve Televizyon Kurumu, özel televizyon kuruluşları ve radyolar, ayda en az doksan dakika tütün ürünleri ve sağlığa zararlı diğer alışkanlıkların zararları konusunda Sağlık

Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı, Radyo ve Televizyon Üst Kurulu, Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumu, bilimsel kuruluşlar ve sivil toplum örgütleri tarafından hazırlanacak veya hazırlanacak olan uyarıcı ve eğitici mahiyette yayınlar yapmak zorundadırlar. Yasa, 4207 sayılı Kanun'un uygulamadaki aksamalarını da dikkate alarak bu yayınların asgari otuz dakikasının 17:00–22:00 saatleri arasında olmak üzere, 08:00–22:00 saatleri arasında yapılması gerektiğini hükme bağlamıştır (Bu hükümlere aykırı hareket edenler Radyo ve Televizyon Üst Kurulu tarafından para cezasına çarptırılacaktır).

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”, tütün ürünleri tüketiminin ve tütün dumanına maruz kalmanın oluşturduğu sağlık riskleri konusunda çocukları ve gençleri bilgilendirmek üzere Mili Eğitim Bakanlığı'nı müfredat hazırlamaya; tütün ürünleri alışkanlığının bırakılmasını özendiren programlar hazırlamak ve tütün bağımlılığının farmakolojik tedavisinin ulaşabilir olmasını sağlamak için Sağlık Bakanlığı'nı gerekli çalışmaları yapmaya zorunlu kılmaktadır.

Yukarıda paylaşılan hükümler dikkate alındığında, kamusal otoritenin ve kamu çalışanlarının, Yasa'nın kendilerine yüklediği sorumluluk ve yetkileri layıkıyla kullanmasıyla, tütün kontrol politikasının etkin biçimde sürdürülebileceği görülmektedir. Bu çerçevede tütün kontrolü konusunda sivil toplum örgütlerinin bir yandan toplumsal farkındalık yaratmak, diğer yandan Yasa'nın kamusal otoriteye yüklediği sorumlulukları hatırlatmak için kamusal yapılanmayla sıkı ve etkin bir ilişki kurması gereklidir. Öte yandan unutulmamalıdır ki “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”, tütün kontrolü hakkında kendilerine yüklenen görevleri yerine getirmeyen kamu çalışanlarına, ceza hukuku sorumluluğu saklı kalmak kaydıyla disiplin hükümlerinin de uygulanacağını hükme bağlamaktadır.

Bilindiği üzere bir ülkede sigara üreten bir yapının kamunun mülkiyetinde olması tütün kontrol politikası açısından dezavantaj yaratan bir durumdur. Dünya deneyimleri, ulusötesi sigara şirketlerinin, tütün piyasasını ele geçirmek için o ülkedeki Tekel'i özelleştirme yoluyla ele geçirmeyi stratejik bir hedef saydığını göstermektedir. Ne yazık ki Türkiye'de Tekel, 2008 yılında yapılan bir ihaleyle çok uluslu bir sigara şirketi olan British Amerikan Tobacco (BAT)'ya satılmıştır. BAT Türkiye Genel Müdürü Johan Vandermuehlen, Tekel'in devredilmesi töreninde yaptığı konuşmada "Bu, BAT'ın Türkiye'deki büyüme fırsatları açısından önemli bir temel oluşturmaktadır. Küresel piyasalarda likidite krizinin yaşandığı bir dönemde böylesi bir yatırım yapmamız, Türkiye'nin geleceğine duyduğumuz güvenin ve uzun vadeli bir yatırımcı olma konusundaki kararlılığımızın önemli bir göstergesidir." sözleriyle, Türkiye'deki "büyüme fırsatları"nın önemine vurgu yapmıştır (8). Kuşkusuz bir sigara tekelinin "büyüme fırsatları"nın hekimlik açısından anlamı, daha çok insanın sakat kalması ya da ölmesidir. Zaten aynı tören-

de konuşan BAT Türkiye Kurumsal İlişkiler Direktörü Tuna Turagay, “BAT olarak dünyanın 8. büyük tütün pazarı olan Türkiye’yi küresel faaliyetlerimiz açısından son derece önemli görüyoruz. 6 yılda pazar payımızı artırdık. Bu birleşme ile önümüzdeki dönemde hızlı tüketim ürünleri sektöründe 2’inci en büyük firma olacağız” diyerek yaklaşan bu tehlikeye işaret etmiştir (8). Bu nedenle Türkiye’de çok uluslu şirketlerin hegemonyasına terk edilen ulusal tütün piyasasının oldukça katı kurullarla denetlenerek, insan sağlığının şirketlerinin kâr hırsına kurban edilmemesi kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda ulusal mevzuatının en önemli kısmını “Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumu Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun” oluşturmaktadır. Çünkü bu Kanun, Tütün, Tütün Mamulleri, Tuz ve Alkol İşletmeleri Genel Müdürlüğü’nü yeniden yapılandırılmakta, tütün kontrolü açısından kritik bir kurum olan Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumunu oluşturmakta ve tütün ve tütün mamullerinin Türkiye’de üretimine, alım ve satımına ilişkin usul ve esasları düzenlemektedir. Söz konusu Kanun’a göre;

- 4207 sayılı Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun’da yer alan hükümler saklı kalmak kaydıyla, tütün ve alkol tüketiminden kaynaklanan kamusal, toplumsal ya da tıbbi nitelikteki her türlü zararlı etkileri önleyecek düzenlemeleri yapmak, bunlarla ilgili kararları almak;
- Bu Kanun’un uygulanmasıyla ilgili sektörel düzenlemeler yapmak;
- Görev alanı ile ilgili konularda gerekli gördüğü her türlü bilgiyi, tütün, tütün mamulleri ve alkollü içkiler piyasasında mal veya hizmet üreten, pazarlayan, satan gerçek ve tüzel kişilerle, bunların her türlü birliklerinden istemek Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurulu’nun başlıca görev ve yetkileridir.

Söz konusu Kanun’a göre Tütün ve Alkol Piyasa Düzenleme Kurumu tütün ve tütün mamulleriyle ilgili olarak Tütün Piyasası Daire Başkanlığı, Tütün Mamulleri Piyasası Daire Başkanlığı, Alkol Piyasası Daire Başkanlığı, Alkollü İçkiler Piyasası Daire Başkanlığı, Sektörel Rekabet ve Tüketici Hakları Daire Başkanlığı, Tütün ve Alkol Kontrolü Daire Başkanlığı, Denetim Daire Başkanlığı, Avrupa Birliği ve Dış İlişkiler Daire Başkanlığı, Başkanlık Müşavirliği, Hukuk Müşavirliği, Basın ve Halkla İlişkiler Müşavirliği, İnsan Kaynakları ve Destek Hizmetleri Daire Başkanlığı, Bilişim Daire Başkanlığı, Kurul Özel Büro Müdürlüğü ve Başkanlık Özel Büro Müdürlüğü hizmet birimlerinden oluşur. Yasa hükümleri gereğince;

- Tütün Piyasası Daire Başkanlığı; tütün tohumunun taşınması, ithali ve ihracı, tütün üretimi, üretici tütünlerinin alım satımı, tütünlerin işlenmesi, depolanması, iç ve dış ticareti ile tütün fireleri, tütün işleme tesislerinin kurulması, üretim izni, proje tadilatı, yer değişikliği, kapatılması, her türlü devir işlemleri ile tüm bu işlemlerin teknik kontrolünü yapmakla;
- Tütün Mamulleri Piyasası Daire Başkanlığı; tütün mamullerinin üretimi, iç ve dış ticareti ile tütün mamulleri üretim tesislerinin kurulması, üretim izni, proje

tadilatı, kapatılması, her türlü devir işlemleri ile tüm bu işlemlerin teknik kontrolünü sağlamakla;

- Sektörel Rekabet ve Tüketici Hakları Daire Başkanlığı; 5179 sayılı Kanun hükümleri hariç olmak üzere, Kurumun yetki alanına giren ürünlerin satış ve sunum faaliyetlerine ilişkin izin ve yetki belgelerinin verilmesi, bu faaliyetlere ilişkin piyasa takip ve kontrolünün sağlanması, tütün ve alkol piyasalarına ilişkin düzenlemeler ve uygulamalar konusunda kamuoyunda tüketici bilinci oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılması ve tüketicilerin seçeneklerini azaltabilecek rekabet ve reklâm koşullarının belirlenmesi çalışmaları ile bu Kanun kapsamındaki ürünlerde bandrol, etiket, hologram, pul, damga veya benzeri işaretlerin kullanımına ilişkin çalışmalar gerektiğinde diğer kamu kurum ve kuruluşlarıyla işbirliğini geliştirmekle;
- Tütün ve Alkol Kontrolü Daire Başkanlığı; tütün ve alkol tüketiminden kaynaklanan kamusal veya tıbbi nitelikteki zararlı etkilerin önlenmesi amacıyla, Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesinin ve 7.11.1996 tarihli ve 4207 sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun'un uygulamasına yönelik çalışmaların yapılması, tütün ve alkol tüketimini teşvik edecek faaliyetleri ve yasadışı ticareti önleyecek çalışmaların ilgili kurum ve kuruluşlarla işbirliği içerisinde yürütülmesini sağlamakla;
- Basın ve Halkla İlişkiler Müşavirliği; Kurumun faaliyet alanı ile ilgili konularda yazılı ve görsel basını takip ederek gerekli dokümantasyonu sağlamayı, Bilgi Edinme Hakkı Kanunu'na göre yapılacak bilgi edinme başvurularını etkin, süratli ve doğru sonuçlandırmak üzere gerekli tedbirleri almakla sorumludur.

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”, Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurulu dışındaki pek çok yapı için, Kabahatler Kanunu hükümlerinin bir cezai yaptırım aracı olarak kullanılacağını hükme bağlamaktadır. Bu nedenle Kabahatler Kanunu'nun ilgili hükümleri de tütün kontrolü mevzuatı açısından dikkate değer bir yere sahiptir. 30 Mart 2005 tarihinde kabul edilen 5326 numaralı Kabahatler Kanunu'nun kapsamı, söz konusu yasanın birinci maddesinde; toplum düzenini, genel ahlâkı, genel sağlığı, çevreyi ve ekonomik düzeni korumak amacıyla kabahatlere ilişkin genel ilkelerin; kabahatler karşılığında uygulanabilecek olan idari yaptırımların türleri ve sonuçlarının; kabahatler dolayısıyla karar alma sürecinin; idari yaptırıma ilişkin kararlara karşı kanun yolunun ve idari yaptırım kararlarının yerine getirilmesine ilişkin esasların belirlenmesi olarak tanımlamıştır. Yasa, kabahat deyiminden; Kanun'un, karşılığında idari yaptırım uygulanmasını öngördüğü haksızlığın anlaşılması gerektiğini ifade etmekte ve bu Kanun'un genel hükümlerinin diğer kanunlardaki kabahatler hakkında da uygulanabileceğini hükme bağlamaktadır. Kanun'un bu yaklaşımı nedeniyle, “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”un cezai hükümleri mevcut Kanun kapsamında hayata geçirilebilmektedir.

Kabahatler Kanunu'nun ondördüncü maddesi kabahatin işlenişine birden fazla kişinin iştirak etmesi halinde bu kişilerin her biri hakkında ayrı olarak idari para cezası verileceğini hükme bağlamaktadır. Söz konusu Kanun'un onbeşinci maddesi ise bir fiil sonucunda birden fazla kabahatin işlenmesi halinde bu kabahatlere ilişkin öngörülen en ağır idari para cezasının uygulanması gerektiğini, ancak ilgili kanunda idari para cezasından başka idari yaptırımlar da öngörülmüş ise, bu yaptırımların her birinin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Aynı hüküm bir fiilin hem kabahat hem de suç olması durumunda sadece suçtan dolayı yaptırım uygulanabileceğini, ancak suçtan dolayı yaptırım uygulanamayan hallerde kabahat dolayısıyla yaptırım uygulanabileceğini de kayıt altına almaktadır. Kuşkusuz Kabahatler Kanunu'nun bu genel hükümleri tütün kontrolü hakkındaki cezai yaptırımlar için de geçerlidir.

Kabahatler Kanunu hükümleri gereğince herhangi bir idari para cezasının kesinleşmesi halinde cezanın tahsil için mahallin en büyük mal memuruna iletilmesi gerektiğini; idari para cezasının 21.7.1953 tarihli ve 6183 sayılı Amme Alacaklarının Tahsil Usulü Hakkında Kanun hükümlerine göre tahsil edileceğini ve Kanun kapsamında uygulanacak idari para cezalarının her takvim yılı başından geçerli olmak üzere (o yıl için 4.1.1961 tarihli ve 213 sayılı Vergi Usul Kanunu'nun mükerrer 298 inci maddesi hükümleri uyarınca) tespit ve ilan edilen yeniden değerlendirme oranında arttırılarak hayata geçirileceğini hükme bağlamaktadır. Bu hükümler, "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun" kapsamında Kabahatler Kanunu'na göre uygulanacak cezai yaptırımların her takvim yılında artacağını ve amme alacağı olduğu için zorunlu olarak tahsil edileceğini kayıt altına almaktadır.

Kabahatler Kanunu'nun 25. maddesi idari yaptırım kararına ilişkin düzenlenecek tutanakta hakkında idari yaptırım kararı verilen kişinin kimlik ve adresinin, idari yaptırım kararı verilmesini gerektiren kabahat fiilinin, bu fiilin işlendiğini ispata yarayacak bütün delillerin, karar tarihi ve kararı veren kamu görevlilerinin kimliğinin ve kabahati oluşturan fiilin işlendiği yer ve zamanın açık bir şekilde yazılması gerektiğini belirtmektedir. İdari yaptırım kararının ilgili kişiye tebliği, Tebligat Kanunu hükümlerine göre yapılmalıdır. Öte yandan eğer idari yaptırım kararı ilgili gerçek kişinin huzurunda verilmesi halinde tutanakta bu hususun açıkça belirtilmesi gerekmektedir. Söz konusu verilen karara karşı ilgili kişinin başvurabileceği kanun yolu, mercii ve süresine ilişkin olarak bilgilendirildikten sonra kişinin karar tutanağını imzalaması istenmelidir. İlgili kişinin imzadan kaçınması halinde bu durum tutanakta belirtildikten sonra karar tutanağının bir örneği kişiye verilmelidir. İdari para cezası ve mülkiyetin kamuya geçirilmesine ilişkin idari yaptırım kararına karşı, kararın tebliği veya tefhimi tarihinden itibaren en geç onbeş gün içinde ilgili kişi sulh ceza mahkemesine başvurulabilir. Bu süre içinde başvurunun yapılmamış olması halinde idari yaptırım kararı kesinleşmektedir. "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun" hükümlerine aykırı

davranmak nedeniyle uygulanacak cezai yaptırımlarda da Kanun'un bu hükümlerinin gereği yerine getirilmelidir.

Kabahatler Kanunu'nun 39 ve 41. maddeleri ise doğrudan tütün mamullerinin tüketilmesiyle ilgilidir. Kanun'un 39. maddesi;

- Kamu hizmet binalarının kapalı alanlarında tütün mamulü tüketen kişiye, ilgili idari birim amirinin yetkili kıldığı kamu görevlileri tarafından;
- Özel hukuk kişileri tarafından işletilen toplu taşıma araçlarında tütün mamulleri tüketen kişilere ilk başvurulacak kolluk birim yetkilileri tarafından;
- Kamuya ait toplu taşıma araçlarında yasağın ihlali halinde ilgili idari birim amirinin yetkili kıldığı kamu görevlileri tarafından;
- Özel hukuk kişilerine ait olan ve herkesin girebileceği binaların kapalı alanlarında yasağın ihlal edilmesi halinde ise en yakın kolluk birimi yetkililerince idari para cezasının uygulanacağını hükme bağlamaktadır.

Kanun'un 41. maddesi ise sigara izmaritleri ve tütün atıklarını bunların toplanmasına veya depolanmasına özgü yerler dışına atan kişiye belediye zabıta görevlileri tarafından idari para cezasının uygulanacağını hükme bağlamıştır. Aynı madde, sözü edilen bu kabahat dolayısıyla meydana gelen kirliliğin kişi tarafından derhal giderilmesi halinde (örneğin izmariti yerden alması halinde) idari para cezasına karar verilmeyebileceğini de kayıt altına almaktadır.

### **Genelgeler;**

Tütün kontrolü hakkında var olan önemli bir belge 5 Ekim 2006 tarih ve 13224 sayılı 2006/29 numaralı Başbakanlık Genelgesi'dir. Ulusal Tütün Kontrol Programı konulu bu genelge öncelikle tütün kullanımının çok yaygın bir bağımlılık çeşidi olduğunu vurgulamaktadır. Genelge, tütün bağımlılığını dünyanın ve Türkiye'nin en önemli ve önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlamaktadır. Söz konusu genelge, Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi'nin, tütün kullanımının giderek artmasına, dünya çapında insan sağlığını tehdit edebilecek boyutlara ulaşmasına ve tütün şirketleri tarafından pazar oluşturma stratejilerine karşı geliştirildiğinin altını çizerek, bu sözleşmenin 5261 sayılı Kanun ile Türkiye tarafından da kabul edildiğini ve 30 Kasım 2004 tarihli ve 25656 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girdiğini belirtmektedir.

Genelge, Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi kapsamında yapılacak çalışmaların planlanması ve Türkiye'de sigara tüketimini kontrol altına almak için Sağlık Bakanlığı'nca 2006–2010 yıllarını kapsayacak "Ulusal Tütün Kontrol Programı"nın hazırlandığını belirtilmektedir. Genelge ekinde yer alan ve Sağlık Bakanlığı'nın "www.saglik.gov.tr" internet adresinde yayımlanan programın temel hedefinin, 2010 yılına kadar Türkiye'de 15 yaş üzerinde sigara içmeyenlerin oranını %80'in üzerine çıkarmak ve 15 yaş altında ise %100'e yakın olmasını sağlamak olduğunu ifade etmektedir.

Söz konusu Başbakanlık Genelgesi, ilgili bakanlıklar, üniversiteler ve sivil toplum örgütlerinin işbirliği ile hazırlanmış bulunan Ulusal Tütün Kontrol Programı'nda kamu kurum ve kuruluşlarınca yerine getirilmesi gereken görevlerin tanımlandığını ve bu kapsamda ihtiyaç duyulacak her türlü katkının Sağlık Bakanlığı'na sağlanacağını belirtmektedir. Genelge, bütün kamu kurum ve kuruluşları, üniversiteler ve sivil toplum örgütlerinin bilgilendirilmesi amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından bilgilendirme ve işbirliği toplantıları düzenleneceğini; uygulamaların Sağlık Bakanlığı tarafından yakından takip edileceğini; bu çerçevede tüm kamu ve kuruluşların konuya gereken dikkat ve hassasiyeti göstermesi gerektiğini belirterek sonlanmaktadır.

4207 sayılı Kanun hükümlerinin uygulanması hakkında yayınlanan Başbakanlık Genelgesi de Türkiye'de var olan ulusal mevzuatın başka bir önemli metnidir. 16 Temmuz 2009 tarih, 27290 sayılı ve 2009/13 numaralı Başbakanlık Genelgesi, "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun"un hükümlerinin uygulanması açısından kritik bir role sahiptir. Söz konusu genelge, Kanun kapsamında tanımlanan "kapalı alan" kavramının, "sabit veya seyyar bir tavanı veya çatısı (çadır, güneşlik vb. dahil) olan, kapıları, pencereleri ve giriş yolları dışında bütün yan yüzeyleri geçici veya kalıcı olarak tamamen kapatılmış alanlar ile aynı şekilde tavanı veya çatısı olup yan yüzeylerinin yarısından fazlası kapalı bulunan yerler" olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve bu alanlarda tütün ürünleri tüketilmesinin nasıl önleneceğini belirtmektedir. Genelge, gerekli önlemlerin alınması halinde yaşlı bakım evlerinde, ruh ve sinir hastalarının yatarak tedavi gördüğü birimlerde ve ceza infaz kurumlarında, şehirlerarası veya uluslararası güzergâhlarda yolcu taşıyan denizyolu araçlarının güvertelerinde toplam alanın %10'unu; açık havada yapılan her türlü spor, kültür, sanat ve eğlence faaliyetlerinin yapıldığı yerler ile bunların seyir yerlerinde tütün ürünleri kullanılmayacağını ancak bu tesislerde tütün ürünlerinin tüketilmesine mahsus alanlar oluşturulması halinde bu alanlar toplam seyir alanının %50'sini geçmeyeceğini belirtmektedir. Söz konusu genelge, yaşlı bakım evleri, ruh ve sinir hastalarının yatarak tedavi gördüğü birimler ve ceza infaz kurumlarında tütün ürünlerinin tüketilmesi için oluşturulan alanlardan bu kuruluşlarda çalışanların ve ziyaretçilerin yararlanamayacağını hükme bağlamaktadır. Ayrıca tütün tüketimine izin verilen alanların koku ve duman geçişini önleyecek şekilde tecrit edilmiş, standartlara uygun havalandırma tertibatı ile donatılmış ve tavanı, kapı ve pencereleri dışında dört tarafı sert zemin veya duvarla kaplı olması gerektiğine işaret etmektedir. Genelge, bu alanların kapılarının, yangın talimatları da dahil olmak üzere, mevcut diğer düzenlemelere uygun, mekanik kapanan kapılar şeklinde olmasını ve bu alanların duvarlarında tütün ürünleri kullanımının zararlarını anlatan sağlık uyarılarının görülebilir yerlere asılmasını ve kapılarında tütün ürünlerinin tüketimine mahsus alan olduğunu belirtir uyarı yazılarının bulunmasını zorunlu kılmaktadır.

16 Temmuz 2009 tarihli bu genelge, kahvehane, kafeterya, birahane, nargile içilen mekânlar, dernek ve vakıflara ait lokaller gibi eğlence hizmeti verilen işletmelerin ve lokantaların açık alanlarında tütün ürünleri tüketilmesi durumunda diğer kişilerin tütün dumanından etkilenmelerini önleyecek düzenlemelerin yapılmasını ve izin verilen bu açık alanlarda tüketilen tütün ürününün dumanının işletmenin kapalı alanına geçmemesinin sağlanmasını hükme bağlamaktadır.

Söz konusu Başbakanlık Genelgesi, sağlık, eğitim ve öğretim, kültür ve spor hizmeti verilen yerlerde tütün ürünlerinin satışının kesinlikle yapılmayacağını belirterek, 4207 sayılı Kanun'a aykırı davrananlar için öngörülen idari yaptırımların, başta vali ve kaymakamlar olmak üzere tüm ilgililer tarafından adil ve etkili bir şekilde uygulanarak Kanunun amacına ulaşılmasının sağlanacağını; Kanunla kendilerine yüklenen görevleri yerine getirmeyen memurlar ve kamu görevlileri hakkında ise mevzuatta yer alan cezai hükümler ve disiplin hükümlerinin uygulanacağını hatırlatarak sonlanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı'nın Temmuz 2009'da yayınladığı, "4207 sayılı Kanun Hükümlerinin Uygulanması" başlıklı 2099/44 numaralı genelgesinde ise, Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanmış olan "Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi"ne bugüne kadar 165 ülkenin taraf olduğu hatırlatılarak, söz konusu Kanun hükümlerinin eksiksiz uygulanabilmesi için Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan "Uygulama Rehberi" gereği için illere gönderilmiştir. Söz konusu "Uygulama Rehberi", 4207 sayılı Kanun hükümlerini aktarmanın yanı sıra, İl Tütün Kontrol Kurulları ve Denetim Ekiplerinin nasıl faaliyet göstereceğini, bu ekiplerin yapacağı denetimler ile Bakanlığa yapılacak geri bildirimlerde doldurmaları gereken izlem formlarını ve Kanun'a aksi davranışlar saptanması halinde izlemeleri gereken yolu akış çizelgesi eşliğinde tanımlamaktadır.

Milli Eğitim Bakanlığı'nın 18 Mart 2008 tarih ve 1013 sayılı 2008/16 numaralı genelgesiyle, tütün kontrolü hakkında gereken sorumlulukları yerine getirmek için vali yardımcısı başkanlığında, belediye başkanı veya temsilcisi, il milli eğitim müdürü, il sağlık müdürü, il çevre ve orman müdürü, il kültür ve turizm müdürü, Yeşilay derneği başkanı ve ilk-ortaöğretim okullarından birer okul aile birliği başkanının katılımıyla bir komisyon oluşturulmuştur. Bu komisyon, sigaranın insan sağlığına yönelik zararları ve bu zararların önlenmesine dair eğitim, sportif ve kültürel faaliyetlere ağırlık verilmesini; dumansız çalışma ortamları oluşturmanın gereği ve önemini; konu hakkındaki eğitim etkinlikleri için işbirliği yapılmasını; yerel televizyon kanallarında toplumun anlayabileceği bir şekilde sigaranın zararlarının aktarılmasını; konu hakkında hazırlanmış olan afiş, broşür, film, slayt gibi eğitim materyallerinin okullara ulaştırılmasını; ve kolluk kuvvetleriyle yapılacak işbirliği sayesinde okul çevrelerinde adet ve küçük paket biçiminde tütün ürünlerinin satılmasının önlenmesini kendisine görev olarak tanımlamıştır.



Öte yandan aynı genelge eğitim kurumları, öğretmen evleri, uygulama otelleri ve hizmet birimlerinde;

- Daha önceki uygulamalara bağlı olarak oluşturulan sigara içme yeri olarak ayrılan mekânların kapatılmasının sağlanacağını;
- Öğrenci taşıyan servis araçlarında sigara içilmesinin önleneceğini;
- Öğretmenlerin fırsat eğitimi yöntemiyle sigaranın zararlarını öğrenci, veli ve toplumun diğer kesimlerine aktaracağını;
- Konu hakkındaki yasal düzenlemeleri belirten uyarı yazılarının asılacağını;
- Okulların Yeşilay kulüplerinin aktif hale getirileceğini;
- Kül tablalarının kaldırılacağını;
- Birim amirlerinin ve öğretmenlerin söz konusu genelge hükümlerine özen ve hassasiyet göstereceğini, uygulamaların takip ve denetiminin yapılacağını belirtmektedir.

Konu hakkındaki başka bir genelge de Adalet Bakanlığı'nın 7 Ağustos 2008 tarih ve 42786 sayılı genelgesidir. Cumhuriyet Başsavcılığı, Bölge İdare Mahkemesi Başkanlığı ile kurumun genel müdürlük, daire başkanlığı, sekreterlik, müşavirlik ve müdürlük makamlarına iletilen bu genelge uyarınca;

- Adalet Bakanlığı'na ait hizmet binaları, adliyeler ve mahkemeler ile kamu hizmet binasının kapalı alanı sayılan duruşma salonlarında tütün ürünlerinin tüketilmemesi hususunda gerekli hassasiyetin gösterilmesi;
- Uygulamada standardın sağlanması ve herhangi bir aksaklık yaşanmaması bakımından Kanun'a aykırı davranışlar için öngörülen idari yaptırımların adil ve etkili bir şekilde uygulanması hükmüne bağlanmıştır.

Benzer biçimde Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü'nün 22 Mayıs 2008 tarih ve 1550 sayılı yazısı ile;

- Kurumun merkez teşkilatı ile il ve ilçe Sosyal Hizmetler Müdürlüklerinin kapalı alanlarında, Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezleri ile Yaşlı Dayanışma Merkezlerinin dışında kalan yatılı ve gündüzlü hizmet veren sosyal hizmet kuruluşlarının kapalı alanları ile birlikte açık alanlarında da tütün ürünlerinin tüketilmeyeceği;
- Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezleri ile Yaşlı Dayanışma Merkezlerinde talep olunması halinde, hizmet alanlar için toplam alanın %10'unu geçmeyecek şekilde tütün ürünlerinin tüketilmesine mahsus alanlar oluşturulabileceği (Bu tür alanların oluşturulması halinde Başbakanlık genelgesi ile Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurulu'nun tütün ürünleri tüketimine tahsis edilen alanlarda bulunması gereken sağlık uyarılarına ilişkin esaslara dikkat edileceği ve bu alanlardan hizmet verenlerin yararlanamayacağı);

- Tütün ürünleri tüketiminin yasaklandığı yerlerde asılması zorunlu yasal uyarı yazılarının, ilgili mevzuat hükümlerine göre ivedilikle asılacağı;
- Başbakanlık genelgesi hükümlerine uymayanlar hakkında merkez teşkilatında daire başkanları, il sosyal hizmetler müdürlüklerinde il müdürleri, ilçe sosyal hizmet müdürlüklerinde ilçe müdürleri ve kuruluşlarda kuruluş müdürlerinin yasal işlemin yapılacağı kayıt altına alınmıştır.

Son olarak Diyanet İşleri Başkanlığı'nın 10 Mart 2008 tarih ve 383 sayılı yazısı;

- Tütün konusunun, hutbe ve vaazlarda zararlı alışkanlıklar başlığı altında içki ve kumar gibi dinen yasaklanmış hususlarla birlikte işleneceğini;
- Cami ve camilerin müştemilatında bulunan binalarda ve bahçelerde tütün ve tütün ürünlerinin tüketimine izin verilmeyeceğini;
- Rol model olmaları dolayısıyla diyanet işlerinden sorumlu görevlilerin, halkın görebileceği yer ve alanlarda sigara içmeyeceklerini belirtmiştir.

### **Yönetmelikler;**

6 Ocak 2005 tarihli ve 25692 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren "Tütün Mamullerinin Zararlarından Korumaya Yönelik Üretim Şekline, Etiketlenmesine ve Denetlenmesine İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik", tütün mamullerinin çeşitli şekillerde tüketiminden kaynaklanan kamusal, toplumsal ya da tıbbi nitelikteki her türlü zararlı etkilerini önlemeye yönelik usul ve esasları; tütün mamullerinde bulunan azami zifir, nikotin ve karbon monoksit bırakımları; tütün mamullerinin birim paketlerinde bulunacak sağlığa ilişkin uyarıları belirlemektedir. Söz konusu yönetmelik, genetik olarak değiştirilsin veya değiştirilmesin tütün yaprağının tamamen veya kısmen hammadde olarak kullanılması ile yapılan ve nefesle çekilerek içme, burna çekme, emme ya da çiğneme amaçlı tütün mamullerinin zararlarından korumaya yönelik üretim şekline ve piyasaya arzına ilişkin usul ve esasları kapsamaktadır.

"Tütün Mamullerinin Zararlarından Korumaya Yönelik Üretim Şekline, Etiketlenmesine ve Denetlenmesine İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik" uyarınca Türkiye'de üretilen, serbest dolaşıma ve piyasaya arz edilen her bir adet sigara için, 1 Ocak 2009 tarihinden itibaren azami 10mg zifir, 1mg nikotin ve 10mg karbon monoksit bırakımı olmalıdır. Söz konusu yönetmeliğe göre sigaraların zifir, nikotin ve karbon monoksit bırakımları; zifir için TS ISO 4387, nikotin için TS ISO 10315 ve karbon monoksit için ISO 8454 sayılı standartlara göre ölçülmesi gereklidir. Paketlerin üzerindeki zifir ve nikotin ibarelerinin doğruluğu ise ISO 8243 sayılı standarda uygun olarak onaylanmalıdır. Yönetmeliğin 7. maddesi uyarınca, ölçülen zifir, nikotin ve karbon monoksit bırakımları, sigara paketinin bir yan uzun yüzüne Türkçe olarak ve ilgili yüzeyin en az yüzde onunu kaplayacak şekilde yazılmalıdır. Öte yandan aynı yönetmeliğin 9. maddesi hükmü gereğince, tütün mamullerinin ambalajları üzerinde 1 Ocak 2006 tari-

hinden itibaren belirli bir tütün mamulünün diğerlerine göre daha az zararlı olduğunu ima eden metin, isim, ticari marka, mecaz veya diğer işaretler kullanılamayacağı karar altına alınmıştır.

Türkiye’de tütün kontrolü konusunda var olan mevzuat arasında, TBMM’ye ait hizmet binalarının, milli sarayların ve sosyal tesislerin kapalı alanları ile araçlarda tütün ürünlerinin kullanılmasının önlenmesine yönelik işlemlere dair usul ve esasları düzenleyen “Türkiye Büyük Millet Meclisinde Tütün Ürünlerinin Kullanılması ve Zararlarının Önlenmesine İlişkin Yönetmelik” de sayılmalıdır.

### **Tebliğler;**

“Kamu Kurum ve Kuruluşlarına Ait Yer, Araç, Bina ve Tesislerde Tütün Ürünü Tüketenlere Verilecek İdari Yaptırım Kararlarının Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ”, İçişleri, Maliye ve Sağlık Bakanlıkları tarafından yayınlanmış ve 27 Mayıs 2008 tarih ve 26888 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Söz konusu yönetmeliğin amacı, 7 Ocak 1996 tarihli ve 4207 Sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun’da belirtilen kamu kurum ve kuruluşlarına ait yer, araç, bina ve tesislerde tütün ürünü tüketenlere ilgili birim amiri tarafından yetki verilen kamu görevlileri tarafından uygulanacak idari yaptırımlara ilişkin usul ve esasları düzenlemektir.

Tebliğ’in üçüncü maddesi, tütün tüketiminin yasak olduğu bir yerde tütün ürünlerinin tüketildiği haberi alındığında yetkili kamu görevlisinin gerekli araştırmaları ivedilikle yapmasını ve araştırma sonucu yeterli delil bulunduğu ya da tütün ürünleri tüketildiğini tespit ettiğinde, Ek-2’de gösterilen idari yaptırım karar tutanağını düzenlemesini şart koşmaktadır. Tebliğ, söz konusu tütün ürünü tüketiminin ispatı için, usulüne uygun olarak tanzim edilen tutanak ve/veya olay raporunun düzenlenmesini, varsa ihbarda bulunan, şikâyetçinin veya diğer kişilerin beyanlarını içeren tutanağın hazırlanmasını ve fotoğraf, video kaydı gibi ispata yarar görsel dokümanları eklenmesini talep etmektedir.

Tebliğ’in beşinci maddesi, idari yaptırım karar tutanağının üç nüsha olarak düzenleneceğini, düzenlenen idari yaptırım karar tutanağının bir suretinin ilgili kişiye verileceğini, bir suretinin yaptırım kararını uygulayan birimde muhafaza edileceğini, bir suretinin ise tahsil edilmemiş idari yaptırım kararlarının kesinleşmesi üzerine (idari para cezasını tahsil yetkisi bulunan idareler hariç olmak üzere) tahsil için ilgilinin ikametgâhının bulunduğu yerin vergi dairesine gönderileceğini hükme bağlamaktadır. Öte yandan tebliğ’in bu maddesi yapılan işlemin idari yaptırım karar defterine kayıt edilmesini ve tutanağın ilgili bölümüne idari yaptırım karar defterinin sıra numarası yazılmasını istemektedir. Ayrıca tebliğ uyarınca hazırlanan tutanağın yetkili en az iki görevli tarafından imzalanması gereklidir.

Tebliğ’in altıncı maddesi uyarınca, kararın uygulandığı kişiye kararın tebliği tarihinden itibaren idari para cezasını bir ay içinde ödemesi gerektiği, idari yaptırım kararının kendisine tebliğ veya tefhim edildiği tarihten itibaren en geç 15 gün

içinde karara karşı sulh ceza mahkemesine bizzat veya yasal temsilcisi ya da avukatı aracılığıyla başvurabileceği, bu süre içinde başvuru yapılmaması halinde idari yaptırım kararının kesinleşeceği, idari para cezasını kanun yoluna başvuru süresi içinde ödemesi halinde kendisinden cezanın 3/4'ünün tahsil edileceği, peşin ödemenin kişinin bu karara karşı kanun yoluna başvurma hakkını etkilemeyeceği konusunda bilgi verildikten sonra kişinin karar tutanağına imza koyması istenmelidir. Eğer kişi bu karara imza koymaktan kaçınırsa bu durum idari yaptırım karar tutanağının "idari yaptırım uygulanan şahsın imzası" bölümünde belirtilmeli ve idari yaptırım karar tutanağının bir nüshası böylece ilgili kişiye verilmelidir.

İdari para cezası uygulanan kişinin cezanın yazıldığı anda ödemeye rıza göstermesi ya da kanun yoluna başvurmadan cezayı ödemek istemesi halinde, 5018 sayılı Kamu Mali Yönetimi ve Kontrol Kanunu'na tabi kurumlarda muhasebe yetkilisi mutemedi olarak görevlendirilen personel tarafından yapılan tahsilâtta "idari para cezasının toplam miktarı, indirilen tutar ve tahsil edilen tutar" ayrı ayrı belirtilmek suretiyle muhasebe yetkilisi mutemedi alındısında göstermelidir. Ancak kişinin ekonomik durumunun müsait olmaması ve bir ay içinde başvurması halinde idari para cezasının ilk taksidinin peşin ödenmesi koşuluyla bir yıl içinde ve dört eşit taksit halinde ödenmesine karar verilebilir. Taksitlerin zamanında ve tam olarak ödenmemesi halinde, idari para cezasının kalan kısmının tamamı tahsil için (idari para cezasını tahsil yetkisi bulunan idareler hariç) vergi dairesine bildirilir. Taksitlendirme başvurusu idari yaptırım kararının tebliğini takiben bir ay içerisinde bu kararı veren idareye yapılmalı ve talepler bu idareler tarafından değerlendirilip karara bağlanmalıdır.

Tebliğin dokuzuncu maddesi, idari para cezasını gerektiren fiili işlediği sırada 15 yaşını doldurmamış çocuklar ve akıl hastalığı nedeniyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiler hakkında idari yaptırım karar tutanağı düzenlenebileceğini belirtmekle birlikte, bu kişilere idari para cezasının uygulanmayacağını hükme bağlamaktadır.

### **Tütün Kontrol Kurulları;**

Türkiye'de Ulusal Tütün Kontrol Programı'nın uygulanması ve saptanan hedeflere ulaşmak için gereken ödevlerin yerine getirilmesi için, Sağlık Bakanlığı'nın 24 Mayıs 2007 tarih, 11083 sayılı ve 2007/38 nolu genelgesine istinaden ilerde İl Hıfzısıhha Meclisi kararıyla "İl Tütün Kontrol Kurulu" oluşturulmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın söz konusu yazısı, oluşturulan bu kurullara ilde bulunan tüm kamu kurum ve kuruluşlarını, üniversite ve sivil toplum örgütlerini dahil etmiş ve bu sayede tütün kontrolü hakkında geniş tabanlı bir mücadeleyi ülke genelinde yaygınlaştırmayı hedeflemiştir. Ayrıca sözü edilen yazı kapsamında Ulusal Tütün Kontrol Programı'nın uygulanması ve koordinasyonu amacıyla il sağlık müdürlüklerinde konuyla ilgili sağlık müdür yardımcılarında birisinin görevlendirilme-

sini ve bu kapsamda yürütülen çalışmalarla ilgili raporların üçer aylık periyotlarla Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne iletilmesi gerektiğini belirtmiştir.

### **Son Söz Yerine...**

Sağlık Bakanlığı'nın yukarıda ifade edilen genelgesi uyarınca Türkiye genelinde İl Tütün Kontrol Kurulları oluşturulmuşsa da, söz konusu kurulun amaç, kapsam ve işleyişini belirleyecek yönetmeliğin yayınlanmaması nedeniyle bugün itibarıyla pek çok ilde hayata geçirilen kurulların etkin bir faaliyet içerisinde bulunduğunu söylemek mümkün değildir. Türkiye, tütün kontrolü hakkında gereken yasal hükümler açısından dünyanın pek çok ülkesinden ileride bulunmasına rağmen, bu eksiklik nedeniyle ülke genelinde birçok ilde mücadele bireysel iyi niyetler ve zorlamalar çerçevesinde yürütülmektedir. Tütün kontrolü hakkında sürdürülen mücadelenin organize edilemediği, sürecin ağırlıklı kişisel iyi niyetlere bırakıldığı ve tütün kontrolü mücadelesinde rol alan sivil toplum örgütlerinin güç ve yetkinlik katsayısının nispeten düşük olduğu bir toplumda, güçlü yasal mevzuata rağmen hedeflenen başarı düzeyine ulaşma ihtimalinin riske girdiği dikkate alınmalıdır. Bu çerçevede İl Tütün Kontrol Kurulları'nın işleyişi ve Kurullarda yer alan kurum ve örgütlerin sorumluluk ve yetkileri ivedilikle yasal güvenceye kavuşturulmalıdır.

### **TEŞEKKÜR**

Yazının oluşmasında emeği geçen Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi Sekreteri Mustafa Seydioğulları'na teşekkür ederim.

### **KAYNAKLAR**

1. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: The MPOWER package. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. Bilir N. Türkiye tütün kontrolünde dünyanın neresinde? Tur Toraks Der 2009; 10: 31-4.
3. Ulusal tütün kontrol programı ile ilgili 2006/29 sayılı Başbakanlık genelgesi, 7 Ekim 2006 tarihli ve 26312 sayılı Resmi Gazete.
4. Haçerlioğlu O. Düşünce tarihi. 5. Basım. İstanbul: Remzi Kitabevi, 1993: 42.
5. Haçerlioğlu O. Düşünce tarihi. 5. Basım. İstanbul: Remzi Kitabevi, 1993: 23.
6. Gözler K. Sigara içme özgürlüğü ve sınırları: özgürlüklerin sınırlandırılması problemi açısından sigara yasağı. Ankara Barosu Dergisi 1990; 1: 31-67.
7. Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun, No 4207, 26 Kasım 1996 tarihli ve 22829 sayılı Resmi Gazete (Değişiklik, 03.01.2008 tarih ve 5727 Sayılı Kanun, 19 Ocak 2008 tarihli ve 26761 sayılı Resmi Gazete).
8. Ekonews. Tekel, Törenle BAT'a devredildi. <http://www.ekonews.com/index.php?page=sub&pageid=8935&supplement=20> (Erişim Tarihi: 22 Temmuz 2009).

**EK-1:****TÜTÜN MAMULLERİNİN ZARARLARININ ÖNLENMESİNE DAİR KANUNDA DEĞİŞİKLİK YAPILMASI HAKKINDA KANUN**

**MADDE 1** - 7/11/1996 tarihli ve 4207 sayılı Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunun adı "Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun" şeklinde değiştirilmiştir.

**MADDE 2** - 4207 sayılı Kanunun 1 inci maddesi aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

"MADDE 1 - (1) Bu Kanunun amacı; kişileri ve gelecek nesilleri tütün ürünlerinin zararlarından, bunların alışkanlıklarını özendirici reklam, tanıtım ve teşvik kampanyalarından koruyucu tertip ve tedbirleri almak ve herkesin temiz hava soluyabilmesinin sağlanması yönünde düzenlemeler yapmaktır."

**MADDE 3** - 4207 sayılı Kanunun 2 nci maddesi başlığı ile birlikte aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

"Tütün ürünlerinin yasaklanması

**MADDE 2** - (1) Tütün ürünleri;

- a) Kamu hizmet binalarının kapalı alanlarında,
  - b) Koridorları dahil olmak üzere her türlü eğitim, sağlık, üretim, ticaret, sosyal, kültürel, spor, eğlence ve benzeri amaçlı özel hukuk kişilerine ait olan ve birden çok kişinin girebileceği (ikamete mahsus konutlar hariç) binaların kapalı alanlarında,
  - c) Taksi hizmeti verenler dahil olmak üzere karayolu, demiryolu, denizyolu ve havayolu toplu taşıma araçlarında,
  - ç) Okul öncesi eğitim kurumlarının, dershaneler, özel eğitim ve öğretim kurumları dahil olmak üzere ilk ve orta öğrenim kurumlarının, kültür ve sosyal hizmet binalarının kapalı ve açık alanlarında,
  - d) Özel hukuk kişilerine ait olan lokantalar ile kahvehane, kafeterya, birahane gibi eğlence hizmeti verilen işletmelerde,
- tüketilemez.

(2) Ancak;

- a) Yaşlı bakım evlerinde, ruh ve sinir hastalıkları hastanelerinde, cezaevlerinde,
  - b) Şehirlerarası veya uluslararası güzergâhlarda yolcu taşıyan denizyolu araçlarının güvertelerinde,
- tütün ürünleri tüketilmesine mahsus alanlar oluşturulabilir. Bu alanlara onsekiz yaşını doldurmamış kişiler giremez.

(3) Otelcilik hizmeti verilen işletmelerde, tütün ürünleri tüketen müşterilerin konaklamasına tahsis edilmiş odalar oluşturulabilir.

(4) Açık havada yapılan her türlü spor, kültür, sanat ve eğlence faaliyetlerinin yapıldığı yerler ile bunların seyir yerlerinde tütün ürünleri kullanılamaz. Ancak bu tesislerde, tütün ürünlerinin tüketilmesine mahsus alanlar oluşturulabilir.

(5) Bu Kanunun tütün ürünleri tüketilmesine tahsis edilen kapalı alanlarının koku ve duman geçişini önleyecek şekilde tecrit edilmesi ve havalandırma tertibatı ile donatılması gerekir.

(6) Bu Kanunun uygulanmasında "tütün ürünü" ibaresi tütürme, emme, çiğneme ya da buruna çekerek kullanılmak üzere üretilmiş, hammadde olarak tamamen veya kısmen tütün yaprağından imal edilmiş maddeyi ifade eder."

**MADDE 4 - 4207 sayılı Kanunun 3 üncü maddesi başlığı ile birlikte aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.**

"Diğer koruyucu önlemler

MADDE 3 - (1) Tütün ürünlerinin ve üretici firmaların isim, marka veya alâmetleri kullanılarak her ne suretle olursa olsun reklam ve tanıtım yapılamaz. Bu ürünlerin kullanılmasını özen-diren veya teşvik eden kampanyalar düzenlenemez. Tütün ürünleri üreten ve pazarlamasını ya-pan firmalar, her ne surette olursa olsun hiçbir etkinliğe isimlerini, amblemlerini veya ürünleri-nin marka ya da işaretlerini kullanarak destek olamazlar.

(2) Tütün ürünleri sektöründe faaliyet gösteren firmaların isimleri, amblemleri veya ürün-lerinin marka ya da işaretleri veya bunları çağrıştıracak alâmetleri kıyafet, takı ve aksesuar olarak taşınamaz.

(3) Tütün ürünleri sektöründe faaliyet gösteren firmalara ait araçlarda bu ürünlere ilişkin markaların tanınmasını sağlayacak bir uygulamaya gidilemez.

(4) Firmalar her ne amaçla olursa olsun üretilen ve pazarlaması yapılan tütün ürünlerini ba-yilere veya tüketicilere, teşvik, hediye, eşantıyon, promosyon, bedelsiz veya yardım olarak dağıtamazlar.

(5) Her ne amaçla olursa olsun, tütün ürünlerinin isim, logo veya amblemleri kullanarak bildirim yapılamaz, basın-yayın organlarına ilân verilemez.

(6) Televizyonda yayınlanan programlarda, filmlerde, dizilerde, müzik kliplerinde, reklam ve tanıtım filmlerinde tütün ürünleri kullanılamaz, görüntülerine yer verilemez.

(7) Sağlık, eğitim ve öğretim, kültür ve spor hizmeti verilen yerlerde tütün ürünlerinin satışı yapılamaz.

(8) Tütün ürünleri onsekiz yaşını doldurmamış kişilere satılamaz ve tüketimlerine sunulamaz.

(9) Onsekiz yaşını doldurmamış kişiler, tütün ürünü işletmelerinde, pazarlanmasında ve satışında istihdam edilemez.

(10) Tütün ürünleri, paket açılarak adet şeklinde veya daha küçük paketlere bölünerek satılamaz.

(11) Tütün ürünleri, yetkili satıcı olan yerlerin dışında; otomatik makinelerle, telefon, tele-vizyon ve internet gibi elektronik ortamlarla satılamaz ve satış amacıyla kargo yoluyla taşınamaz.

(12) Tütün ürünleriyle ilgili izmarit, paket, ağızlık, kağıt ve benzeri atıklar çevreye atılamaz.

(13) Tütün ürünleri, onsekiz yaşını doldurmamış kişilerin doğrudan ulaşacağı ve işletme dışından görülecek şekilde satışa arz edilemez. Tütün ürünleri satış belgesi olmaksızın ve satış belgesinde belirtilen yerin dışında satışa sunulamaz.

(14) Her türlü sakız, şeker, çerez, oyuncak, kıyafet, takı, aksesuar ve benzeri ürünler tütün ürünlerine benzeyecek veya markasını çağrıştıracak şekilde üretilemez, dağıtılamaz ve satılamaz."

**MADDE 5 - 4207 sayılı Kanunun 4 üncü maddesi başlığı ile birlikte aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.**

"Kontrolün sağlanması

MADDE 4 - (1) Tütün ürünlerinin içilmesinin yasaklandığı yerlerde, yasal düzenleme ve buna uymamanın cezai sonuçlarını belirten uyarılar; salonlarda asgari on santimetrelik puntolarla, toplu taşıma araçlarında üç santimetrelik puntolarla herkes tarafından görülebilir yerlere asılır. Ayrıca, tütün ürünlerinin tüketilmesine tahsis edilen alanlarda tütün ürünleri kullanımının tehlikelerini anlatan sağlık uyarıları herkes tarafından görülebilir yerlere asılır.

(2) Tütün ürünlerinin satışının serbest olduğu yerlere en az beş santimetrelik puntolarla, beyaz zemin üzerine büyük harfler ve siyah yazı rengi ile, "Yasal Uyarı: 18 yaşını doldurmayanlara sigara ve diğer tütün ürünleri satılamaz; satanlar hakkında yasal işlem yapılır." ibaresi yazılarak, rahatlıkla görülebilen ve okunabilen yerlere asılır.

(3) Türkiye'de üretilen veya ithal edilen tütün ürünleri paketlerinin üzerine, en geniş iki yüzünden, bir yüzüne toplam alanın yüzde kırkıdan, diğer yüzüne yüzde otuzundan az olmamak üzere özel çerçeve içinde tütün ürünlerinin zararlarını belirten Türkçe yazılı uyarılar veya mesajlar konulur. Bu uyarı yazılarının aynı şekilde, birden fazla paketi bir arada bulduran tütün ürünleri kutuları üzerine de yazılması zorunludur. Uyarı mesajları resim, şekil veya grafik biçimlerinde de olabilir. Uyarı mesajlarını taşımayan tütün ürünleri ithal edilemez veya satışa çıkarılamaz.

(4) Tütün ürünlerinin paketlerinde ve etiketlerinde, bu ürünlerin özellikleri, sağlığa etkileri, tehlikeleri veya emisyonları ile ilgili yanlış ve eksik bilgi verilemez, aldatıcı tanımlama, marka, renk, figür veya işaret kullanılamaz.

(5) Bu Kanunda sözü edilen yasal uyarı yazıları, resim, şekil veya grafik mesajlarıyla ilgili hususlar yönetmelikle düzenlenir. Bu yönetmelik Sağlık Bakanlığının uygun görüşü alınarak Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurumu tarafından çıkarılır.

(6) Tütün ürünleri sektöründe faaliyet gösteren firmalar, ürün, üretim, pazarlama ve diğer aktiviteleri ile ilgili her türlü bilgiyi istenildiği takdirde onbeş gün içerisinde Sağlık Bakanlığına ve Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurumuna vermek zorundadır.

(7) Türkiye Radyo ve Televizyon Kurumu ile ulusal, bölgesel ve yerel yayın yapan özel televizyon kuruluşları ve radyolar, ayda en az doksan dakika tütün ürünleri ve sağlığa zararlı diğer alışkanlıkların zararları konusunda uyarıcı, eğitici mahiyette yayınlar yapmak zorundadır. Bu yayınlar, asgari otuz dakikası 17:00-22:00 saatleri arasında olmak üzere 08:00-22:00 saatleri arasında yapılır ve yayınların kopyaları her ay düzenli olarak Radyo ve Televizyon Üst Kuruluna teslim edilir. Bu saatler dışında yapılan yayınlar, aylık doksan dakikalık süreye dahil edilmez. Bu süreler, Radyo ve Televizyon Üst Kurulu tarafından denetlenir. Bu programlar, Sağlık Bakanlığı, Millî Eğitim Bakanlığı, Radyo ve Televizyon Üst Kurulu, Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurumu, bilimsel kuruluşlar ve sivil toplum örgütleri tarafından hazırlanır veya hazırlattırılır. Hazırlanan programlar, Sağlık Bakanlığının olumlu görüşü alındıktan sonra Radyo ve Televizyon Üst Kurulu tarafından yayınlanması sağlanır.

(8) Tütün ürünleri tüketiminin ve tütün dumanına maruz kalmanın oluşturduğu sağlık riskleri konusunda çocukları ve gençleri bilinçlendirmek üzere ilgili kuruluşlar ve sivil toplum örgütlerinin görüşleri alınarak Millî Eğitim Bakanlığı tarafından bir müfredat hazırlanır.

(9) Tütün ürünleri alışkanlığının bırakılmasını özendirici programlar ve tütün bağımlılığının ilaç ile tedavisinin ulaşılabilir olması için gerekli çalışmalar Sağlık Bakanlığı tarafından yapılır.

(10) Bu maddenin yedinci, sekizinci ve dokuzuncu fıkralarında yer alan programların finansmanına yönelik olarak her yıl Millî Eğitim Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı bütçesine yeterli ödenek konulur.

(11) 31/12/1960 tarihli ve 193 sayılı Gelir Vergisi Kanununun 41. maddesinin birinci fıkrasının (7) numaralı bendinde belirtilen ilan ve reklam giderleri gelir ve kurumlar vergisi matrahının tespitinde gider olarak gösterilemez."

**MADDE 6** - 4207 sayılı Kanunun 5. maddesi başlığı ile birlikte aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.



## "Ceza hükümleri

MADDE 5 - (1) Bu Kanunun 2. maddesinin birinci ve dördüncü fıkralarında belirtilen alanlarda tütün ürünleri tüketenler ile 3. maddenin ikinci fıkrasına aykırı hareket edenler, 30/3/2005 tarihli ve 5326 sayılı Kabahatler Kanununun 39 uncu maddesi hükümlerine göre; 3. maddenin onikinci fıkrasına aykırı hareket edenler Kabahatler Kanununun 41 inci maddesi hükümlerine göre cezalandırılır.

(2) 2. maddenin (a) bendi hariç birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci fıkralarında belirtilen yasakların uygulanması ve tedbirlerin alınması ile ilgili yükümlülüklerini yerine getirmeyen işletme sorumluları, işletme iznini veren kurum yetkilileri tarafından önce yazılı olarak uyarılır. Bu uyarı yazısı, ilgili işletme sorumlusuna tebliğ edilir. Bu uyarıya rağmen, verilen sürede yükümlülüklerini yerine getirmeyenler, belediye sınırları içinde belediye encümeni, belediye sınırları dışında mahalli mülki amir tarafından beşyüz Türk Lirasından beşbin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır.

(3) 3. maddenin birinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onbirinci fıkralarındaki yasakların her birine aykırı hareket edenler, ellibin Türk Lirasından ikiyüzellibin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır. Bu cezaya karar vermeye Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurulu yetkilidir.

(4) 3. maddenin altıncı fıkrasındaki yasağın görsel yayın yoluyla ihlal edilmesi halinde; yerel yayın yapan kuruluşlar, bin Türk Lirasından beşbin Türk Lirasına kadar, bölgesel yayın yapan kuruluşlar, beşbin Türk Lirasından onbin Türk Lirasına kadar, ulusal yayın yapan kuruluşlar, ellibin Türk Lirasından yüzbin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır. Bu cezaya karar vermeye Radyo ve Televizyon Üst Kurulu yetkilidir.

(5) 3. maddenin yedinci fıkrasındaki yasağa aykırı hareket edenler, belediye sınırları içinde belediye encümeni, belediye sınırları dışında genel kolluk tarafından bin Türk Lirası idarî para cezası ile cezalandırılır.

(6) 3. maddenin sekizinci fıkrasındaki yasaklara aykırı hareket edenler, 26/9/2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun "Sağlık için tehlikeli madde temini" başlıklı 194 üncü maddesi hükmüne göre cezalandırılır.

(7) 3. maddenin dokuzuncu fıkrasındaki yasağa aykırı hareket edenler, mahalli mülki amir tarafından her bir kişiyle ilgili olarak bin Türk Lirası idarî para cezası ile cezalandırılır.

(8) 3 üncü maddenin onuncu fıkrasındaki yasağa aykırı hareket edenler, belediye zabıtası tarafından ikiyüzelli Türk Lirası idarî para cezası ile cezalandırılır. Belediye sınırları dışında bu yetki genel kolluk tarafından kullanılır.

(9) 3. maddenin onüçüncü fıkrasındaki yasaklara aykırı hareket edenler, mahalli mülki amir tarafından bin Türk Lirasından onbin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır. Tütün ürünlerinin satış belgesiz olarak satışının yapıldığı veya satışa hazır tutulduğu yerlerdeki tütün ürünlerine el konular ve nereden temin edildiğine dair belge ibraz edilememesi halinde, mahallî mülkî amir tarafından bunların mülkiyetinin kamuya geçirilmesine karar verilir.

(10) 3. maddenin ondördüncü fıkrasındaki ürünleri üretenler, belediye sınırları içinde belediye encümeni, belediye sınırları dışında mahalli mülki amir tarafından yirmibin Türk Lirasından yüzbin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır.

(11) 4. maddenin birinci ve ikinci fıkralarındaki yükümlülüklerin her birine aykırı hareket edenler, mahallî mülkî amir tarafından bin Türk Lirası idarî para cezası ile cezalandırılır.

(12) 4. maddenin üçüncü ve dördüncü fıkralarındaki yükümlülüklerin her birine aykırı hareket eden üretici firmalar, Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme

Kurulu tarafından bu yükümlülüklerle aykırı olarak piyasaya sürülen malların piyasa değeri kadar idarî para cezası ile cezalandırılır. Ancak, verilecek idarî para cezasının miktarı ikiyüzellibin Türk Lirasından az olamaz.

(13) 4. maddenin altıncı fıkrasındaki yükümlülüğe aykırı hareket eden firmalar Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurulu tarafından ellibin Türk Lirasından yüzbin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır.

(14) 4. maddenin yedinci fıkrasındaki yükümlülüklerle aykırı hareket edilmesi halinde; yerel yayın yapan televizyon kuruluşları bin Türk Lirasından beşbin Türk Lirasına kadar, bölgesel yayın yapan televizyon kuruluşları beşbin Türk Lirasından onbin Türk Lirasına kadar, ulusal yayın yapan televizyon kuruluşları ellibin Türk Lirasından ikiyüzellibin Türk Lirasına kadar idarî para cezası ile cezalandırılır. Bu cezalar, radyo yayını yapan kuruluşlar hakkında ondabir oranında uygulanır. Bu cezaya karar vermeye Radyo ve Televizyon Üst Kurulu yetkilidir.

(15) Bu Kanunla kendilerine yüklenen görevleri yerine getirmeyen memurlar ve diğer kamu görevlileri hakkında, ceza hukuku sorumluluğu saklı kalmak kaydıyla, tâbi oldukları mevzuatta yer alan disiplin hükümleri uygulanır."

**MADDE 7** - 4207 sayılı Kanunun 7. maddesi başlığı ile birlikte aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

"Mülkiyetin kamuya geçirilmesi

MADDE 7 - (1) Bu Kanunun 3. maddesinin ikinci, dördüncü ve ondördüncü fıkralarındaki yasakların konusunu oluşturan her türlü eşya ile 4. maddesinin üçüncü ve dördüncü fıkralarının konusunu oluşturan tütün ürünlerinin mülkiyetinin kamuya geçirilmesine mahallî mülkî amir tarafından karar verilir."

**MADDE 8** - 4207 sayılı Kanunun 8. maddesi yürürlükten kaldırılmıştır.

**MADDE 9** - 4207 sayılı Kanuna aşağıdaki geçici madde eklenmiştir.

"GEÇİCİ MADDE 3 - (1) Bu Kanunda öngörülen yönetmelikler, Kanunun yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir ay içinde çıkarılır."

**MADDE 10** - Bu Kanunun; 3 üncü maddesi ile değiştirilen 4207 sayılı Kanunun 2. maddesinin birinci fıkrasının (d) bendi hükmü yayımı tarihinden 18 ay, diğer hükümleri ise yayımı tarihinden 4 ay sonra yürürlüğe girer.

**MADDE 11** - Bu Kanun hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

**EK-2:****İDARİ YAPTIRIM KARAR TUTANAĞI**

<b>İDARİ YAPTIRIM KARAR TUTANAĞI</b>	
<b>I. KİMLİK BİLGİLERİ</b>	
a) Uyruğu	
b) T.C Kimlik No:	
c) Vergi Kimlik No:	
d) Adı Soyadı:	
e) Baba Adı:	
f) Doğum Tarihi ve Yeri	
g) Nufusa Kayıtlı Olduğu İl	
h) Nüfusa Kayıtlı Olduğu İlçe	
ı) Mahalle/Köy	
j) İkamet Adresi	
k) Ev Tel	
l) Cep Tel	
<b>II. İŞLENEN KABAHAT İLE İLGİLİ BİLGİLER</b>	
1. Kabahat Fili :	
2. Kabahatin İşlendiği Yer :	
3. İşlendiği Tarih ve Saat :	
4. Kabahatle İlgili Elde Edilen Deliller :	
5. Uygulanan Yaptırımlar İdari Para Cezasının Miktarı :	
Ödeme Yapılmışsa Alınan Miktar :	
6. Kişinin huzurunda / gıyabında alınan idari yaptırım kararı gereği hazırlanan işbu tutanak yukarıda açık kimliği belirtilen şahsa ...../...../20... tarihinde aşağıda isimleri sıralanan yetkili görevliler tarafından tebliğ edilmiştir.	
7. İdari Yaptırım Uygulanan Şahsın İmzası (Tebellüğ Eden)	
8. İdari Yaptırım Karar Defteri Sıra Numarası:	
<b>III. İDARİ YAPTIRIM KARARINI UYGULAYAN KAMU KURUM VE KURULUŞU GÖREVLİLERİ</b>	
Görevli: 1	Görevli: 2
1. Adı Soyadı	
2. Unvanı	
3. Birimi	
4. İmza	
<b>YASAL UYARILAR:</b>	

1 - İşbu idari yaptırım tutanağına karşı, kararın şahsınıza tebliğ edildiği tarihten itibaren en geç 15 gün içerisinde Sulh Ceza Mahkemesine bizzat veya yasal temsilciniz ya da avukatınız aracılığıyla başvurulabilirsiniz. Bu süre içerisinde başvuru yapılmaması halinde idari yaptırım kararı kesinleşir.

2 - İdari para cezasını bir ay içinde ödemeniz gerekir, kanun yoluna başvurmadan derseniz cezanın 3/4' tahsil edilir. Peşin deme, kişinin bu karara karşı kanun yoluna başvurmasını etkilemez.

3 - Kişinin imzadan kaçınması halinde bu durum tutanağın II.7 nolu bölümünde belirtilir.

4 - İdari para cezasının kesinleşmesini takiben ödenmemiş tutar 6183 sayılı Kanun uyarınca takip edilecektir.

# DÜNYADA TÜTÜN KONTROLÜ VE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ ÖNERİLERİ (MPOWER)

Toker ERGÜDER

Günümüzde önlenebilen ölüm nedenleri arasında en önemlisi kabul edilen tütün, kullanıcıların yaklaşık yarısını öldürmektedir. Dünyada bir milyardan fazla insan – yetişkin nüfusun 1/4’ü – halen tütün ürünleri kullanmaktadır. 2009 yılında tütün 5 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açacaktır ki bu sayı tüberküloz, HIV/AIDS ve sıtmaya bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır. Bununla beraber, gelişmekte olan ülkelerde tütün kullanımı, nüfus artışı ve tütün endüstrisinin saldırgan pazarlama çabaları sayesinde her geçen gün artmaktadır. Eğer sigara kullanma oranları bu şekilde devam ederse, tütün, 2030 yılına kadar yılda 8 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açacaktır. Hatta bu yüzyılın sonunda bir milyar kişinin ölümüne sebep olacaktır ve bu ölümlerin dörtte üçü, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşanacaktır (1).

Tütün kullanımı dünyada en sık görülen başlıca sekiz ölüm nedeninden altısı için risk faktörüdür. Tütün kullanımı akciğer, gırtlak, böbrek, mesane, mide, bağırsak, ağız boşluğu ve yemek borusu kanserlerinin yanı sıra, lösemi, kronik bronşit, kronik solunum yetmezliği, koroner kalp rahatsızlığı, felç, düşük ve prematüre doğum, doğum anomalileri ve kısırlık gibi rahatsızlıklara da yol açmaktadır. Ayrıca, tütün kullanımı, ücret kaybına, azalan verimliliğe ve sağlık giderlerinin artmasına yol açarak ailelere ve ülkelere önemli ekonomik zarar vermektedir.

Tütün kullanımı genelde -yanlış olarak- kişisel bir seçim olarak algılanmaktadır. Bu algının temelinde; çoğu kullanıcının tütünün zararlarının farkında olması ve kullanmayı bırakmak istemesi, ancak nikotin bağımlılığından ötürü bunu zor bulması yatmaktadır. Bunlara ek olarak, dünya çapında çok güçlü olan tütün endüstrisi, tütün kullanımını sürdürmek ve hatta artırmak amacıyla her yıl milyarlarca dolarını yaygın ve saldırgan pazarlama kampanyalarına harcamaktadır (2).

Bugüne kadar tütün kullanımını azaltmak için pek çok strateji denenmiştir. Fakat tütün kullanımının sağlığa verdiği zararın bilimsel olarak kanıtlanmasının üzerinden 50 yıl ve pasif içiciliğin zararlarının onaylanmasının üzerinden ise 20 yıl geçmesine rağmen çok az sayıda ülke tütün salgınına önlemeye yönelik etkili ve bilinçli stratejiler uygulanmıştır. Gelişmekte olan ülkeler tütünle mücadele konusunda gelişmiş ülkelere nazaran çok daha geride kalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerdeki özellikle kadınlar ve genç erişkinler tütün endüstrisinin kar ve satış rakamlarını artırmada büyük bir potansiyele sahiptirler ve bu yüzden tütün endüstrisi tarafından hedef kitle olarak seçilmişlerdir (3). Bazı ülkelerde hükümetlerin tütün yetiştirme ve satışından doğrudan veya dolaylı kazançlar elde etmeleri de tütün karşıtı hareketi engellemektedir.

DSÖ'nün yönlendirdiği uluslararası çabalar neticesinde, tütün salgınına karşı verilen savaşta ilk adım olan DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (DSÖ TKÇS) 2003 yılında uygulamaya girmiştir. Bu antlaşma, tütün arzını ve talebini azaltma yolunda ülkelere ayrıntılı bilgiler vermekte ve yol göstermektedir. DSÖ TKÇS uluslararası bir yasa niteliğindedir ve hastalıklardan korunma ve sağlığı geliştirme bakımından hayati bir öneme sahiptir. Tütün kullanımı ile mücadelenin başarılı olabilmesi için uluslararası birliklerin ve kurumların koordineli desteğinin yanı sıra, ülke içindeki mücadelede devlet kurumlarının, akademik kuruluşların, profesyonel birliklerin ve sivil toplum örgütlerinin de koordineli bir yapıda çalışması gerekmektedir.

## **DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ TÜTÜN KONTROLÜ ÇERÇEVE SÖZLEŞMESİ (DSÖ TKÇS)**

Dünya Sağlık Örgütü himayesinde görüşülen ve imzalanan ilk antlaşmadır. DSÖ TKÇS tüm bireylerin en yüksek sağlık standardında yaşama hakkını onaylayan tek kanıta dayalı antlaşmadır. DSÖ TKÇS, madde bağımlılığında düzenleyici stratejiler geliştirme anlamında yeni bir anlayış geliştirmektedir; önceki madde kontrolü anlaşmalarının tam tersine, DSÖ TKÇS arz konularının yanı sıra talep azaltmanın da önemini vurgulamaktadır.

## **DSÖ TÜTÜN KONTROLÜ ÇERÇEVE SÖZLEŞMESİ TARİHÇESİ**

Tütün Kontrolü için uluslararası bir anlaşmanın geliştirilmesi fikri ilk kez Mayıs 1998 tarihindeki 48.Dünya Sağlık Asamblesi sırasında ortaya atılmıştır. Bir sonraki sene 49. Dünya Sağlık Asamblesi, DSÖ Genel Başkan'ının DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'nin çalışmalarını başlatmasını öneren Dünya Sağlık Asamblesi 49.17 sayılı önergesini kabul etmiştir. 1999 yılında DSÖ Genel Başkanı Dr.Gro Harlem Brundtland'ın girişimleriyle DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi çalışmaları başlatılmıştır.

DSÖ TKÇS tütün salgınının küreselleştirilmesine cevap olarak geliştirilmiştir. Tütün salgını, ticaretin liberalleşmesi ve doğrudan yabancı yatırımı da içeren sınırlar

ötesi etkilerin bulunduğu karışık faktörler aracılığıyla yaygınlaşmaktadır. Küresel pazarlama teknikleri, uluslararası tütün reklamı, promosyon ve sponsorluk, kaçak ve sahte sigaraların uluslararası hareketleri gibi diğer faktörler de tütün kullanımındaki önemli artışa katkıda bulunmuştur.

DSÖ TKÇS' deki tütüne talebi azaltmaya yönelik önlemler hakkındaki ana maddeleri (6-14) şöyledir:

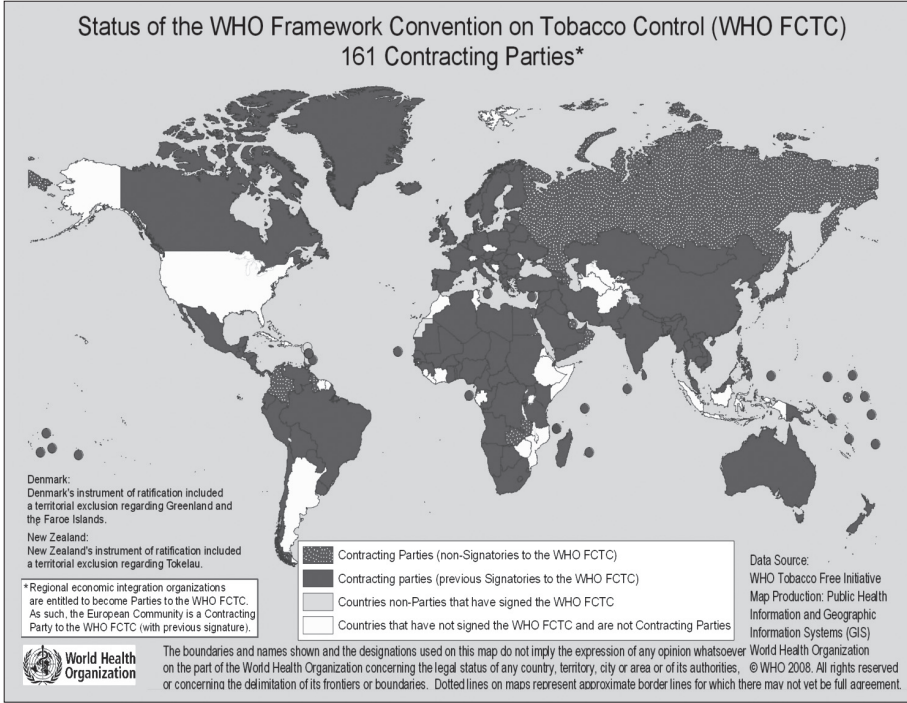
- Tütüne talebinin azaltılması için fiyat ve vergi önlemleri,
- Tütün dumanından korunma,
- Tütün ürünlerinin içerikleri ile ilgili düzenleme,
- Tütün ürünlerinin ifşası ile ilgili düzenleme,
- Tütün ürünlerinin paketlenmesi ve etiketlenmesi,
- Öğretim, iletişim, eğitim ve toplumsal bilincin artırılması,
- Tütün reklamı, promosyonu ve sponsorluğu,
- Tütün bağımlılığı ve tütünün bırakılması ile ilgili talep azaltıcı önlemler.

DSÖ TKÇS' deki tütün arzının azaltmasına yönelik önlemler hakkındaki ana maddeleri (15-17) şöyledir:

- Tütün ürünlerinin yasa dışı ticareti,
- Çocuklara ve çocuklar aracılığıyla satış yapılması,
- Ekonomik açıdan uygun alternatif faaliyetler için destek sağlanması konusundaki önlemler.

DSÖ TKÇS 16 -22 Haziran 2003 tarihleri arasında İsviçre Cenevre'de, daha sonrada 30 Haziran 2003 - 29 Haziran 2004 tarihleri arasında da ABD, New York'taki Birleşmiş Milletler Genel Merkezi'nde imzaya açılmıştır. Sözleşmeyi imzalamış olan taraf ülkeler anlaşmayı onaylamak, kabul etmek ve hedeflerini gerçekleştirmek için politik bağımlılıklarını belirtmiş olmaktadırlar. Sözleşme 27 Şubat 2005 itibariyle yürürlüğe girmiş olup takip eden 90 gün içerisinde 40 ülke tarafından onaylanmış ve kabul edilmiştir. Halen sözleşmeyi imzalayan 168 ülke olup, Parlamentolarınca DSÖ TKÇS Onaylanarak taraf olan ülke sayısı ise 161'tir. Bu anlamda TKÇS, BM tarihinde en çok Tarafa sahip olan antlaşmadır (4).

DSÖ TKÇS imzalayarak taraf olan ülkeler tütün salgınına karşı mücadeleye katılarak ülkelerindeki halkın sağlığını koruma konusunda söz vermişlerdir. Ülkelere bu yönde yardım etmek amacı ile DSÖ tarafından 2008 yılında KÜRESEL TÛTÛN SALGINI RAPORU, MPOWER paketi hazırlanmıştır. Bu pakette tütün kontrol politikası olarak en etkili 6 politika ele alınmaktadır:



- Vergileri ve fiyatı artırmak (R),
- Reklam, tanıtım ve sponsorluğu yasaklamak (E),
- Toplumları pasif sigara dumanı etkileniminden korumak (P),
- Herkesi sigaranın tehlikeleri konusunda uyarmak (W),
- Sigarayı bırakmak isteyenlere yardım etmek (O) ve
- Salgını ve koruyucu uygulamaları titizlikle izlemek (M).

Bu politikaların tütün kullanımını azalttığı kanıtlanmıştır. Bu altı politika paket olarak etkili şekilde uygulandığı takdirde gençlerin sigaraya başlaması önlenmekte, halen sigara içenlere bırakmaları için destek sağlanmakta, sigara içmeyenler pasif sigara dumanı etkileniminden korunmakta ve toplumlar sigaranın zararlarından korunmuş olmaktadır (5).

MPOWER paketi, Dünya Sağlık Asamblesi'nin 61. oturumunda sunulan Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü için DSÖ Eylem Planı'nın (6) önemli bir parçasıdır. Bu plan, 2000 yılındaki 53. oturumda bu tür hastalıkların engellenmesi ve kontrol edilmesine öncelik verilmesi kararının benimsenmesini takip etmiştir. Tütün kontrolü için güçlü bir politik birliğin yanı sıra sivil toplumun da katılımını gerektirir (7). MPOWER, ülkelerdeki ilgili kurum ve kuruluşla-



ra, tütün kontrol politikalarını pratiğe dönüştürmelerinde yardımcı olmayı hedeflemektedir. MPOWER, tütün denetimi için gereken birtakım finansal kaynaklara erişim imkânı sağlarken, aynı zamanda, ulusal ve uluslararası işbirlikleri planlama, oluşturma ve değerlendirmede yardımcı olmak için hazırlanmıştır. MPOWER paketi politika yapımcılar, sağlıkçılar ve sivil toplum başta olmak üzere toplumun geri kalanı ile birlikte tütün kullanımından uzak bir dünya hayal etmeye cesaretlendirmektedir. MPOWER paketi, tütünsüz yaşamı destekleyen yasal ve sosyo-ekonomik içerikleri ön plana çıkararak tütün kullanımının azaldığı bir dünya yaratmayı sağlayacak araçları sunmaktadır. Temel amaç, hiçbir çocuk veya yetişkinin sigara dumanına maruz kalmamasını sağlamaktır. Küresel tütün kullanımını azaltmak için MPOWER politika içindeki müdahale ve politikaların hayata geçilmesi, uygulamaları geliştirme yönünde veri toplamak için sistematik araştırmalar yapılması, titiz izleme çalışmaları yürütülmesi gerekmektedir. Kısmi müdahaleler genellikle toplumun tütün kullanımını azaltmada yetersiz kalmaktadır. Bundan ötürü, müdahale uygulamalarının geniş kapsamlı olması gerekmektedir.

MPOWER politika paketini uygulamak için ülkelerin yapması gerekenler (8);

### **Tütün Kullanımı ve Koruyucu Politikaların İzlenmesi (M)**

Tütün kullanımı ve buna bağlı etkiler konusundaki değerlendirmeler güçlendirilmelidir. Halen ülkelerin yarısında (gelişmekte olan ülkelerin üçte ikisinde) gençlerin ve yetişkinlerin sigara kullanımı konusundaki bilgiler yetersizdir. Tütüne bağlı hastalıklar ve ölümler gibi salgının diğer boyutları konusunda da bilgiler sınırlıdır. İyi bir izleme ile ülkede salgının boyutları konusunda bilgi edinilebilir ve ülkenin gereksinmesine özel politikalar geliştirilebilir. Tütün salgınına iyi anlamak ve tersine çevirmek için küresel düzeyde ve ülkeler bazında bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

### **İnsanların Tütün Dumanından Korunması (P)**

Temiz hava solunması herkes için çok temel bir hak. Sigarasız, dumansız ortamlar sağlanması hem sigara içmeyenleri koruyan, hem de sigara içenleri bırakmaları konusunda destekleyen bir yaklaşımdır. Gelir düzeyinden bağımsız olarak bütün ülkeler sigarasız ortam ile ilgili yasaları etkili şekilde uygulayabilirler. Bununla birlikte, dünya nüfusunun ancak %5'i kapsamlı sigarasızlık yasası ile korunmaktadır. Çoğu ülkede sigarasızlık yasaları bazı kapalı alanları kapsamaktadır, güçlü değildir ve uygulama tam gerçekleştirilememektedir. Bu konuda öte yandan bir yasa çıkarıldıktan ve uygulamaya girdikten sonra konu daha çok gündeme gelmekte ve sigara içenler tarafından da desteklenmektedir. Yalnızca “tam sigarasız” alanlar uygulamasının insanları sigara dumanından etkili şekilde koruyacağı ve sigara içenlere bırakmaları konusunda yardımcı olacağı unutulmamalıdır. Bu uygulamaların, çoğu kez aksi iddia edilse de, işyerlerini olumsuz etkilemediği kanıtı dayalı olarak gösterilmiştir.

### **Sigarayı Bırakma Konusunda Yardım Sağlanması (O)**

Dünyada sigara içen bir milyanın üzerindeki kişinin (yetişkin nüfusun dörtte biri) çoğu bağımlıdır. Sigara içenlerin pek çoğu sigarayı bırakmak ister, ancak pek azı gereksinim duyduğunda bu konuda yardım alabilir. Tütün bağımlılığı tedavisi için kapsamlı hizmet dünyada ancak dokuz ülkede vardır, bu da sigara içenlerin %5'ini kapsamaktadır. Bu nedenle ülkeler, sigara kullanan ve bırakmak isteyenlere yönelik olarak etkili ve ucuz müdahale programları oluşturmalıdır.

### **Sigaranın Zararları Konusunda Uyarılması (W)**

Bu konudaki ikna edici kanıtlara karşın, bilimsel araştırmalar sigara içenlerin pek az bir bölümü sigara kullanımına bağlı sağlık sorunlarını bütün boyutları ile bildiklerine işaret etmektedir. Tütün kullanımının tehlikeleri konusunda kapsamlı uyarılar adolesan ve genç yetişkinler arasında sigaranın imajını değiştirebilir. Dünyada, nüfusun ancak %6'sını kapsayacak şekilde yalnızca 15 ülkede sigara paketleri üzerinde (paketin ana yüzünün %30'unu kaplayacak şekilde) resimli uyarı yasal zorunluluktur. Halen dünya nüfusunun sadece %4'ünden biraz fazlasını kapsayacak kısmında (yalnızca beş ülkede) bu konuda en üst düzeyde uygulama yapılmaktadır. Dünya nüfusunun %40'ının yaşamakta olduğu ülkelerde “hafif (light)”, “düşük katranlı (low-tar)”... sigara benzeri yanıltıcı ve aldatıcı ifadelere karşı koruma sağlanamamaktadır. Bu tür uygulamaların sağlık riskini azaltıcı herhangi etkisinin olmadığı bilinmektedir ve tütün endüstrisi de bunu uzun zamandan beri bilmektedir.

### **Tütün Ürünlerinin Reklam, Tanıtım ve Sponsorluğunun Yasaklanması Konusundaki Yasaların Güçlendirilmesi (E)**

Tütün endüstrisi her yıl sigara reklamı, tanıtımı ve sponsorluğu için on milyarlarca dolar harcamaktadır. Reklam, tanıtım ve sponsorluk konusunda kısmi yasak işe yaramamaktadır, zira endüstri, kaynaklarını hemen yasak olmayan diğer kanallara yönelmektedir. Yalnızca tam olarak yasaklama insanları, özellikle de gençleri, tütün endüstrisi taktiklerinden koruma konusunda başarılı olmaktadır ve sigara kullanımında belirgin azalma sağlamaktadır. Halen dünya nüfusunun ancak %5'i tütün reklam, tanıtım ve sponsorluğu konusunda kapsamlı yasakların olduğu ülkelerde yaşamaktadır. Dünyadaki çocukların yaklaşık yarısı ise tütün ürünlerinin ücretsiz olarak dağıtılmasının yasak olmadığı ülkelerde yaşamaktadır.

### **Tütün Üzerindeki Vergilerin Artırılması (R)**

Vergilerin, dolayısı ile sigara fiyatının artırılması sigara kullanımını azaltma bakımından en etkili yoldur. Sigara fiyatının artırılması özellikle gençlerin sigaradan uzak kalmasını sağlamaktadır. Bu uygulama sigara içenlerin sigarayı bırakmasına da yardımcıdır. Dünyada, nüfusun %2'sini kapsayacak şekilde sadece 4 ülke sigara satış fiyatının %75'i kadar vergi uygulanmaktadır. Yüksek gelirli beş ül-

kenin dördünde %51-75 arasında vergi uygulanmasına karşılık, bilimsel çalışmalara göre orta ve düşük gelirli ülkelerin dörtte birinden daha azında bu düzeyde vergi uygulanmaktadır. Sigara fiyatında %70'lik artış, dünyada tütüne bağlı ölümlerde dörtte birlik azalma sağlayabilir. Sigara fiyatının %10 artırılması yüksek gelirli ülkelerde sigara kullanımında %4, orta ve düşük gelirli ülkelerde de %8 oranında azalmaya yol açabilir. Bu durumda, sigara kullanımı azalmakla birlikte, sigara satışından sağlanan vergi gelirlerinde azalma olmaz. Vergilerin artırılması yoluyla tütün kontrolü amacı ile kullanılmak üzere maddi kaynak sağlanabilir, bu

### MPOWER PAKETİNİN POLİTİKALARI ve MÜDAHALELERİ (9)

<p><b>M (MONITOR)</b></p> <p>Tütün kullanımını ve koruyucu çalışmalarını takip et</p> <p><b>Kesişen aktiviteler m1</b></p> <p>Genç ve erişkinlerde tütün kullanımını ulusal bazda ve periyodik olarak takip edilecek verileri elde et</p>	<p><b>P (PROTECT)</b> Topluları pasif sigara dumanı etkileniminden koruyun.</p> <p><b>Müdahale p1</b> Sağlık ve eğitim kurumları ile işyerleri, restoranlar ve barlar dahil tüm kapalı kamusal alanlarda tamamen dumsuz bir ortam için yasa çıkartın ve uygulayın.</p> <p><b>O (OFFER)</b> Sigarayı bırakmak için uygun yardım önerin.</p> <p><b>Müdahale o1</b> Sağlık sistemini, temel sağlık hizmetlerinin bir parçası olarak sigara bırakma müdahalesini yapacak şekilde güçlendirin. Bırakma hattını ve diğer toplumsal girişimleri destekleyin ve uygun olan düşük maliyetli ilaç tedavilerini kolay ulaşılabilir hale getirin.</p> <p><b>W (WARN)</b> Sigaranın zararları konusunda toplumu eğitin.</p> <p><b>Müdahale w1</b> Etkili paket uyarı etiketleri oluşturun.</p> <p><b>Müdahale w2</b> Tütün karşıtı reklamları uygulayın.</p> <p><b>Müdahale w3</b> Bağımsız medyayı tütün karşıtı aktivitelerde kullanın.</p> <p><b>E (ENFORCE)</b> Tütün ürünlerinin reklam, tanıtım ve sponsorluğunu kısıtlama konusunda var olan mevzattı güçlendirin.</p> <p><b>Müdahale e1</b> Gerekli düzenlemeleri yaparak, tütün konusunda direk reklam, promosyon ve sponsorluğun yapılmasını engelleyin.</p> <p><b>Müdahale e1</b> Gerekli yasal düzenlemeleri yaparak, tütün konusunda her türlü reklam, promosyon ve sponsorluk yapılmasını engelleyin.</p> <p><b>R (RAISE)</b> Tütün ürünleri üzerindeki vergiyi artırın.</p> <p><b>Müdahale r1</b> Tütün üzerindeki vergileri artırmanın yanı sıra vergilerin, periyodik olarak enflasyona uyum sağlamasını ve tüketici alım gücünden daha hızlı artmasını sağlayın.</p> <p><b>Müdahale r1</b> Tütün ürünlerindeki yasadışı ticareti azaltmak için vergi yönetimini ve düzenlemesini kuvvetlendirin.</p>
---	---

kaynak halk sağlığı ile ilgili diğer alanlarda ve sosyal programlarda da kullanılabilir. Bu konuda bilgi toplayan ülkelerde tütün satışından sağlanan vergi gelirlerinin, tütün kontrolü için kullanılan miktarın 500 katı olduğu görülmektedir. Orta ve düşük gelirli ülkelerden edinilen bilgilere göre 3,8 milyar dolarlık vergi gelinine karşılık, tütün kontrolü amacı ile kullanılan miktar yılda sadece 14 milyon dolar olmuştur. Öte yandan, bazı ülkelerde vergi gelirleri 66,5 milyar dolara kadar çıkmaktadır. Bir başka ifade ile her 5000 dolarlık vergi gelinine karşılık tütün kontrolü için sadece 1 dolar harcanmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde tütün kontrolü için kişi başına harcama bir sentin onda birinden azdır; orta gelirli ülkelerde de yarım sent kadardır.

Tütün kullanımının tehlikeleri sosyoekonomik sınır tanımamakla birlikte, tütün salgınının hasarı düşük gelirli toplumlarda ve ülkelerde daha çok görülür. Dünyada insanların çoğunluğu düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde tütün kullanımı artmaktadır, buna karşılık tütün kullanımının yol açacağı sağlık, sosyal ve ekonomik sorunlara cevap verecek yeterli kaynak yoktur. Tütün endüstrisi de özellikle bu ülkeleri hedef almakta ve bu ülkelere yönelik pazarlama ve tanıtım yapmaktadır.

Tütün kontrolü pahalı değildir. Tütün vergileri hükümetlerin vergi gelirlerini artırmaktadır. Tütün kontrolü yasalarının desteklenmesi ve uygulanması, tütün ürünlerinin reklam, tanıtım ve sponsorluğunun yasaklanması önemli harcama gerektirmez. Sigara bırakma hizmetleri genel sağlık hizmetlerine entegre edilebilir. Halk eğitimi programları özel bir bütçe gerektirir, ama zaten hükümetler tütün kontrolü için yaptıkları harcamaların 500 katını tütün vergilerinden sağlamaktadır. Dolayısı ile daha fazla harcama gerektirse bile, bu alandaki çalışmaları genişletmek için olanak vardır. Yasal konularda, uygulamanın güçlendirilmesi için pazarlama, vergilendirme, ekonomi, savunuculuk, program yönetimi ve benzeri diğer konularda uzmanların katılımı ile yapılacak güçlü bir ulusal tütün kontrolü programına gereksinim vardır, bu konuda kaynak da sağlanabilir; ancak bu konuda özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli eksiklikler olduğu gözlenmektedir.

## **MPOWER VE ULUSAL TÜTÜN KONTROL PROGRAMLARI**

Ulusal Tütün Kontrol Programları ve Eylem Planları, DSÖ TKÇS tarafından somutlaştırılan faaliyetlerin başarılı olması için kritik bir önem taşır. Etkili ve sürdürülebilir ulusal tütün kontrol programları yürütmek için ulusal kapasite oluşturmak, tütün salgınıyla mücadelede kullanılan en önemli yöntemlerdendir. Başarılı bir Ulusal Tütün Kontrol Programı (UTKP) ülkenin tüm nüfusunu kapsayacak şekilde tanımlanmalıdır. UTKP için yapılan stratejik planlama genelde Sağlık Bakanlığı koordinasyonunda oluşur. Fakat program, daha büyük ülkelerde, her vatandaşa ulaşabilmek için, bölge, eyalet, belediye, kasaba ve köylere ayrılarak

daha esnek bir uygulama için tasarlanmalıdır. MPOWER'İN başarılı bir şekilde uygulanması, resmi bir ulusal koordinasyon mekanizmasının kurulmasını gerektirir. Aynı zamanda planın yürütülebilmesi için ulusal bir altyapıya ihtiyaç vardır. Sağlık Bakanlıklarında planlama ve politika geliştirilmesi için merkezi bir birime ve ülke çapında yerel uygulama birimlerine sahip olan ülkeler, tütün kontrol aktivitelerini yürütmekte oldukça başarılıdır. Başarılı MPOWER politika uygulamaları, teknik uzmanlar ve planlama ile uygulamada deneyimli insanların yanı sıra, devletin üst düzey yöneticilerinin de desteğini gerektirir. Merkezi ve yerel kademelerde iyi örgütlenmiş bir ulusal tütün kontrol programı, yasal konular, uygulama, pazarlama, vergilendirme, ekonomi, savunuculuk, program yönetimi ve diğer kilit alanlarda oldukça etkili bir liderlik ve iyi koordine edilmiş bir çalışma sağlayabilir. Çoğu ülkede, program bileşenlerinin etkili uygulanmasını ve tütün kontrol müdahalelerinin hedef nüfuslara ulaşmasını sağlamak için yerel tütün kontrol birimlerine ihtiyaç vardır. Kendini programa adanmış bir ekip, MPOWER'İN başarılı bir şekilde uygulanabilirliğini artırır.

Bu kapsamda aşağıdaki konularda personel ve kaynak belirlenmelidir;

- Program koordinasyonu (bölgesel çalışmalara destek de dahil)
- Epidemiyoloji ve sürveyans
- Ekonomi ve vergilendirme
- Halk eğitimi, medya ve paket uyarıları
- Kapsamlı dumansız yaşam alanlarının ve reklam, promosyon ve sponsorluk yasalarının desteklenmesinde mevzuat ve uygulama mekanizmalarını kapsayan yasal konular.

Etkili ve iyi bir ekibe sahip bir ulusal tütün kontrol programı, tütün kullanıcı sayısını azaltabilecek ve milyonlarca kişinin hayatını kurtarabilecek etkin müdahalelerin uygulanması yönündeki çabaları yönetebilir. Ülkeler, programın kapasitesini önceliklendirirken, tütün kullanım yaygınlığının potansiyel etkisine dayalı bazı önceliklerle (MPOWER) uyumlu personel çalıştırmaktan fayda sağlayabilirler. Finansal kaynakları sınırlı daha küçük ülkelerde, bir personel birden fazla rolü üstlenebilir.

UTKP insan kaynaklarına ek olarak, materyal ve finansal kaynaklarına ihtiyaç duyar. Hiçbir ulusal program, lojistik destek ve kurumlar arası ve uluslararası işbirliği olmazsa 6 MPOWER politikasını etkin bir şekilde uygulayamaz ve işlevsel bir hale getiremez. Program yerel kademede yürütüldüğünden başarı, yeterli kaynaklara erişilebilirliğin sağlanması ve bu düzeyde halk sağlığı uzmanları ve devlet yöneticilerinin yetiştirilme kapasitesine bağlıdır.

Ülkeler, ek personel ve programların maliyetini karşılamak için tütün vergisinden önemli kaynak sağlayabilirler. Dünya nüfusunun üçte ikisini kapsayan 70 ülkeden toplanan veriler, bu ülkelerde toplanan tütün vergisi gelirlerinin tütün kontrol aktivitelerine harcanan masrafın 500 katı olduğunu göstermektedir. Tütün vergisi gelirlerinden 200 milyar dolar toplayan devletler, tütün kontrol programlarını genişletmek ve güçlendirmek için yeterli finansal kaynağa sahiptirler. Tütün vergisinin daha fazla artırılması bu tip girişimler için daha çok kaynak sağlayabilir.

## SONUÇLAR

Acilen harekete geçilmediği takdirde önümüzdeki 20-30 yıl içinde tütün kullanımına bağlı ölümler dünya genelinde iki katına çıkacaktır. Tütüne bağlı hastalık salgını insanlar tarafından meydana getirildiğine göre, hükümetler aracılığı ile harekete geçmek suretiyle yine insanlar bu salgını tersine çevirebilirler. Dünyada 160'ın üzerinde ülkenin Taraf (Parties) olduğu Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi, bu konuda harekete geçmek için küresel düzeyde taahhütte bulunulmasını sağlamış ve tütün kontrolü bakımından etkili müdahaleleri tanımlamıştır. Dönüm noktası oluşturan bu sözleşme ile ülke liderleri, vatandaşlarının en üst düzeyde sağlık standardına ulaşmasını sağlayabilirler. Bu en temel insan hakkını sağlayabilmek bakımından etkili altı tane tütün kontrolü politikasını içeren MPOWER politikaları ülkelerde tam olarak ve etkili olarak uygulandığı takdirde ülke halkını tütün salgınının neden olduğu hastalık ve ölümlerden korur. MPOWER politikaları Çerçeve Sözleşmede yer alan vizyonun gerçekleşmesini sağlayacaktır.

Tütün salgını tersine çevrilebilir, ancak ülkelerin, vatandaşlarını korumak için etkili adımlar atması gereklidir. Tütün salgını sağlıktaki eşitsizlikleri daha da olumsuz hale getirmektedir. Bu eşitsizlik hem ülke içinde olur (sigara kullanımı yoksul kesimde daha fazladır), hem de uluslararası alanda eşitsizlikler artar. Yakın gelecekte tütüne bağlı hastalık ve ölümlerin %80'inden fazlasının yoksul ülkelerde meydana geleceği tahmin edilmektedir. Bu rapora göre dünyada çok büyük bir nüfus:

- Başkalarının içtiği sigara dumanından tam olarak korunmamaktadır;
- Tütün endüstrisi tarafından yapılan reklam, tanıtım ve sponsorluk girişimlerinden uygun şekilde korunmamaktadır;
- Sigara satın almak için, sigara kullanımını azaltmak bakımından yeteri kadar yüksek ücret ödememektedir;
- Sigara paketleri yolu ile grafik şeklinde, önemli ve net mesajlarla yeteri kadar bilgi alamamaktadır;
- Sigara bırakma olanaklarına yeteri kadar ulaşmamaktadır.

Günümüzün önde gelen halk sağlığı sorunları arasında tütün konusu çok özel bir yer almaktadır, öte yandan, salgının durdurulması mümkündür ve başarıla-

bilir. Ülkeler MPOWER politika paketini uygulamak konusunda politik kararlılığa, teknik ve lojistik desteğe sahip olduğu nispette milyonlarca yaşamı kurtarabilirler. Dünya nüfusunun yarısından çoğu için salgının bütün boyutları konusunda doğru yeterli bilgi mevcut değildir. Dünya üzerindeki hükümetler tütünden her yıl 200 milyar dolar vergi geliri sağlamaktadır. Ancak bu miktarın %1'inin beşte biri kadarını tütün kontrolü için harcamaktadırlar. Tütün kontrolü için yapılacak olan temel uygulamaların –vergilendirme, sigarasız ortamlar, reklam, tanıtım ve sponsorluk yasağı ve paketler üzerinde resimli uyarılar– maliyeti çok düşüktür. Yalnızca sigara karşıtı reklamlar ve sigara bırakma hizmetleri önemli parasal kaynak gerektirir ki, bu kaynak vergi miktarını artırarak veya çeşitli katılımlarla sağlanabilir.

Tütün kontrolü ile ilgili bütün yöntemler politik kararlılık gerektirir. Çünkü tütün endüstrisi, çocukları ve sigara içmeyenleri tütün dumanından korumak ve sigarayı bırakmak isteyenlere yardım etmek konularında savunuculuk yapanlardan çok daha fazla maddi olanağa sahiptir, bu yüzden tütün salgınına tersine çevirebilmek için bütün ülkelerde daha fazla çaba gösterilmelidir. MPOWER politikalarını uygulamaya koymak için harekete geçerek hükümetler ve sivil toplum sigara içenlere yardım için uygun ortam yaratabilirler. DSÖ, dünyadaki ortakları ile birlikte Üye Ülkelere bu mücadelelerinde destek vermeye hazırdır.

## KAYNAKLAR

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006; 3 (11):e442.
2. Federal Trade Commission. Cigarette report for 2003. Washington, DC, Federal Trade Commission, 2005 (<http://www.ftc.gov/reports/cigarette05/050809cigrpt.pdf>, accessed 6 December 2007).
3. World Health Organization. Gender and Tobacco Control. A Policy Brief. Geneva, World Health Organization, 2007 (<http://www.who.int/tobacco/resources/publications/general/policy-brief.pdf>, accessed 21 March 2008).
4. WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC), (<http://www.who.int/fctc/en/> accessed 23 February 2009)
5. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. the MPOWER package. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/tobacco/mpower/en/index.html>. accessed 21 March 2008).
6. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control, Article 4. Geneva, World Health Organization, 2003 (updated reprints 2004, 2005) ([http://www.who.int/tobacco/framework/WHO\\_TKÇS\\_english.pdf](http://www.who.int/tobacco/framework/WHO_TKÇS_english.pdf), accessed 21 March 2008).
7. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva, World Health Organization, 2003 (updated reprints 2004, 2005) ([http://www.who.int/tobacco/framework/WHO~TKÇS\\_english.pdf](http://www.who.int/tobacco/framework/WHO~TKÇS_english.pdf), accessed 21 March 2008).

8. DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, 2008, MPOWER paketi, World Health Organization, Regional Office for Europe.
9. MPOWER: a policy package to reserve the tobacco epidemic, ISBN: 978 92 4 159663 3, World Health Organization.



# TIP EĞİTİMİNDE TÜTÜN KONTROLÜ

Dilek ASLAN

Yaklaşık her üç erişkinden birisinin tütün kullandığı Dünyada ve Türkiye’de bu alışkanlık halk sağlığını tehdit eden önemli ve korunabilir bir sorun olarak kabul edilmektedir. En sık kullanılan tütün ürünü olan sigaranın yanı sıra; nargile, puro, pipo, bidi, snus, snuf, tütün çiğneme, tütün sarma gibi farklı kullanım yöntemlerinin bulunduğu akıldan çıkarılmamalıdır (1). Sağlık çalışanları ayırım yapmadan tütünün her türlüünün öldüreceği bilgisinin üzerine kurulmuş çalışmalarını mesleki ve ahlaki boyutta sürdürmelidirler. Bu görevin genel “sağlık çalışanı olmak” ortak hedefinde birleşmesi gerektiği gibi her profesyonel meslek grubuna özel ayrıntılarla zenginleştirilmelidir.

Sağlık çalışanları dendiği zaman hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog, sağlık teknisyeni ve diğer meslek grupları akla gelmektedir. Ancak; sağlık konusunda mesaj vermekle yükümlü eğitim bilimcileri, medya mensupları da daha geniş kapsamda değerlendirildiğinde tütün kontrolünde rollerinin varlığından söz etmek mümkündür.

Hekimler; tütün mücadelesinde daha öğrencilik yıllarından başlayan bir süreçte rol ve sorumluluk bilinci ile yetiştirilmelidir. Bu amaç doğrultusunda hekimler; tıp fakültelerinde mezuniyet öncesi ve sonrasında da uzmanlık dernekleri-tabip birlikleri üzerinden kanıta dayalı eğitimler aracılığı ile yeterli bilgi, beceri ve tutuma sahip olmalıdır. Bu konudaki çalışmalar, gereksinimi ortaya koymaktadır. Örneğin; Finlandiya’da tıp öğrencileri arasında yapılmış olan bir çalışmada hekim adaylarının tütün kontrolüne dair gereksinimlerinin tıp eğitimi içinde yapılandırılmış bir tütün kontrolü eğitimi olarak belirtilmiştir (2). Müfredatın aynı zamanda yasal düzenlemeler, tütün endüstrisinin kullandığı taktikler ve bunlarla baş edebilme yöntemlerini de kapsamı önerilmektedir (3). Yapılan bir metaanaliz sonuçları tütün kontrolü konusunda eğitim almış hekimlerin mesleki yaşamlarında kendilerine başvuran bireylere yönelik tütün mücadele stratejilerini uygulamada daha başarılı olduklarını ortaya koymaktadır. Dünyadaki tıp fakültelerinin tütün kontrolü konusundaki müfredatlarının değerlendirildiği bir çalışma sonucuna göre fakültelerin %12’sinin bu başlığı kapsamadığı, sadece %11’inde tütün kontrolüne özel

bir modül olduğu belirtilmiştir. Ferry tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılmış olan bir başka çalışmada da ABD'de tıp öğrencilerinin %69'unun tütün bırakma teknikleri ile ilgili eğitim almadıkları saptanmıştır (4).

### MEZUNİYET ÖNCESİ EĞİTİM

Tütün kontrolünde mezuniyet öncesi eğitimler ne kadar erken başlarsa hekim adaylarının bu mücadeledeki rolleri o kadar hızlı ve sürekliliği uzun olabilir. Tıp fakültesi öğrencilerinin tütün kullanma sıklıklarındaki en belirgin artış genellikle birinci yıldan ikinci yıla geçerken olmaktadır. Bu artışın en önemli iki nedeni stres ve arkadaş etkisidir. Tıp eğitiminin başlangıcında tütün kontrolü programlarının müfredatta olmaması hekim adaylarının herhangi bir tütün ürünü ile karşılaşma riskini erken yaşlara çekebilir. Bu da toplum için rol modeli olması gereken hekimler arasında tütün kullanım sıklığını artırabilir.

Tıp fakültesi öğrencilerinin diğer üniversite öğrencilerinden bir farkı bu dönemlerde onların sağlık davranışları açısından toplum için rol modeli olduklarının farkında olmamalarıdır. Yeterli ve dengeli beslenme, fizik egzersiz yapma, düzenli uyku, güvenli cinsel ilişki gibi sağlık davranışlarının hekimlerin kendileri tarafından içselleştirilmesi beklenmektedir. Örneğin; sigara içen bir hekimin kendisine başvuran bireylere "sigara içmeyin, zararlıdır" demesinin inandırıcılığı ve uygulanabilirliği yoktur. Benzer şekilde sağlıklı beslenmeyen bir hekimin de yeterli ve dengeli beslenmenin sağlık için çok yararlı olduğunu ifade etmesinin başvuran açısından ciddiye alınmama riskini ortaya çıkarmaktadır.

Tıp eğitimi; uzun, bireyin ve toplumun sağlık/hastalıkla ilgili karşılaşabileceği hemen her türlü riskin azaltılması/ortadan kaldırılması için şekillenmesi gereken bir süreçtir. Altı yıllık bu süre zarfında öğrenciler; toplumda en çok öldüren, en çok hastalığa neden olan, en çok sakat bırakan, en çok işgücü kaybına neden olan hastalıkları öğrenmekle yükümlüdürler. Ancak bu sayede toplumun önelediği halk sağlığı sorunları ile baş edebilme kapasiteleri gelişebilir.

Tütün mücadelesi de bu bakış açısıyla tıp eğitimi içerisinde konumlandırılmalıdır. Tütün kontrolünün her boyutu (epidemioloji, sağlığın korunması ve geliştirilmesi, tedavi) tıp eğitimine entegre edilmeli ve ayrı bir başlık olarak irdelenmelidir. Bunların yanı sıra; tütün kullanmayan öğrencilerin hiç başlamaması, içenlerin bırakması, özellikle sigara içmeyenlerin sigara dumanından pasif etkilenim riskinden korunması için sürekli, ulaşılabilir ve maliyet açısından karşılanabilir programların varlığının sağlanması uygundur.

Dünyada tütün kontrolü ile ilgili mezuniyet öncesi programlar bulunmaktadır. Sadece bir ders saati gibi kısa bir sürenin yanı sıra; daha fazla ders saatinin ayrıldığı ve uygulamaların yerleştirildiği programlar da bulunmaktadır (5,6). Didaktik dersler bu konuda hekim adaylarının konu ile ilgili duyarlılıklarının artmasına neden olur. Tutum ve davranış eğitimlerinin entegre edilmesi ise tütün mücadelesinde yapılması gereken adımların içselleştirilmesine, uygulanabilir olmasına yardımcı olur.

Tıp eğitiminde tütün mücadelesine dair ayrıntılar kurgulanırken hekimin kendisine başvuranlara neler yapması gerektiğinin profesyonel meslek yaşamında uygulayabilir şekilde dönüşmesi amaçlanmalıdır. Bu bağlamda en çok kullanılan tütün ürünü olan sigara üzerinden Türkiye’de bir tıp fakültesinde de başarıyla uygulanan bir yaklaşım örneği Tablo 1’de sunulmuştur (7,8). Tütün bağımlılığının değerlendirilmesi, bağımlı bir bireye yaklaşım, tedavi seçenekleri gibi konular da hekimlerin mezun olmadan önce öğrenmeleri gereken süreçlerdir.

Yukarıdaki yönlendirme sorularının öğrenciler tarafından öğrenilmesi ve uygulanabilmesi için bu soruların aktif olarak uygulamalı bir biçimde eğitim programında yer alması gerekir. Katılımcı eğitim teknikleri; özellikle rol-play (oyunlaştırma) kullanılan bir eğitim tekniğidir. Bu teknik kullanılarak tıp öğrencileri tütün kullanan bir başvurana neler sormaları gerektiğini, nasıl yönlendirme yapmaları ge-

**Tablo 1. Sağlık kurumuna herhangi bir nedenle başvuran bir bireye yönelik olarak hekimin sigara konusunda üzerinde durması gereken başlıklarla ilgili yaklaşım örneği (7,8)**

**Basamak**

1. Sigara içip içmediğini sorma
2. Kişi eğer sigara içiyorsa aşağıdaki başlıklar öğrenme
  - a. Sabah uyandıktan sonra ilk sigarasını ne zaman içtiğini sorma
  - b. Sigara içilmesinin yasak olduğu yerlerde sigara içmemenin onu zorlayıp zorlamadığını sorma
  - c. Hangi sigaradan vazgeçmenin onun için daha zor olduğunu sorma
  - d. Günde kaç sigara içtiğini sorma
  - e. Sabah uyandıktan sonraki ilk saatlerde günün diğer zamanlarına göre daha çok sigara içip içmediğini sorma
  - f. Yatacak kadar hasta olduğu zamanlarda da sigara içip içmediğini sorma
3. Kişi eğer sigara içiyorsa bırakmayı düşünüp düşünmediğini sorma
4. Kişi eğer sigara içiyorsa bırakmayı deneyip denemediğini sorma
5. Sigaranın zararlarını bilip bilmediğini sorma
6. Sigaranın zararları ile ilgili bilgileri paylaşma
7. Sigara içilen bir ortamda bulunup bulunmadığını sorma
8. Sigara dumanından pasif etkilenimin sağlık risklerini bilip bilmediğini sorma
9. Sigara dumanından pasif etkilenim açısından çocuk, yaşlı, engelli gibi en riskli grupları söyleme
10. Sigara mücadelesinin neden önemli olduğunu söyleme
11. Sigara mücadelesinin en önemli basamaklarını söyleme (başlatma, bırakma, sigara dumanından pasif etkilenimi önle)
12. Sigara dumanından pasif etkilenim konusunda gündelik yaşamda da uyarılar yapmanın önemini (uyan yapmanın sigara içmeyen bireyler için çok önemli olduğunu) vurgulama
13. Sigara mücadelesi konusunda rol modeli olma kavramından bahsetme
14. Sigara mücadelesine katılıp katılmadığını öğrenme
15. Sigara ile ilgili broşürleri/var olan dokümanları başvurana gösterme
16. Sigara ile ilgili özel günleri söyleme (Dünya Sigara İçmeme Günü, Dünya Sigaray Boykot Günü, Dünya Sigaray Bırakma Günü)
17. Bu sohbetin sigara ile ilgili olarak düşünce veya yaklaşımını değiştirip değiştirmediğini öğrenme
18. Sigaray bırakmak isteyen kişilere önerilerde bulunma
19. Sigara ile ilgili sormak istediği herhangi bir konuda her zaman başvurabileceğini söyleme

rektiğini öğrenirler. Öğrenciler; öğrendikleri uygulamaların en son yıl, klinik uygulamaları yaptıkları dönemde hayata geçirebilirler. Örneğin; Türkiye’de tıp fakültelerinde son yıl (intörnlük dönemi) tıp öğrencileri saha çalışmaları da yürütmektedirler. Birinci basamak eğitimlerinde (sağlık ocaklarında) başvuran ve sigara içen bireylere yönelik öğrendikleri basamakları uygulama fırsatını değerlendirebilirler.

### **Mezuniyet Öncesi Eğitim Sürecinde Tütün Karşıtı Öğrenci Etkinlikleri**

Klasik müfredat programlarının yanı sıra; öğrencilerin tıp eğitimleri sürecinde sigara karşıtı platformlarda yer almaları bu ödev ve görevlerinin pekişmesine yardımcı olabilir. Sigara mücadelesini öncelleyen grup ve klüplerde yer almak öğrencilerin, bu organizasyonlar aracılığı ile hem buldukları üniversitede, hem de toplum içinde sigara karşıtı eğitim ve etkinlikler düzenlemek yapılabilecek aktiviteler arasındadır. Fakülte yönetimlerinin bu tür yapılanmaların önünü açması beklenmektedir. Bu konuda Türkiye’de verilebilecek bir örnek Hacettepe Üniversitesi (HÜ) bünyesinde kurulmuş olan “Sigarasız Hacettepe Grubu (SHG)”dur. Bu grup; HÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinin danışmanlığında uzun yıllardır üniversite içinde sigara karşıtı çalışmalarını sürdürmektedirler. Üniversite yönetiminin çalışmaların her aşamasına verdikleri destek öğrencilerin yapmak istedikleri faaliyetlerin önünü açmış, çalışmaların sonuca ulaşmasını kolaylaştırmıştır. 5727 sayılı “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun” çıkmadan önce SHG; kampüs içinde yönetimin de desteği ile sigara satışının yasaklanmasına aracı olmuş; öğrencilerin kafeteryalarda sigara dumanından pasif etkilenimlerinin engellenmesini sağlamıştır. SHG; yapmış olduğu çalışmalar sayesinde Türkiye’deki diğer tıp fakültelerinde sigara karşıtı öğrenci gruplarının oluşması konusunda örnek teşkil etmiştir. Bugüne kadar bir biçimde SHG üyesi olmuş hekim adayları; seçtikleri uzmanlık alanından bağımsız olarak tütün mücadelesinde önemli rol oynayan hekimler olarak meslek yaşamlarını sürdürmektedirler (9,10).

### **MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM**

Tütün kontrolü için hekimler profesyonel meslek yaşamları boyunca eğitim alabilmelidir. Sürekli tıp eğitimi olarak da adlandırılan bu süreç gerek ulusal sağlık otoritesi, gerekse ulusal tabip birlikleri ve uzmanlık dernekleri tarafından yürütülebilir. Ülkenin ulusal sağlık otoritesi Sağlık Bakanlığı’dır. Sağlık Bakanlığı tarafından eğitim programları sürekli, ulaşılabilir ve ücretsiz olarak sunulabilmelidir. Bu eğitimlere katılım ise zorunlu olmalıdır. Sağlık Bakanlığı eğitim programlarının içeriğini belirlerken ulusal tabip birliği ve ilgili uzmanlık dernekleri ile eşgüdüm içinde çalışabilmelidir. Tütün mücadelesi her uzmanlık derneğinin öncelikli konusu olmalıdır; ancak bu süreç kurgulanırken görece daha ilgili olan Halk Sağlığı, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Dernekleri, Onkoloji Dernekleri gibi dernekler daha aktif rol oynayabilirler. Kanıta dayalı uygulamaların ve gelişmelerin zaman kaybetmeden ulusal adaptasyonlarının yapılması, hekim kamuoyunun kullanımına sunulması en önemli beklentidir.

Genel anlamıyla uzmanlık derneklerinden başlıca beklentiler aşağıda sıralanmıştır:

1. Üyeleri ile ilgili bilimsel araştırmalar yapmak; bu araştırmalarda sigara içme sıklıkları, sigara içmeyi etkileyen faktörler, bırakma deneyimleri, hekimlik üzerinden rol modeli olma durumları, vb. konularda durum tespiti çalışmalarını sürdürmek,
2. Tütün mücadelesi kapsamında sürekliliği olan ulusal ve uluslararası platformlarda panel, konferans gibi etkinlikler düzenlemek,
3. Tütün mücadelesinde hekimlerin rollerinin geliştirildiği eğitimler düzenlemek,
4. Toplumda sigara içme sıklığının azaltılması için çeşitli aktiviteler yürütmek,
5. Tütün karşıtı sivil toplum örgütleri ile işbirliği yapmak, kanıta dayalı çalışma sonuçlarını bu işbirliği kapsamında topluma yansıtma,
6. Uluslararası çalışmaların sonuçlarından yararlanabilmek, uluslararası organizasyonların küresel çözüm önerilerini yerelleştirme çabasına katkı sağlayabilmek; örneğin Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'nin ilkesel önceliklerinin yerel düzeyde uygulanabilmesi için çalışmalar sürdürmek, bu bağlamda savunuculuk ve lobi faaliyetleri sürdürmek,
7. Tıp alanında yapılan kongre, bilimsel etkinliklerde önemli bir halk sağlığı sorununu olan tütün mücadelesi kapsamında sunumların ve diğer aktivitelerin konulmasını rutin şekle getirebilmek,
8. Üyelerin tütün kontrolündeki rollerinin etik boyutu olduğunu vurgulamak, bu konuda yayınlar ve deklasyonlar yapmak,
9. Tütün kullanma alışkanlığından vazgeçmek isteyenlere yönelik bırakma çalışmalarını yaygınlaştırmak, bu çalışmaların ulusal geri-ödeme sistemleri içinde olmasını sağlamak,

Sonuç olarak; tütün mücadelesinde hekimler önemli bir yere sahiptirler. Onların bu önemli görevlerinin genel meslek ilkeleri doğrultusunda sürekli, kanıta dayalı, değerlendirilebilir, geliştirilebilir bir biçimde sürdürülmesi için mezuniyet öncesi ve sonrası süreçlerde yürütülmesine olanak sağlanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Aslan D, Bilir, N. Sigara Dışındaki Tütün Ürünleri. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2007; 16 (12), IV-V.
2. Finland: Need for tobacco control program in medical schools. CVD Prevention and Control 2008; 3(2):53-60. [http://www.precon-journal.com/article/S1573-2088\(07\)00073-6/abstract](http://www.precon-journal.com/article/S1573-2088(07)00073-6/abstract). [http://www.procor.org/prevention/prevention\\_show.htm?doc\\_id=689250](http://www.procor.org/prevention/prevention_show.htm?doc_id=689250). Erişim tarihi: 15 Şubat 2009.
3. Mackay C. Tobacco: No More Butts - The Role Of Health Professionals In The Tobacco Epidemic. <http://sunzi1.lib.hku.hk/hkjo/view/23/2302307.pdf>. Erişim tarihi: 15 Şubat 2009.

4. Richmond R, Taylor R. Global dissemination of a tobacco curriculum in medical schools. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:750-5.
5. The Role of Health Professionals in Tobacco Control, World Health Organization, 2005; pp. 15.
6. Bilir N, Aslan D. Dünyada, Türkiye’de ve Hacettepe’de Tütün Kontrolü Çalışmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:75-9.
7. Bilir N, Aslan D. Tütün Kullanımının Kontrolü ve Hekim Rolü Grup Çalışması-Eğiticiler İçin Rehber. Basılmamış eğitim raporu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I Hücre Bilimleri Ders Kurulu 2008-2009 eğitim-öğretim yılı dökümanı, Ankara, 2008.
8. Bilir N, Emri S, Aslan D. Sigara Bağımlılığı Ve Tedavi Yaklaşımı Grup Tartışması - Eğiticiler İçin Rehber. Basılmamış eğitim raporu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III Dolaşım ve Solunum Sistemleri Ders Kurulu 2006-2007 eğitim-öğretim yılı dokümanı, Ankara, 2008.
9. Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun.<http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2008/01/20080119-1.htm>. Erişim tarihi: 12 Şubat 2009.
10. Sigarasız Hacettepe Grubu. <http://www.shgrubu.com/>. Erişim tarihi: 9 Şubat 2009.

# TÜTÜN KONTROLÜNDE HEKİMLERİN VE GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLARININ ROLÜ

Ali KOCABAŞ

Küresel tütün salgını tüm dünya ülkelerini etkilemeye devam etmektedir. Günümüzde önlenebilir en önemli ölüm nedeni olmasına karşın geçen yıl içinde 5 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olması uygarlığımız için büyük bir çelişkidir (1). Kullananlarının tümüne zarar verdiği ve yaklaşık yarısını öldürdüğü bilinmesine karşın tütünün hala yasal olarak satılabilen tek ürün olması, sorunun temelini oluşturmaktadır. Düşük fiyatı, çok uluslu tütün tekellerinin saldırgan ve yaygın pazarlama yöntemleri, tehlikeleri hakkında kamuoyunda yeterli farkındalığın bulunmaması, hükümetlerin tütünle ilgili ekonomik ve politik çıkarları nedeniyle gerekli önlemleri almaması ve bunlara ek olarak uygulanan yetersiz kontrol politikaları mevcut sonuçtan sorumlu görünmektedir.

Tütün salgını sadece küresel bir sorun değil, aynı zamanda küreselleşmenin de bir sorunu gibi görünmektedir. Küreselleşmenin temellerini oluşturan serbest ticaret, doğrudan yabancı yatırım, özelleştirme ve hükümetlerin azalan rolü, uluslararası tütün tekellerinin daha önceleri tütün kullanımının göreceli olarak sınırlı olduğu gelişmekte olan ülkelere serbestçe girişlerine olanak sağlayarak tütün kullanımının yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur (2). Nitekim, sigara tüketimi 1970-2000 yılları arasında gelişmiş ülkelerde her yıl %0.2 azalırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde her yıl %5 artmıştır. Bunun sonucu olarak, günümüzde var olan bir milyardan fazla sigara içicinin %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta ve tütün salgını bu ülkelerde hızla yayılmaktadır (3). Tütün kullanımının sağlığa etkileri genellikle kullanıma başladıktan yıllar, hatta on yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Günümüzde tütün salgının küresel düzeyde giderek artıyor olması, tütünle ilişkili hastalık ve ölüm salgınının henüz daha yeni başladığını işaret etmektedir.

Yaklaşık 50 yıldır tütün salgını ile savaşımlı verilmektedir. 21.yüzyıla girildiğinde hem korkunç öngörüler hem de yeni umutlarla karşı karşıyayız. Korkunç ön-

görü, bu büyük salgının özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüz milyonlarca yeni kurbanın sağlığını ve yaşamını tehdit etmesidir. Umudumuzun kaynağı ise, geçen 50 yıldaki başarılarımız ve başarısızlıklarımızdan tütünle nasıl savaşılabileceğini öğrenmemizdir (4). 1960'larda bilimsel kanıtların ve toplumun bu kanıtların farkında olmasının sigara içicileri bırakmaya, hükümetleri de tütün kullanımını kontrol için uygun önlemleri almaya mecbur bırakacağına inanılıyordu. Fakat, uluslararası tütün tekellerinin büyük bir yalanlama aldatma ve gözdağı verme kampanyasına gireceği ve hem toplumun durumu kavramasını, hem de hükümetlerin etkinliklerini bu denli engelleyebileceği düşünülemedi. Buna ek olarak hükümetlerin kendilerinden beklenen etkinlikleri göstermede bu boyutta yetersiz kalabileceği öngörülmemişti. O dönemlerde tütünle savaşanlar halk sağlığı eğitimi ile meşgulken, tütün lobicileri acımasız ve genellikle karanlık politikalarla meşguldüler. Yeni yüzyıla girerken artık tütün kontrolünün, tütün endüstrisinin politik eylemlerine ve hükümetlerin hareketsizliğine karşı stratejik politik mukabeleye gereksinim olduğu anlaşılmıştı.

Mayıs 2003'de Dünya Sağlık Meclisi tarafından kabul edilen ve 168 ülke tarafından imzalanan Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi (WHO-FCTC), tütün salgınına karşı küresel ve ülke düzeyinde yürütülen etkinlikleri önemli oranda ivmelendiren dünyanın ilk tütün karşıtı eylemi olmuştur. Bu sözleşme tüm dünya liderlerinin tütün kullanımının mutlaka durdurulması gereken bir salgın olduğunu anlamalarına yardımcı olmuştur (1). Tablo 1'de belirtilen altı temel politikaya sahip olan bu sözleşmenin hayata geçirilmesi için hükümetlerin politik taahhüdüne, ciddi parasal kaynağa ve sivil toplum örgütlerinin aktif desteğine gereksinim bulunmaktadır. Bu politikaların tütün kontrolüne görece katkıları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tütün endüstrisi daha çok kar amacıyla bir yandan küresel düzeyde

**Tablo 1. Tütün kontrolünün temel politikaları**

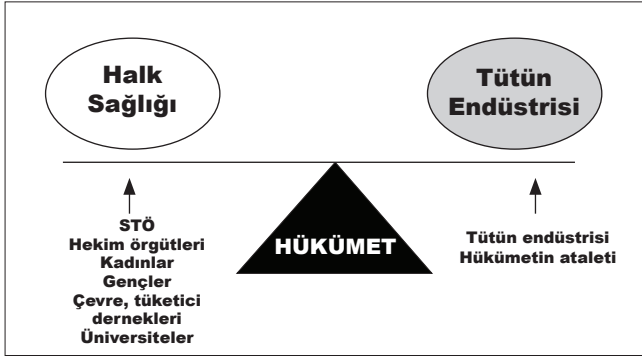
1. Tütün kullanımı ve koruyucu önlemlerin izlenmesi,
2. Toplumun tütün dumanından korunması,
3. Tütünü bırakmayı isteyenlere yardım edilmesi,
4. Tütünün tehlikelerine karşı toplumun ve kullanıcıların uyarılması,
5. Tütün reklamları, tanıtım ve sponsorluklarını yasaklanması
6. Tütün vergilerinin artırılması

**Tablo 2. Değişik politikaların tütün kontrolüne görece katkıları**

Politikalar	Tütün kontrolüne katkısı (%)
Sigara fiyatlarının artırılması	30
Kamuya açık alanlara sigara içiminin yasaklanması	22
Tütün kontrol çalışmalarına yeterli kaynak ayrılması	15
Tütün ve tütün ürünlerinin reklam ve tanıtımının yasaklanması	13
Sigara bırakma çalışmaları	10
Sigara paketleri üzerine uyarı yazılar eklenmesi	10

(Joossens L, Raw M. The tobacco control scale: a new scale to measure country activity. Tobacco Control 2006; 15: 247-253)





Şekil 1. Hükümetlerin tütün kontrolündeki durumu

saldırğan pazarlama yöntemleri kullanırken, diğer taraftan bürokratlara, politikacılara ve hükümet üyelerine rüşvet, şantaj ve politik baskı yaparak tütün kontrolü ile ilgili gerekli önlemleri almasını engellemektedir. Hükümetler ise, bir taraftan halk sağlığı, diğer taraftan endüstri baskısı, politik ve ekonomik çıkarlar nedeniyle eylemsiz bir durumda kalabilmektedir (Şekil 1). Bu aşamada sivil toplum örgütleri (STÖ), hekim ve diğer sağlık çalışanlarının örgütleri, kadınlar, gençler, çevre, tüketici dernekleri, üniversiteler gibi kuruluşların politikacıları, medyayı ve kamuoyunu etkileyerek tütün kontrolünü destekleyen bir politik ortam yaratmaları ve böylece hükümetleri etkin tütün kontrol önlemleri alması konusunda yüreklendirmeleri ve desteklemeleri, tütün kontrol politikalarının etkin olarak hayata geçirilmesinde yaşamsal öneme sahiptir (5).

Dünya Sağlık Örgütü Küresel Tütün Salgını Raporuna (2008) göre, halen dünya ülkelerinin yarıdan fazlasının tütün salgını ile ilgili en az izlem bilgilerine sahip olmaması ve kapsamlı tütün yasalarının dünya nüfusunun henüz sadece %5'inde uygulanıyor olması, vakit geçirmeden yapılacak daha çok işin bulunduğunu göstermektedir (1).

## HEKİM ÖRGÜTLERİNİN TÜTÜN KONTROLÜNDEKİ YERİ

Esas olarak halkın ve sigara kullanıcılarının eğitime dayalı eski tütün kontrolü yaklaşımından, günümüzde hükümet destekli, çok yönlü, amaç ve hedefleri ile eylem planı tanımlanmış bir tütün kontrolü yaklaşımına geçiş, tütün kontrolünde hekimlerin ve hekim örgütlerinin rolünü de etkilemiştir.

Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesinin girişinde “Bu sözleşmenin tarafları ...hükümet dışı organizasyonların ve sağlık personeli örgütleri, kadınlar, gençler, çevre ve tüketici grupları gibi tütün endüstrisi ile ilişkisiz sivil toplumun diğer üyeleri ile akademik ve sağlık kuruluşlarının ulusal ve uluslararası tütün kontrol çalışmalarına özel katkılarının, onların ulusal ve uluslararası tütün kontrol çalışmalarına katılımlarının yaşamsal önemini vurgular” denilmektedir (6). Çerçeve sözleşmenin kabulünden yaklaşık 6 ay sonra (28-30 Ocak 2004) uluslararası sağlık personeli (hekim, hemşire, diş hekimi vb) örgütleriyle yapılan bir toplantıda, tütün kontrolüne nasıl katkıda bulunabilecekleri tartışılmış, Çerçeve-

**Tablo 3. Sağlık personeli örgütlerinin tütün kontrolündeki sorumlulukları**

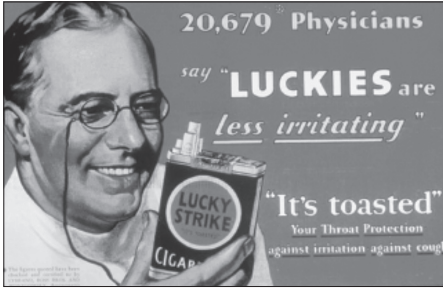
1. Üyelerinin sigara içmeyerek ve tütünsüz bir kültürü destekleyerek rol model olmalarını teşvik etmek ve yüreklendirmek
2. Üyelerinin tütün kullanım alışkanlıklarını ve tütün kontrolü ile ilgili tutumlarını izlemek ve uygun politikaları hayata geçirmek
3. Örgüt binalarını ve etkinliklerini tütünsüz hale getirmek ve üyelerinin de aynı şeyleri yapmalarını teşvik etmek
4. Sağlıkla ilgili kongre ve konferanslarda tütün kontrolünü gündeme almak
5. Üyelerine, hastalarına rutin olarak tütün tüketimlerini ve tütün dumanına maruziyetlerini sormalarını, sigarayı nasıl bırakacakları konusunda öneride bulunmalarını ve bırakma sürecinde uygun izlemlerde bulunmalarını sağlamaları konusunda tavsiyede bulunmak
6. Sağlık kuruluşları ve eğitim merkezlerinin sağlık personeli eğitim programlarına sürekli eğitim veya diğer eğitim programları ile tütün kontrolünü dahil etmeleri konusunda etkilemek
7. Her 31 Mayıs günü yapılan Sigarasız Dünya Günü etkinliklerine aktif olarak katılmak
8. Tütün endüstrisinin her türlü (parasal veya diğer) desteğini kabul etmekten ve tütün endüstrisine yatırım yapmaktan kaçınmak, üyelerinin de benzer davranışta bulunmalarını teşvik etmek
9. Tütün endüstrisi ile ilişkili veya bu endüstride hisseleri bulunan kuruluşlarla ticari veya diğer ilişkiler konusunda yazılı bir politikaya sahip olunmasını sağlamak
10. Binalarında tütün ürünlerinin satışını ve tanıtımını yasaklamak, üyelerinin de benzer etkinlikte bulunmalarını teşvik etmek
11. Hükümetlerinin Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Çerçeve sözleşmesini imzalaması, onaylaması ve hayata geçirmesini aktif olarak desteklemek
12. Finansal ve/veya diğer kaynaklarını tütün kontrolüne ve bu yönergenin uygulanmasına tahsis etmek
13. Sağlık personeli ağlarının tütün kontrolü etkinliklerine katılmak
14. Tütünsüz kamusal alanlar kampanyalarını desteklemek

ve Sözleşmenin imzalanması, onaylanması ve uygulanmasındaki olası rolleri görülmüştür. Bu toplantının sonunda sağlık personeli örgütlerinin tütün kontrolündeki sorumlulukları belirlenmiştir (7) (Tablo 3).

## HEKİMLERİN TÜTÜN KONTROLÜNDEKİ YERİ

### Kısa Tarihçe

Tarihe bakıldığında tütünün yüzyıllar boyu tüm hastalıklar için şifalı bir bitki olarak görüldüğü ve bu durumun 1828'de nikotinin izolasyonu ve zehirleyici niteliğinin gösterimine kadar sürdüğü izlenmektedir. İlk kez 1836'da bir doktor tarafından tütünün olumsuz etkileri vurgulansa da, 19. yüzyıl boyunca çoğu doktor çok yoğun kullanmamak kaydıyla tütün kullanımının yetişkinler için zararlı olmadığına, fakat çocukların kullanmasının uygun olmadığına inanıyordu (8). 1930-1940'lı yıllarda ABD'de tütün kullanımı hem erkek hem de kadınlar için normal bir davranıştı ve hekimlerin çoğu tütün kullanıyordu (9). Fakat bu dönemde sigara içiminin sağlık riskleri konusundaki endişeler de giderek artıyordu. Buna yanıt olarak tütün şirketleri doğrudan doktorları kullandıkları reklamlara başladılar (Resim 1). 1950'lerin başına kadar ünlü doktorların kullanıldığı bu reklamlarda tütün şirketleri, tüketicilere kendi markalarının daha güvenli olduğuna ikna etmede



**Resim 1.** Reklam: 20679 hekim "LUCKIE"nin daha az irrite ettiğini söylüyor. (Kaynak: Magazine of Wall Street, 26 Temmuz 1930)

doktor imajını yaygın bir şekilde kullandılar. Fakat sigara içiminin etkileri konusunda kamuoyundaki endişelerin giderek artmaya başlaması nedeniyle reklamlarda doktor imajınının artık güvenilir olmadığını gören tütün endüstrisi stratejistleri 1954'de bu uygulamadan vazgeçtiler.

1950'lerde yayınlanan birçok vaka-kontrol çalışmada içilen sigara miktarı ile akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bildirildi. Richard Doll ve Austin Bradford Hill tarafından 1954'de 59600 doktor üzerinde yapılan ve üç yıl süren bir çalışmada sigara içimi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki doğrulandı (10). Bu çalışmadan sonra İngiltere'de doktorlar sigara içmeyi bırakmaya başladılar ve tıp ortamında tütünle savaşım konusunda talepler giderek artmaya başladı. Bu baskılar üzerine Londra Kraliyet Hekimler Birliği (RCP) sigara ile hastalıklar arasındaki ilişkiye yönelik biriken bilimsel kanıtları değerlendirmek üzere bir komite oluşturdu ve 1962'de sigara içimi ile ilgili ilk raporunu yayınladı. Bu rapor kamuoyunda büyük yankı yaptı ve doktorlar İngiliz hükümetine sağlık eğitimi ve diğer tütün karşıtı etkinlikler için baskı yapmaya başladılar (11). Kısmen RCP raporunun da etkisiyle 1964'de ABD'de Halk Sağlığı Servisi sigara içiminin sağlığa etkileri ile ilgili raporu yayınladı. Bu rapor da çok sayıda hekimin tütün karşıtı etkinliklerde yer almasına neden oldu. RCP, sigara ile ilgili ikinci raporunu 1967'de yayınladıktan hemen sonra doktorların önerileri ve eylemlerinin hükümeti gerekli önlemler almaya ikna etmede yetersiz kaldığını görerek, kamuoyunu eğitmek amacıyla Sigara ve Sağlık için Eylem isimli bir yapı oluşturdu. Bu dernek halen çalışmalarını sürdürmektedir.

### **Doktorların Tütün Kontrolündeki Önemi Nedir?**

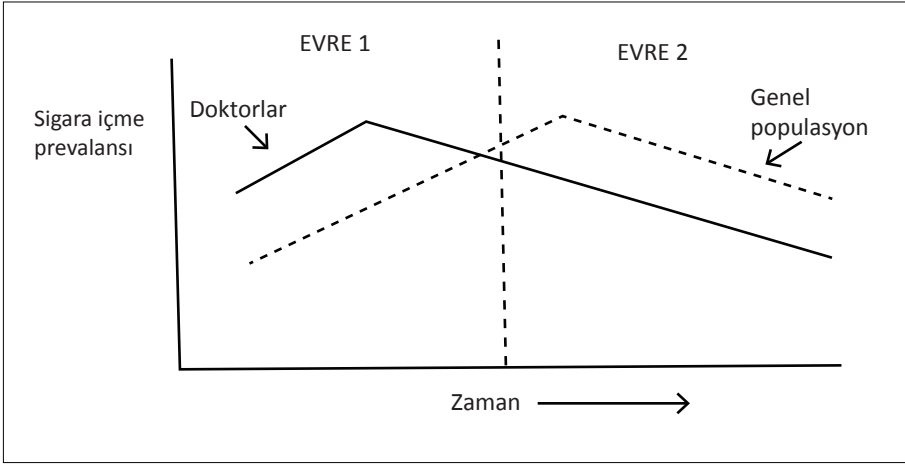
Doktorlar, tütün kullanımının azaltılmasını teşvik etmede büyük etkilere sahip bir toplumsal gruptur. Tütün kontrolünün yaklaşık 50 yıllık tarihine bakıldığında öncü araştırmaların ve tütün kontrolüne yönelik lobi faaliyetlerinin ilk kez doktorlar tarafından başlatıldığı görülmektedir. Fakat, bu dönem aynı zamanda doktorların kendi başlarına tütün sorununu çözemeyeceklerini, tütün kontrolünün çok değişik meslek gruplarının yakın işbirliğini ve özel becerileri gerektirdiğini ve etkin bir tütün kontrolünün kamuoyu, medya, hükümet ve sivil toplum örgütlerinin güçlü desteği ile oluşturulmuş kapsamlı bir tütün kontrol programı ile gerçekleştirilebileceğini de fark ettikleri bir dönem olmuştur.

Hekimlerin tütünle ilişkili hastalıklar konusunda ayrıntılı bilgiye sahip olmaları, tarafsız ve sağlık konusunda uzman olduklarına ilişkin bilinen özellikleri, sağlık konusunda bireylere, topluma ve özel kuruluşlara danışman olma pozisyonları, hastaların kabul etmeye en uygun oldukları birebir görüşme ve klinik ortamında tavsiyede bulunma olanağına sahip olmaları, karar vericilere ulaşma olanakları ve toplumda genellikle güvenilir ve saygın pozisyonda olmaları, onlara tütün kontrolünde önemli sorumluluklar yüklemektedir (11,12). Etkin bir tütün kontrol programının hayata geçirildiği ülkelerde ve böyle bir programın bulunmadığı ülkelerde hekimlerin sorumluluklarının niteliği ve ağırlığı farklılık göstermekte, özellikle ikinci durumda sorumlulukları daha da artmaktadır.

### **Doktorlar ve Tütün Salgını**

Gelişmiş batı ülkelerinin birçoğunda hekimler arasında sigara içenlerin oranı önemli oranda düşmüştür. Örneğin İngiltere’de bu oran 1988’de %4.3, ABD’de 1987’de %9 civarındadır. Benzer eğilim İskandinav ülkeleri ve Hollanda’da da izlenmektedir. Buna karşın birçok batı ülkesinde ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50’lerin üstündedir (Portekiz, Polonya, Almanya, Türkiye, Yunanistan, Çin vb) (13). Doktorlar arasında sigara içme prevalansını bilmek en azından iki açıdan önemlidir. Birincisi, bu bilgi o ülkedeki tütün kontrol programının etkinliğinin bir göstergesi olarak alınabilir. Doktorların yüksek oranda sigara içtiği bir ülkede sigara içiminin zararlı etkileri konusunda toplumu ikna etmek güç olacaktır. İkincisi de doktorlar arasındaki sigara içme yaygınlığı, o toplumdaki sigara salgınının düzeyini gösterebilir. Sigara içme prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, doktorlar genellikle genel popülasyondan daha yüksek oranlarda sigara içmekte ve sonuçta olumsuz bir rol model işlevi görmektedirler. Bu tip ülkelerde doktorların sigarayı bırakmalarını sağlamak, tütün kontrolü için büyük öncelik taşımaktadır. Çünkü sigara içenlere göre sigara içmeyen doktorlar olumlu rol model işlevi görmektedir ve tütün kontrolünde daha çok savunuculuk yapmaktadırlar. Tütün salgınının zirveye ulaştığı ve düşmeye başladığı ülkelerin hemen tümünde, bu düşüşten önce hekimlerin kendi davranışlarını değiştirerek en yüksek oranda sigara içicilikten en düşük oranda sigara içen grup haline geldikleri gözlenmektedir.

Kunze tarafından bir ülkedeki tütün salgınının düzeyi için önerilen iki evreli model Şekil 2’de gösterilmiştir (14). Buna göre, sigara içiminin tehlikelerinin toplum tarafından henüz iyi bilinmediği evrede (Evre 1) doktorlar, tütüne harcayacak yeterli gelire sahip olmalarından ötürü erken dönemde sigara içmeye başlarlar ve doktorlar arasında sigara içenlerin oranı genel popülasyondan daha yüksektir. Bu dönemde sigara içme prevalans oranı (doktorlar/genel popülasyon) birden büyüktür. Bu evrede sigara salgını ham, olgunlaşmamış olarak değerlendirilir. Sigara içiminin zararları daha iyi bilindikçe, doktorlar genel popülasyondan daha önce sigara içmeyi bırakmaya başlarlar (Evre 2). Çünkü bilgiyi daha hızlı duyarlar, sağlığa düşkünlükleri ile sigara içme alışkanlıklarının kendilerini harap edici niteliği arasında dayanılmaz bir çelişki gelişir, genel popülasyonda henüz oluşmadan çok önce tıp ortamında sigara içmekle kötü şekilde damgalanabilir. Doktor-



**Şekil 2.** Bir ülkede sigara içme salgınının iki evresi (14)

lar arasındaki sigara içme prevalansı genel popülasyondan daha düşük hale gelince (Evre 2), ülkedeki sigara salgını olgunlaşmış veya gelişmiş olarak tanımlanır. Bu evrede genel popülasyonda sigara içme prevalansı bir süre daha artmaya devam edecek, daha sonra sigara içiminin zararları daha iyi bilindikçe, tütün kontrol politikaları etkin şekilde uygulandıkça ve sigara sosyal olarak daha kabul edilemez bir hale geldikçe bu artış duracak ve sonra da düzenli olarak azalmaya başlayacaktır. Bu modelde, sigara ile ilişkili hastalıklar muhtemelen Evre 1'in ortaları veya sonunda ortaya çıkmaya başlayacak ve Evre 2'de en az birkaç on yıl artmaya devam edecektir. Genel popülasyonda sigara içme oranları düşmeye başladıktan sadece 20-30 yıl sonra da bu hastalıklardaki artış önce durmaya sonra da azalmaya başlayacaktır.

Yukarıda belirtilen nedenlerle, sigara salgınının henüz zirveye ulaşmadığı veya henüz kontrol altına alınmadığı ülkelerde hekimler arasında sigara içimini azaltmaya ve onları tütün kontrol aktivitelerine dahil etmeye odaklanmak, bir ulusal tütün kontrol hareketinin en önemli aktivitesi olabilir.

Hekimleri tütün kontrol çalışmalarına daha etkin katılmaları konusunda motive etmede meslek örgütleri, eğitim sistemi, saygın bilim insanları ve hastane/fakülte yöneticileri katkıda bulunabilir ve tıp öğrencileri ile kadın doktorlar bu sürece daha kolay katılabilirler.

### **DOKTORLARIN TÜTÜN KONTROLÜNDEKİ SORUMLULUKLARI:**

#### **Sigara İçmeyerek veya Sigarayı Bırakarak Örnek Alınacak Kişi (Rol Model) Olmak**

Hekimler sigara içmeyerek ve çalıştıkları işyeri ortamını dumsuz hale getirerek hastalarına ve topluma örnek olmalıdırlar. Sağlık konusunda toplumda eğitici işlevini gören hekimlerin buna uygun bir görüntü sergilemeleri büyük önem taşı-

maktadır. Sigara içen doktorlar, içmeyen meslekdaşlarına göre sigaranın sağlığa etkilerini daha az önemsemekte, hastalarına sigarayı bırakmaları konusuna daha az öneride bulunmakta, sigarayı bırakmada onlara daha az yardımcı olmakta ve tütün kontrolünde hekimlerin rolüne daha az inanmaktadırlar (15-18).

### **Hastalarına Sigara İçmemeleri Konusunda Tavsiyede Bulunmak**

Toplumun, tıp mesleğininin ve her bir hastasının bir hekimden beklediği, mümkünse hastalık gelişimini önlemesi ve eğer varsa hastalığın mevcut en iyi şekilde tedavi etmesidir. Bu beklenti, hekimlere kendilerine başvuran her hastaya sigara içip içmediğini sorma ve verdikleri öyküye göre de onlara uygun bilgi ve öneride bulunma sorumluluğu yüklemektedir (19). Sigara içmeyen hastalara sigara ile ilişkili hastalık riskini azaltmak için pozitif pekiştirici yönde destek vermek gereklidir. Sigara içen hastalardan niçin ve ne kadar sigara içtiği, bırakma çabasında bulunup bulunmadığı, sigara ile ilişkili semptom veya hastalığın bulunup bulunmadığı gibi konularda daha ayrıntılı öykü alınmalıdır. Hastayla kişisel sağlık riskleri, sigarayı bırakmanın kendisine sağlayacağı yararları, sigarayı bırakmada kendisine yardımcı olmak için var olan yöntemleri açıkça tartışmak her hastaya verilmesi gereken yüksek nitelikteki sağlık hizmetinin zorunlu bir parçasıdır. Bu görüşmede sigara bırakmaya hazır hastalara kısa bırakma önerisinde bulunmak (5A), henüz bırakmaya hazır olmayan hastalara ise bu görüşünü değiştirmesi için motive etmeye yönelik kısa bir görüşme yapmak (5R) oldukça önemlidir.

Hekimlerin sigara içen hastalarına kısa veya basit bırakma önerisinde bulunmalarının hastaları arasında bırakma oranlarını önemli oranda artırdığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar sigara içen hastaların sağlık görevlilerince yapılan bırakma önerilerini kabul etmeye açık olduklarını göstermiştir. Çoğu kez de sağlık görevlileri bu tip öneride bulunmaya isteklidirler. Fakat bu önerilerin etkinliğini azaltan veya sağlık görevlilerinin bu konudaki istekliliğini azaltan birçok engel bulunmaktadır (20). Bunlar zaman kısıtlılığı, eğitim eksikliği, sağlık görevlilerinin önerilerinin etkin olacakları konusunda güvensizlikleri ve sağlık görevlilerinin sigara içme durumu olarak belirlenmiştir.

### **Sigara Bırakma Tedavisi Uygulamak**

Sigara içicilerin en az %70'i her yıl bir hekim tarafından görülmekte, %70'i sigarayı bırakmak istemekte ve bırakma deneyimi başarısız olanların yaklaşık üçte ikisi de 30 gün içinde tekrar bırakmak istemektedir. Buna ek olarak sigara içiciler, hekimlerin sigarayı bırakma önerisini kendileri için bırakmak konusunda güçlü bir motivasyon sağladığını düşünmektedirler. Bu koşullarda hastaların sigara içme durumunu öğrenmek sadece başarılı girişimlerin kapısını açmamakta, aynı zamanda hekimlere hastanın sigara içme durumu ve bırakmaya isteklilik durumuna göre uygun girişimi seçme konusunda da rehberlik etmektedir (21,22).

Bırakma konusunda istekli olan sigara içicilere kısa klinik girişim tüm hekimlerce sağlanabilir, fakat çok değişik hastaları gören ve ciddi zaman kısıtlılığı bulunan hekimler için (birinci basamak hekimleri) bu yaklaşım daha uygundur. Buna karşılık yoğun klinik girişimler veya yoğun tütün-bağımlılığı tedavisi eğitilmiş klinis-

yenler tarafından verilmelidir. Yoğun tütün bağımlılığı tedavisi kısa klinik girişimlerden 2-4 kat daha etkilidir, daha uzun süre çok sayıda ziyareti içeren daha kapsamlı tedavilerdir ve istekli tüm sigara içicilere uygulanmalıdır.

Pek çok ülkede çok sayıda doktor, sigara içiminin yol açtığı sağlık riskleri konusunda bilgilendirilmelerine rağmen, tütün kontrolünün kendi mesleki sorumluluklarının bir parçası olduğuna inanmamaktadırlar. Mesleki sorumluluklarının sadece tütünün neden olduğu hastalıkların tedavisi ve iyileştirmesi değil, koruma ve sigarayı bıraktırmayı da içerdiğini bilmemektedirler.

### **Tütün Kontrolü Çalışmalarına Aktif Katılım ve Destek Sağlamak**

Hekimler, sigara içmeme, çalıştıkları işyerini dumansız hale getirme, hastalarına sigarayı bırakmaları konusunda öneride bulunma ve sigara bırakma tedavisi dışında, ulusal tütün kontrol programını kendi bölgesinde hayata geçirmek için de çalışmak ve tütünsüz yaşam savunucusu olarak görev yapmak durumundadır (23). Çünkü, tütün kontrol programının başarısız olması durumunda hekim olarak yaptığı girişimler yetersiz ve etkisiz kalacaktır. TTB Hekimlerin Toplumsal Sorumlulukları Bildirgesi de bu gerçeği bütün açıklığı ile vurgulamaktadır (24).

## **TÜRK TABİBLERİ BİRLİĞİ**

### **HEKİMLERİN TOPLUMSAL SORUMLULUKLARI BİLDİRGESİ**

**“Bireylerin ve toplumların sağlık düzeyi, sadece sunulan sağlık hizmetleri ile değil, toplumsal sınıf, eğitim, genetik, beslenme, barınma, çalışma ve çevre koşulları gibi pek çok etken tarafından belirlenmektedir. Dolayısıyla sağlık hakkının gereklerinin yerine getirilmesi, sadece kişinin gereksindiği sağlık hizmetini almasına değil, sağlığı etkileyen diğer belirleyenlerin de uygun koşullarda olmasına bağlıdır.”**

Hekimlerin Tütün Kontrolündeki Toplumsal Sorumlulukları:

- Çalıştığı bölgede tütün kontrol çalışmalarına aktivist olarak katılmak, yoksa bu çalışmaları organize etmek ve başlatmak
- Tütün Kontrol Programının öngördüğü yasal önlemlerin (tütün reklamlarının yasaklanması, kapalı yerlerde sigara içme yasağı) savunucusu ve takipçisi olmak, bu amaçla yerel yöneticilerle yakın ilişkide olmak
- Okullarda öğrenciler ve öğretmenlerle tütünün etkileri ve endüstrinin taktiklerini tartışmak
- Tütünsüz okullar, hastaneler, okullar, restoranlar, alışveriş merkezleri ve ulaşım araçları konusunda kampanyalar yapmak
- Sigarayı bırakmak isteyenleri teşvik etmek ve yardım etmek amacıyla kampanyalar yapmak

- f. Politikacılar, yerel yöneticiler, din adamları ve öğretmenlerle tütün sorununu tartışmak, yerel çözüm önerileri geliştirmek
- g. Medya ile yakın ilişkide olmak ve kamuoyunu tütün ve kontrolü ile bilgilendirmek
- h. Bölgesinde değişik toplum gruplarında tütün kullanım alışkanlığını ve tütünle ilişkili hastalıkların insidansını araştıran çalışmalara katkıda bulunmak, bu çalışmalardan elde edilen verileri kamuoyu ile paylaşmak
- i. Tütün endüstrisinin taktiklerini yakından izlemek ve engellemektir.

### **GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLARI VE TÜTÜN KONTROLÜ**

20. yüzyılın başında ortaya çıkan verem hekimliği (ftizyoloji) aynı zamanda göğüs hastalıkları uzmanlığının da başlangıcı olarak sayılmaktadır. Başlangıçta tüm çabalarını tüberkülozla savaşıma ayırmış olan bu uzmanlık dalı, batı ülkelerinde tüberkülozun yaygınlığının giderek azalmaya başlaması, birçok verem hastanesi ve sanatoryumların kapanmaya başlaması üzerine 1950'lerin ortasından itibaren kronik hava yolu hastalıkları ile ilgilenmeye başlamıştır. Benzer gelişmeler Avrupa ve dünyanın diğer ülkelerindeki tüberküloz derneklerinde de izlenmiştir. ABD'de bu hekimlerin örgütü olarak işlev gören Amerikan Akciğer Derneği ilk kez 1960'da sigara içiminin akciğer kanserinin ana nedeni olduğunu duyurmuştur (8). 1995'de altı büyük göğüs hastalıkları derneği (ACCP, ATS, APSR, CTS, ERS ve IUATLD) bir bildiri yayınlayarak sigara ve sağlık konusunun hekimlerin temel sorumluluğunda olduğunu bildirmişlerdir (19). 2002 yılında ACCP sigara bırakma yöntemleri konusunda, 2007 yılında ERS solunum sistemi hastalığı bulunan sigara içicilerde sigara bırakma yöntemleri ile ilgili, 2008' de ise IUATLD tüberkülozlu hastalarda sigara bırakma girişimleri konusunda raporlar yayınlamışlardır (25-27).

Göğüs hastalıkları uzmanlarının tütün kontrolündeki sorumlulukları, başlıklar anlamında diğer hekimlerden farklı değildir. Fakat, diğer hekimlerden farklı olarak göğüs hastalıkları uzmanları günlük pratiklerinde sigara ile ilişkili hastalıklarla daha yoğun karşılaşmakta ve bu hastalıkların tedavisinde sigara bırakma tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Bu durum onları tütün kontrolü ile daha yakından ve daha yoğun ilgili olmalarını zorunlu kılmaktadır. Tüberküloz kontrolü konusundaki bilgi ve deneyimleri de, onların bu etkinliklere katılımlarını kolaylaştırmaktadır. Ulusal ve küresel düzeyde göğüs hastalıkları uzmanlık derneklerinin tütün kontrolünde bu denli aktif olmalarının altında bu nedenler yatmaktadır.

Tütün dumanı solunum hastalıklarının gelişiminde önemli bir role sahiptir. KOAH ve akciğer kanseri gelişiminde temel etyolojik faktördür ve astım kontrolünü olumsuz yönde etkilemektedir. Bu hastalıklar tüm dünyada solunum hastalıkları morbidite ve mortalitesinin büyük kısmını oluşturmaktadırlar. Tütün dumanını pnömoni ve tüberküloz gibi hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gibi alfa-1



antitripsin eksikliği ve histiyositozis-x gibi seyrek görülen hastalıkların gelişimine de katkıda bulunur (8,27,28).

Sigara bırakma girişimleri yüksek düzeyde maliyet/etkin girişimler olmasına ve KOAH gelişme riskini azaltmada ve bu hastalığın ilerlemesini önlemede bilinen tek girişim olmasına karşın, göğüs hastalıkları uzmanlarınca yeterince kabul edilmediği ve uygulanmadığı izlenmektedir (29,30). Oysa, sigara bırakma birimi, göğüs hastalıkları kliniklerinin bronkoskopi, solunum fonksiyon testi laboratuvarı gibi bir parçası olmalı ve her göğüs hastalıkları uzmanının da sigara bırakma konusunda yeterli bilgi ve beceri düzeyine sahip olması gereklidir.

Göğüs hastalığına sahip hastalar genellikle sigarayı bırakmada daha çok güçlük çekerler, daha çok nikotin bağımlıdırlar ve kısa girişimlerden daha yoğun tedaviye gereksinim gösterirler. KOAH'lı hastalar dahil, sigara içicilerin çoğu bırakmak istemektedirler ve çoğu hiçbir yardım almaksızın bırakmayı denemektedirler, fakat bu denemeler %95 oranında başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Sigara bırakmada etkili tedaviler vardır. Fakat, bu tedavilerin sigorta tarafından karşılanmaması, tedavi rehberlerine uyumsuzluk, sigarayı bırakmada klinik eğitim eksikliği, zaman kısıtlılığı ve sigara içenleri kolayca belirlemeye ve tedavi etmeye uygun bir klinik sistemin bulunmayışı, nitelikli bir sigara bırakma tedavisinin uygulanmasını güçleştirmektedir. Temel tıp eğitimi ve uzmanlık eğitimi programlarında tütün kontrolünün yer alması büyük önem taşımaktadır (31-33).

ERS Görev Grubunun Solunum Hastalıklarında Sigara Bırakma Girişimleri İle İlgili Önerileri Aşağıda Özetlenmiştir (26):

1. Göğüs hastalıklarına sahip hastaların ortalama bir sigara içiciye göre daha büyük oranda ve daha acil olarak sigarayı bırakmaya gereksinimi vardır. O nedenle bırakmaları için teşvik edilmelidir, fakat hastaların çoğu bunu başarmakta güçlük çekmektedir.
2. Göğüs hastalıkları uzmanlarının tüm sigara içicilerini bırakmaları için motive etmede ve bırakma tedavisi vermede sürekli ve proaktif bir role sahip olması gerekir. Sigara bırakma tedavisi hastanın solunumsal durumunun tedavisinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Bunun için:
  - a. Tüm hastaların sigara içme durumunun düzenli olarak ve objektif yöntemlerle (ekspirasyon havasında CO ölçümü gibi) belirlenmesi
  - b. Nikotin bağımlılığı için farmakolojik tedavi (bupropion ve/veya gerektiğinde yüksek doz ve/veya uzamış nikotin yerine koyma tedavisi-NYKT) verilmesi. Vareniklin umut veren yeni bir preparattır.
  - c. Uygun şekilde eğitilmiş bir kişi tarafından yoğun, çok oturumlu davranış desteği sağlanmalıdır.
3. Göğüs hastalıkları uzmanları bu rollerini etkin şekilde yürütebilmeleri için uygun bilgi, tutum ve beceriye sahip olmalıdırlar. Bunun için sürekli tıp eğitimi

ve pratik eğitimi mesleki standartlara göre almalıdırlar ve hekimlerin yetkinlikleri akredite edilmelidir.

4. Bu stratejinin maliyeti, alevlenmeler için başvuruların azalmasıyla kısmen karşılanırsa da, yine de tedavi protokollerinin uygulanması, ilaç ve davranışsal-bilişsel desteğin sağlanması için bir bütçe oluşturulması gereklidir.
5. Hastalık gelişimini değerlendirmek ve bunu bir motivasyon aracı olarak kullanmak için akciğer fonksiyonlarını düzenli olarak kontrol etmek önemlidir.
6. Bırakmak için yeterince motive olmayan sigara içicilere, sigara içimlerini azaltmak ve bırakmak için bir geçit oluşturmak için NYKT önerilmelidir.
7. Bırakmayı veya azaltmayı düşünmeyen sigara içicilere bir sonraki ziyaretlerinde hekimleriyle bırakma konusunu tekrar tartışmaları önerilmelidir.

### TÜRKİYE' DE DURUM NEDİR?

Türkiye'de hekimlerin sigara içme davranışı ile ilgili sınırlı sayıda ve genellikle ülke genelini temsil etmeyen örneklerde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarını, yapıldığı tarih, metodoloji, sigara içme tanımındaki fark-

**Tablo 4. Türkiye'de genel popülasyonda, hekimlerde ve tıp öğrencilerinde sigara içme yaygınlığı**

	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
<b>Genel popülasyon</b>			
Sağlık Bakanlığı-PIAR (1988)	62.8	24.3	43.6
Dünya Sağlık Örgütü ( World Health Survey 2003)	52	17.3	34.6
Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (WHO-CDC, > 15 yaş) (2008)	47.9	15.2	31.3
<b>Doktorlar</b>			
Sezer E ve ark. (Elazığ, 1989)	54.8	39.4	52.5
Kocabaş A ve ark. (Çukurova, 1993)	47	39.1	45.6
Dedeoğlu ve ark. (Antalya, 1994)	52.8	41	
Bilir N ve ark. (Ankara, 1996-1999)	47.8	34.4	43.1
Çan ve ark. (Trabzon, 1997)	54.3	32.3	
Kosku ve ark. (Toraks Derneği üyeleri, 2003)			35.3
Salepçi B ve ark. (İstanbul, 2003)			26.9
Marakoğlu K ve ark. (Konya, 2006)	35.6	13.4	
Talay F ve ark. (İstanbul, 2007)			48
<b>Tıp öğrencileri</b>			
Kocabaş A ve ark. (yedi tıp fakültesi, 1994)	35-56.9*	12.8-34.9*	25.6-49.5*
Bilir ve ark. (Hacettepe Tıp, 1999)			7.6-36.8*
Şenol Y ve ark. (Akdeniz Tıp, 2005)			21.8-27*
Mayda AS ve ark. (Düzce Tıp, 2007)			31.3

(\*) Birinci sınıf ve son sınıf verileri

lık, çalışma gruplarındaki (yaş ve cinsiyet) farklılıklar nedeniyle karşılaştırmak güçtür (Tablo 4) (17,18,34-50). Fakat bu çalışmalarda, hekimler arasında (erkeklerde %39.4-54.3, kadınlarda %20.5-42.3) ve göğüs hastalıkları uzmanları arasındaki (erkeklerde %40.8, kadınlarda %29.4, ortalama %35.3) sigara içme oranlarının 15 yaş üstü genel popülasyondan (erkeklerde % 47.9, kadınlarda % 15.2, ortalama % 31.3) büyük farklılık göstermediği, hatta bayan doktorlarda oranın genel popülasyondan daha yüksek olduğu izlenmektedir (1). Tıp eğitiminin öğrencilerin sigara içme davranışını etkilemediği izlenmektedir. Tıp öğrencileri arasında birinci sınıflarda düşük olan sigara içme oranları, son sınıfta genel popülasyondaki oranlara ulaşmaktadır.

Hekimlerin tütün kontrolüne çekilmesine yönelik sistemli ve kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Hekim örgütlerinin eşgüdünden ve yazılı politikalardan yoksun, az sayıda aktivist ile yürüttükleri çalışmalar sınırlı bir etki oluşturmaktadır. Benzer şekilde ülkede mevcut 50'den fazla sigara bırakma kliniği, yüksek düzeyde motive az sayıda hekimin özverili çabalarıyla yürütülen, fakat belirli standartlardan yoksun, akredite edilmeyen yapılar olarak varlıklarını sürdürmektedirler. Bu anlamlı fakat amatör çalışmalarda ilaç endüstrisi zaman zaman yönlendirici olabilmektedir.

Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesinin kabulü, ulusal tütün kontrol programının ve eylem planının hazırlanmış olması büyük bir şanstır (51). Fakat bu kanunun uygulanmasında sivil toplum örgütlerinin ve hekim örgütlerinin aktif olarak yer almaması, yer almak konusunda büyük bir isteklilik içinde olmaması, işlerin bakanlık bünyesinde oluşturulan bir dairedede az sayıda hekime ve danışmanlarına bırakılmış olması, illerde tütün kontrol aktivitelerini yürütecek il tütün kurullarının eylemsiz hale düşürülmesi, tütün kontrolü çalışmalarına yeterli finansal kaynağın ayrılmamış olması ve bu kaynakların sadece uluslararası projelerden temin edilme çabaları da büyük şanssızlıklar olarak görülmektedir.

Ne yapmalı? Saman alevi gibi zaman zaman parlayan etkinliklerden, amaçlı ve hedefleri tanımlanmış kapsamlı, sistematik tütün kontrol etkinliklerine nasıl geçebiliriz? Elimizde bulunan Ulusal Tütün Kontrol Programını nasıl etkin olarak hayata geçirebiliriz, bunun için Sağlık Bakanlığı nasıl destek olabilir ve teşvik edebiliriz? Sadece iç dinamiklerle ve sadece mecliste kabul edilmiş yasalarla gelişmekte olan bir ülkede tütün kontrolünün başarılıp başarılamayacağını veya nasıl başarılılacağını tekrar ve acilen hep beraber düşünmek zorundayız.

## KAYNAKLAR

1. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva, 2008
2. Kapur A. Global solidarity against globalized tobacco: The world's first modern health treaty tackles tobacco. CMAJ 2003; 168:1263-4.
3. Slama K. Global perspective on tobacco control. Part 1. The global state of tobacco epidemic. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12:3-7.

4. American Cancer Society/UICC. Tobacco control strategy planning companion Guide 2. Engaging doctors in tobacco control [http://strategyguides.globalink.org/pdfs/guide3\\_DoctorsGuide.pdf](http://strategyguides.globalink.org/pdfs/guide3_DoctorsGuide.pdf). Accessed March 20, 2009.
5. Reddy KS. Role of civil society organizations in tobacco control: from research to policy to public health action. <http://www.globalforumhealth.org/filesupld/forum9/CD%20Forum%209/papers/Reddy%20KS%20-%20Arora%20M.pdf> [http://strategyguides.globalink.org/pdfs/guide3\\_DoctorsGuide.pdf](http://strategyguides.globalink.org/pdfs/guide3_DoctorsGuide.pdf). Accessed March 20, 2009.
6. WHO. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva 2003
7. WHO. Code of practice on tobacco control for health professional organizations. <http://www.who.int/tobacco/communications/events/codeofpractice/en> Accessed 20 March 2009
8. Bartsch P. The role of chest physicians in tobacco control: a historical perspective. From health education in school to smoking cessation in hospitals. *Eur Respir Mon* 2008; 42:8-16.
9. Gardner MN, Brand AM. "The doctors' choice is America's choice" The physician in US cigarette advertisements, 1930-1953. *Am J Public Health* 2006; 96:222-32.
10. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ* 1954; ii:2451-5.
11. Simpson D. Doctors and Tobacco. Medicine's big challenge. Tobacco Control Resource Center. Hampshire 2000.
12. Kunze M. Role of physician as an opinion leader in tobacco control. *Chest* 1969; 96 (supp):13s-14s.
13. Smith DR, Leggat PA. An international review of tobacco smoking in medical profession: 1974-2004. *BMC Public Health* 2007; 7:1-12.
14. Davis RM. When doctors smoke. *Tobacco Control* 1993; 2:187-8.
15. Nardini S, Bertolotti R, Rastelli V, Donner CF. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. *Eur Respir J* 1988; 12:1450-3.
16. Chapman S. Global perspective on tobacco control. Part II. The future of tobacco control: making smoking history. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:8-12.
17. Kocabas A, Bozdemir N, Burgut R, ve ark. Çukurova bölgesinde çalışan pratisyen ve uzman hekimlerde sigara içme davranışı. *Tuberk Toraks* 1995; 43:13-20.
18. Uysal MA, Dilmen N, Karasulu L, Demir T. Smoking habits among physicians in Istanbul and their attitudes regarding anti-smoking legislation. *Tuberk Toraks* 2007; 55:350-5.
19. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Society of Respiriology, Canadian Thoracic Society, European Respiratory Society, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Smoking and health: a physician's responsibility. A statement of the joint committee on smoking and health. *Eur Respir J* 1995; 8:1808-11.
20. Ferketich AK, Khan Y, Wevers ME. Are physicians asking about tobacco use and assisting with cessation? Results from the 2001-2004 national ambulatory medical care survey (NAMCS). *Preventive Medicine* 2006; 43:472-6.
21. US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Am J Prev Med* 2008; 35:158-76.
22. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet* 2008; 371:2027-38.
23. WHO Tobacco Free Initiative. World No Tobacco Day May 31 2005. The role of health professionals in tobacco control. France 2005.

24. Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeler Çalıştay Sonuç Raporları. TTB yayınları, Ankara 2008; sh:16-7.
25. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002; 121:932-41.
26. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
27. Slama K, Chiang C-Y, Enarson DA. Tobacco cessation interventions for tuberculosis patients. A guide for low income countries. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2008.
28. Nardini S. Smoking cessation in public health and in clinical practice: two different perspectives for the chest physician. *Eur Respir Mon* 2008; 42:17-22.
29. Chiang C-Y. After UPLIFT: smoking cessation remains the best intervention in smokers with COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 13:151-2.
30. Bolman C, Sino C, Hekking P, et al. Willingness of pulmonologist to guide COPD patients in smoking cessation. *Patient Education and Counseling* 2005; 57:126-33.
31. Smith DR, Leggat PA. An international review of tobacco smoking among medical students. *J Postgrad Med* 2007; 53:55-62.
32. Warren CW, Jones NR, Chauvin J, Peruga A. Tobacco use and cessation counselling: cross-country. Data from the Global Health Professions Student Survey (GHPSS), 2005-7. *Tobacco Control* 2008; 17:238-47.
33. Richmond R. The process of introducing a tobacco curriculum in medical school. *Respirology* 2004; 9:165-72.
34. Kocabaş A. Türkiye’de sigara içme alışkanlığının yaygınlığı ve bazı özellikleri. *Solunum Hastalıkları* 1994; 55:133-47.
35. Kocabaş A, Burgut R, Bozdemir N. Türkiye’de sigara içme davranışını etkileyen sosyodemografik faktörler. *Solunum Hastalıkları* 1994; 5:375-86.
36. Yorgancıoğlu A, Esen A. Sigara bağımlılığı ve hekimler. *Toraks Dergisi* 2000; 1:90-1.
37. Tezcan S, Yardım N. Türkiye’de çeşitli sağlık kurumlarında doktor, hemşire ve tıp fakültesi öğrencilerinin sigara içme boyutu. *Tuberk Toraks* 2003; 51:390-7.
38. PIAR. Sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması, 1988
39. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2008. TÜİK TC Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2009, sayı 73.
40. Sezer RE, Öztürk Z, Bilgin N, ve ark. Elazığ’da görev yapan hekimlerin ve dış hekimlerinin sigara konusundaki davranışları, tutumları. *Doğa* 1990; 14:381-90.
41. Dedeoğlu R, Dönmez L, Aktekin M. Antalya’da sağlık personelinde tütün kullanımı. Sağlık için Sigara Alarmı 1994; 1:7-11.
42. Bilir N, Doğan Güçüz B, Yıldız AN. Sigara İçme Konusundaki Davranışlar ve Tutumlar, Ankara-Türkiye. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı Yayınları; 1997.
43. Çan G, Özlü T, Bülbül Y, Torun P. Trabzon il merkezinde görev yapan doktorların sigara içme sıklığı. VI. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı. Adana; 1998:466.
44. Kosku N, Kosku M, Çıkrıkçıoğlu U, Özlen Tümer Z. Toraks Derneği üyelerinin sigara konusunda bilgi, tutum ve davranışları. *Toraks Dergisi* 2003; 3:223-30.

45. Salepçi B, Fidan A, Çağlayan B, ve ark. İstanbul'da genel bir eğitim hastanesinde çalışanların sigara hakkındaki bilgileri, davranışları ve sigara içme oranları. *Solunum* 2006; 8:156-62.
46. Marakoğlu K, Kutlu R, Sahsıvar S. The frequency of smoking, quitting and socio-demographic characteristics of physicians of a medical faculty. *West Indian Med J* 2006; 55:160-4.
47. Talay F, Altın S, Çetinkaya E. İstanbul'un Gaziosmanpaşa ve Eyüp ilçelerinde sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları ve sigara içmeye yaklaşımları. *Tuberk Toraks* 2007; 55:43-50.
48. Kocabas A, Burgut R, Bozdemir N, et al. Smoking patterns at different medical schools in Turkey. *Tobacco Control* 1994; 3:228-35.
49. Senol Y, Donmez L, Turkay M, Aktekin M. The incidence of smoking and risk factors for smoking initiation in medical faculty students:cohort study. *BMC Public Health* 2006; 6:1-8.
50. Mayda AS, Tufan N, Baştaş S. Düzce tıp fakültesi öğrencilerinin sigara konusundaki tutumları ve içme sıklıkları *Kor Hek* 2007; 6:364-70.
51. TC Sağlık Bakanlığı. Ulusal Tütün Kontrol Programı ve Eylem Planı 2008-2012. Ankara: Tşof Plaka Matbaacılık, 2008.

# TÜTÜN KONTROLÜ VE SİVİL TOPLUM ÖRGÜTLERİ

Mesut KOSKU

Sivil toplum örgütleri (STÖ), belirli bir konuyu, ortak bir özelliği paylaşmak ya da toplumsal bir soruna çözüm üretmek üzere kurulmuş gönüllü örgütlerdir. Önce resmi görüş karşıtı ve insan hakları savunucusu olarak başlayan bu örgütlenme, zamanla katılımcı gelişmiş demokratik toplumların temel kuruluşları haline gelmişlerdir. Doğru politikaların oluşmasında, kitlelere ulaşmada önemli bir yere sahip olmuşlardır. Almanya ve Fransa'da nüfusa oranlandığında 40 kişiye bir dernek düşerken ülkemizde 866 kişiye bir dernek düşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 7 milyon insan STÖ tarafından tam zamanlı istihdam edilmektedir. Bu toplumlarda STÖ, bankacılık ve diğer kamu kuruluşları kadar etkilidirler. Ülkemizde etkinlik gösteren 80757 derneğin büyük bölümü okul ve cami dernekleridir. Derneklerin 38'i kamu yararına faaliyet gösteren dernek kapsamındadır. Derneklerin genel olarak üye sayısı açısından fakir oldukları belirtilmektedir (1-3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1979'da yaptığı uzmanlar toplantısında "Sigara Alışkanlığı Epidemisinin Kontrolü"nü ele almış, 1980 yılının sağlık konusunu "Sağlık mı? Tütün mü? Tercihinizi yapınız" sloganı ile duyurmuştur. Gelişmiş ülkelerde tütün tüketimi hızla düşerken, gelişmekte olan ülkelerde ve dünya genelinde artmaktadır.

1980'li yıllarda ülkemizde, ulusal kuruluşumuz TEKEL aracılığı ile yabancı sigaraların ithali başlatılmış, daha sonra tütündeki tekel kırılmış, giderek ülkemiz çokuluslu sigara tekellerinin (ÇUST) pazarı haline gelmiştir. Ülkemize ÇUST girmesi ile tütün tüketiminde %10'luk bir artış olmuştur. DSÖ, 1984 yılında 38 maddelik "Herkesi Sağlık" hedefini belirten bildirinin 16. maddesinde sigara tüketimini %50 azaltma hedefini öngörmüştür (1985-1995). Bu hedef, DSÖ Avrupa

Bölge Komitesi eylemi oldu ve 1987'de "Tütünle İlgili Avrupa Birinci Eylem Planı" olarak benimsendi. Planın başarısı için, hükümetlerin, ticaret, sanayi, tarım sektörlerinin; politikacılar, hükümet dışı kuruluşlar (STÖ) ve kitle iletişim araçları ile işbirliği ve geniş halk desteği gerektiği vurgulandı. 1992 yılına kadar Ulusal programların ortaya konulması, STÖ ile sektörlerin yakın işbirliği sağlanması, kamuoyuna bilgi akışının sağlanması, değerlendirme ve izleme sistemi kurulması öngörülmüş; bu doğrultuda "DSÖ Tütün Politikaları Üzerine Avrupa Birinci Konferansı" 7-11 Kasım 1988'de Madrid'de toplanmıştır. Konferans, "Sigarasız Avrupa" hedefine ulaşmak için 10 strateji benimsemiş ve "It can be done" başlıklı broşür ile yayınlanmıştır. Aynı yıl, DSÖ 31 Mayıs'ı "Sigarasız Gün" olarak ilan etmiştir. "Sigara ya da Sağlık" konulu dünya konferanslarında, STÖ'nin önemi vurgulanmıştır. "Sigaraya Karşı Kadınlar Uluslararası Örgütü" de bu örgütlerden birisidir. Bu yıllarda harekete geçen Sağlık Bakanlığı'nın "Tütün ve Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun" teklifi TBMM tarafından kabul edilmesine karşılık, dönemin Cumhurbaşkanı tarafından veto edilmiştir. Diğer unsurların yanında, yeterli kamu desteğinin olmaması ve STÖ yapılanmasındaki yetersizlikler sonuçta etkili olmuştur (4-8).

Kaliforniya Üniversitesi San Fransisko Tıp Fakültesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. S. Glantz'a gizlice gönderilen, Brown ve Williamson Sigara Şirketi'nin yaklaşık 4000 sayfalık gizli yazışmalarının ve daha sonra mahkeme kararı ile tüm ÇUST iç yazışmalarının topluma duyurulması ile açığa çıkan bilgiler, tütün kontrolüne karşı tütün endüstrisinin neler yaptığının anlaşılmasına yol açmıştır. Bu yazışmalar Kaliforniya Üniversitesi San Fransisko kütüphanesinde ve <http://www.library.ucsf.edu/tobacco/> adresinde dünyaya açılmıştır. Bu konuda gerçek olaylardan esinlenen ve olay kahramanı Jeffrey Wigand'ı anlatan "The Insider" adlı film 2000 yılında gösterime girmiştir. (<http://www.jeffreywigand.com/the-insider.php>) (<http://www.jeffreywigand.com/60minutes.php>). ÇUST aralarında rekabet etmenin yanı sıra Dünya Pazarı'nı da paylaşmakta, usta lobciler ve halkla ilişkiler uzmanlarını kullanarak hedef ülkelerin yöneticilerini ve toplumlarını, sigara lehine etkilemeye çalışmaktadırlar. Tütün karşıtı çalışmalar yapan kişi ve kuruluşları izledikleri, yapılacakları önceden haber aldıkları, bu etkinlikleri, kişi ya da kuruluşları toplumda etkisizleştirme çalışmaları yaptıkları ortaya çıkmıştır. Gelişmiş ülkelerde ve ABD'de pazarları daralan ve toplumsal dirençle karşılaşan ÇUST, yeni pazarlar arayışına girmiş ve başarılı olmuşlardır. Başarılarında, pazar olarak seçtikleri ülkelerin hükümetlerine ve bürokratlarına baskı yapma ve satın alma gibi yöntemleri uyguladıkları gibi, yerel marketler, ulusal güçler, bilim insanları ve kuruluşlarına kadar uzanan çalışmalar yapmaktadırlar ve CIA elemanlarından faydalanabilmektedirler (6,10-11).

Her birinin bütçesi yaklaşık Türkiye bütçesine yaklaşan ÇUST ile mücadelede, STÖ ve halkın katılımı olmadan başarı olanaksız görünüyordu. Sigara ile Mücadele I. Ulusal Kongresi, 7 Kasım 1992'de Ankara'da, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı, Türkiye Halk Sağlığı Derneği ve Türk Tabipler Birliği tarafından düzenlendi (fotoğraf 1,2). Bu yıllar, Türkiye'de STÖ ve tütün karşıtı mücadelenin ha-





**Fotoğraf 1.** Sigara ile Mücadele  
I. Ulusal kongresi (9)



**Fotoğraf 2.** Sigara ile Mücadele  
I. Ulusal Kongresi (9)

reketlenmeye başladığı yıllar sayılabilir. Türk Toraks Derneği (TTD) 1992 yılında kuruldu ve "Tütün ve Sağlık Çalışma Grubu" Prof.Dr. Elif Dağlı başkanlığında çalışmaya başladı. "Sigara Salgını" nı Türkiye'nin en önemli ve ivedi çözüm bekleyen sağlık sorunlarından biri olarak tanımlayan ve salgının kontrolü için işbirliği yapmaya karar veren kuruluşlar, Türk Tabipler Birliği (TTB) çağrısıyla, 16 Mayıs 1995 günü TTB'nin Merkez Konseyi Salonu'nda toplandılar. Bir basın açıklaması yaparak bunu kamuoyuna duyurdular. Resmi kuruluşlarla, STÖ'ni bir araya getiren "Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi" (SSUK) üyesi kuruluş sayısı, her geçen gün artmakta ve bu bağlamda komite güçlenmektedir. "Tütün ve Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun Teklifi" 5.10.1992'de TBMM Başkanlığına sunulmuş olmasına karşın, yaklaşık üç yıl süreyle ele alınmadı. Bu tasarinin yasallaşması, Türk Toraks Derneği (TTD) önderliğinde, SSUK'nin ilk başarısı kabul edilebilir. Yasanın çıkması ÇUST'ni rahatsız etmiştir, özellikle reklam yasağını delme ve ortadan kaldırma çabaları sürmüştür. Anayasa mahkemesine kadar ulaşan yasaya karşı atakları sonuç vermeyince, büyük ölçüde ÇUST sponsorluğu ile yapılan ve sigara reklamı yasağını delme yolu olarak kullanılan, "Formula-1" (F1) yarışlarının Türkiye'ye getirilmesi gündeme gelmiştir (<http://www.ttb.org.tr/TD/TD61/613.html>) (<http://www.istabip.org.tr/icerik/hekimforumu-mayis-temmuz-2000-cilt18-sayi-139/>). Bu yarışlar için, 4207 sayılı yasanın 3. maddesinin geçersiz kılma çabaları, TTD "Tütün ve Sağlık" çalışma grubu yürütme kurulu başkanı Prof.Dr. Elif Dağlı önderliğinde başlatılan "Kanunu-

mu Vermiyorum” kampanyası ile önlenmiştir. Türkiye’de F1 yarışlarının sigara reklamı olmadan yapılması sağlanmıştır. “Sağlığı Geliştirme ve Sigara ile Mücadele Derneği” aynı yıllarda, firmaların logo ve renklerini taşıyan tabelaların yasalara uygun hale getirilmesi için girişimde bulunmuştur (6,8-9,12-13).

Tütün Kontrolü Çerçeve Anlaşmasının (TKÇA) 1999 Mart ayındaki görüşmelerinde, Türk Resmi Delegasyonuna, RJ Reynolds firmasının elemanı yavaşmış ve “Tütün Üreticisi Ülke” konumunda bu anlaşmaya olumsuz tavır alınmasını sağlanmıştır. Bu konu, Milliyet Gazetesinde Melih Aşık’ın köşesinde yer almıştır. TKÇA oturumlarına, SSUK adına önce Prof. Dr. Elif Dağlı ve daha sonra TTB Başkanı Dr. Füsün Sayek katılmıştır. Resmi Delegasyonun, önceki olumsuz tavrına karşın, SSUK delegasyonun (Türk konsolosluğunun SSUK delegesi Prof. Dr. Elif Dağlı’ya uyguladığı baskıya rağmen) çabaları, görüşün değişmesini sağlamıştır (14-21).

TTD ve SSUK bilimsel nedenlerle, ulusal kuruluşumuz olan TEKEL’in satılmasına karşı durmuş, oluşturulan “Tütün Platformu”na katılmışlardır. Bu bağlamda Tekgıda-iş Sendikası ile “Tekel’in Özelleştirmesine Hayır” kampanyası çerçevesinde çeşitli etkinliklerde bulunmuşlardır. Oluşturulan tütün platformu içerisinde, üreticiler, sendikalar, bilim adamları, bürokratlar gibi toplumun tüm kesimlerinin temsilcileri yer aldı. Yürütülen kampanya tütün kontrolünde bir bilinçlenme çalışması olarak görülebilir. 31 Mayıs 2000 “Sigarasız Bir Dünya” günü sloganı “Aldanma Sigara Öldürür” olmuştur. Dünyada sigara içenlerin üçte ikisi 10 ülkededir ve Türkiye bu 10 ülke içinde yer almaktadır. Ayrıca tütün üretimi yapan, tütününü işleyen ve ulusal tekeli ile bunu başaran bir ülkedir. Geçmişte “Reji” deneyimine karşın ÇUST’nin pazarı olmayı kabullenmiş görünen ülkemizde, STÖ mücadelesi sürmektedir (22-27).

ÇUST, sahte bilim ürettikleri gibi sahte kampanyalar düzenlemekten de çekinmezler. Dönemin “Özelleştirmeden Sorumlu Devlet Bakanı Yılmaz Karakoyunlu” tarafından 2002 yılında başlatılan “18 yaşından küçüklere sigara satılmaması için (!)” kampanya (<http://arsiv.zaman.com.tr/2002/01/22/haberler/h9.htm>), Prof.Dr. Elif Dağlı önderliğindeki STÖ’nin uyarısı ile Milli Eğitim Bakanlığı tarafından durdurulmuştur. ÇUST geçmişte de Türkiye’de birkaç kez bu tür kampanyalar denemişlerdir. Mahkeme kararı ile halka açılan iç yazışmalarında nasıl bir strateji izlediklerini, tütün kontrolüne yönelik kanunların önlenmesi ve kanunun işlemez hale sokulması için neler yapabileceklerini bize (<http://www.pmdocs.com/deki/2501362209> numaralı belge) anlatmaktadırlar. Bu bulgular ışığında, ülkemizde gözlemlediğimiz kanıt dayalı olmayan sigara bırakma yöntemlerinin çeşitliliği ve bolluğu, bizi bu konuda da düşünmeye itmektedir. Kanıt dayandırmayan yöntemleri kullanan ve STÖ görünümünde sigaraya savaş açan (!), hemen her yere ulaşan yapılanmalar vardır. Elektronik sigara konusunda, Sağlık Bakanlığı’nın uyarılması sonuç vermiştir. Küreselleşme adı altında ABD, Japonya, Almanya, Fransa, İsviçre, Hollanda ve İngiltere merkezli bir avuç dev şirket önderliğindeki ekonomik durum karşısında, STÖ’nin küresel yapılanmasına ge-

reksinim vardır. Tütün kontrolünde, uluslararası STÖ, bilim insanları ve gönüllü savunucuları bir araya getirmek, deneyimlerini paylaşmak ve dayanışma sağlamak önem kazanmıştır. Tütün Kontrolü Çerçeve Anlaşmasında olduğu gibi, hemen her konuda bilgi ve deneyimin paylaşıldığı “globalink” buna örnek gösterilebilir (<http://www.globalink.org/>) (11,28-29).

“Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun” un tasarı halinde uzun süre bekletilmesi “ölü doğacağı” endişesine neden olmuş, STÖ'nin çabaları yoğunlaşmış ve kanunun bir kazaya uğramadan çıkması sağlanmıştır. Yasa, ÇUST'ni çok rahatsız etmiştir. İkrâm ve eğlence sektörünü yanılarak, yürürlüğe gireceği tarihe kadar yasa üzerinde oynamaya çalışmalarını sürdürmüşlerdir. SSUK sitesinde bu çabalar ve yanıtları yer almaktadır (<http://www.ssuk.org.tr/>). TTD, Tütün kontrolünde diğer STÖ'ne çağrı yaparak, yeni yasanın hayata geçirilmesi için destek istemiştir (30,31).

Avrupa Birliği İlerleme Raporunda, Türkiye'nin “hükümet dışı güçler” olarak adlandırılan STÖ bakımından güçlendirilmesi ve desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir. Gelişmiş ülkelerde STÖ kurumlaşmıştır ve kamu sektörleri kadar ağırlığa sahiptir. Ülkemizde STÖ'nin sayısı, üyesi azdır ve kurumsallaşmamışlardır. Fakat tütün kontrolünde, TTD ve onun önderliğinde kurulan SSUK kurumlaşmayı başarmıştır. 19 Mayıs 2008'de yürürlüğe giren 5727 sayılı “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” STÖ'ne yeni görevler ve açılımlar getirmektedir. Uygulamada çıkan aksaklıkların giderilmesinde kamuya destek olmak ve yasa konusunda toplumu bilinçlendirmek gerekmektedir. Sigarayı bırakmak isteyenlerin başarılı olabilmesi için, kanıta dayalı olmayan yöntemlerin tuzağına düşmesi önlenmelidir. Tütün kontrolünde bugün gelinen nokta, TTD ve SSUK önderliğinde sağlanan bir başarıdır. Tütün tüketimini gelişmiş ülkeler düzeyine çekmek ve daha sonra tamamen yok etmek başarılabılır bir hedeftir (2,3,13,30).

## **TÜTÜN KONTROLUNDA FAALİYET GÖSTEREN BAZI SIVİL TOPLUM ÖRGÜTLERİNDEN ÖRNEKLER**

**Türkiye Halk Sağlığı Derneği (www.thsd.org.tr):** 1968 yılında kurulan bu dernek amaçları arasına sigara ile mücadeleyi koymuş ve 1992 yılında sigara ile mücadele kolu Prof.Dr. Erol Sezer editörlüğünde “Sigara Alarmı” dergisini çıkartmıştır. Derginin ilk sayısında dönemin Sağlık Bakanı Bülent Akarcalı'nın hazırlatıp meclisten geçirdiği “Tütün ve Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunun” tekrar meclise iadesinin gerekçesi yayınlanmıştır. Derginin 3. sayısında dönemin Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Daire Başkanı Prof. Dr. Nazmi Bilir “Başarılabılır” adlı başyazısı yayınlanmıştır. Dergide ayrıca “Sigara ile Mücadele I. Ulusal Kongre” nin duyurusu yer almıştır.

**Sağlığı Geliştirme ve Sigara ile Mücadele Derneği:** Prof.Dr. Erol Sezer tarafından Elazığ'da kurulan dernek Sigara Alarmı dergisini “Sağlık İçin Sigara Alarmı” olarak yayımına devam ettirmiştir. Elazığ ve çevresi için etkili çalışmalar

yapan dernek kendi sahasında ilk kamu yararına çalışan dernek statüsüne kavuşmuştur. Sivas, Denizli, Van, Isparta, Trabzon ve İstanbul şubeleri açılmıştır. Halen başkanlığını Prof.Dr. Yasemin Açık'ın yaptığı derneğin onursal üyesi Prof. Dr. Erol Sezer verdiği konferanslar ile genç göğüs hastalıkları, uzman ve asistanlarını, halk sağlığı öğrencilerini tütün mücadelesine kazandırmıştır. DSÖ tarafından desteklenen “Bırak Kazan” kampanyalarını Türkiye’de ilk başlatan dernek olmuştur. Karikatürist Kamil Yavuz’un (<http://www.kamilyavuz.net/>) katkıları ile I. Ulusal “Sigara ile Mücadele Karikatür Yarışması (1994)” düzenlemiştir.

**Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (<http://www.hasuder.org/>):** Ankara’daki halk sağlığı uzmanları tarafından kurulan bu dernek “Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi” (SSUK) aktif üyesidir.

**Türk Toraks Derneği (TTD) (<http://www.toraks.org.tr/>):** Türkiye’deki tüm göğüs hastalıkları ve tüberküloz uzmanlarını kapsayan dernekte “Tütün Kontrolü Çalışma Grubu” kolu, tütün kontrolüne ivme kazandırmıştır. SSUK’nin gerek kurulmasında gerekse bu günkü aşamasında TTD’nin katkısı olmuştur ve olmaya devam etmektedir.

**Sigara ve Sağlık Ulusal Komite (SSUK) (<http://www.ssuk.org.tr/index.php>):** 1995 yılında tütün kontrolünde çalışan STÖ, diğer resmi ve resmi olmayan kuruluşları bir araya gönüllülük temelinde kurulmuştur. Bu gün bakıldığında tütün kontrolünde faaliyet gösteren derneklerin çoğuna bu komite bazında ulaşılabilir durumdadır.

**İnsan Sağlığı ve Eğitim Vakfı (İNSEV) (<http://www.insev.org.tr/>):** Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan önderliğinde 10 yıl önce kurulmuştur. İstanbul Gaziosmanpaşa Belediyesi ile ortak hazırladıkları belgesel nitelikteki “Sigaranın Gerçek Yüzü” adlı VCD hızla ülke çapında yayılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Baran E, Yılmaz TD, Akdur R. Tütün karşıtı savunuculuk nedir ve nasıl yapılır? Tütünsüz Yaşam 2006; 2: 36-45.
2. <http://www.fadonet.net/2007/05/08/sivil-toplum-orgutleri/6/>
3. <http://www.atonet.org.tr/yeni/index.php?p=236>
4. Özyardımcı N, eds. Sigara ve Sağlık. Bursa: Uludağ Üniversitesi, 2002: 85-90
5. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=85>
6. Sezer E. Sigarasız bir Türkiye ve Sigarasız bir dünya için el ele. Sağlık İçin Sigara Alarmı 1996-1997; 3: 1-5.
7. Aşut Ö. Hekim ve Sigara. Ankara: Maya, 1993: 55-92.
8. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=85>
9. Barış Yİ. Sigara ile Mücadele I. Ulusal Kongresi’nin değerlendirilmesi ve kararları. Sigara Alarmı 1992; 4: 12-14.
10. Koçer A, Çev. “Tütün Oyunu” Çokuluslu Sigara Şirketleri Dünya Egemenliği İçin Neler Yapıyor? Dumanın Perdesi Kalkınca. Tekgıda-İş, 2001; 83: 28-33.

11. Barnet R J, Cavanagh J. Küresel Düşler İmparator Şirketler ve Yeni Dünya Düzeni. İstanbul: Sabah Kitapları, 1995: 143-62.
12. Sigaranın Bedeli-Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi Basın Toplantısı Metni (30 Mayıs 1995). Sağlık İçin Sigara Alarmı, 1995; 2: 1-2.
13. <http://www.ssuk.org.tr/index.php>
14. <http://www.who.int/tobacco/en/>
15. <http://www.who.int/fctc/history/en/index.html>
16. <http://www.ttb.org.tr/TD/TD103/16.php>
17. <http://www.ttb.org.tr/TD/TD123/21.php>
18. <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0105/dunya.pdf>
19. [http://www.who.int/tobacco/framework/public\\_hearings/turkish\\_thoracic\\_society.pdf](http://www.who.int/tobacco/framework/public_hearings/turkish_thoracic_society.pdf)
20. [www.ssuk.org.tr/ppt/Dunya\\_Nazmibilir.pps](http://www.ssuk.org.tr/ppt/Dunya_Nazmibilir.pps)
21. [www.ssuk.org.tr/ppt/kontrol\\_faaliyetToker\\_ERGUDER.pps](http://www.ssuk.org.tr/ppt/kontrol_faaliyetToker_ERGUDER.pps)
22. İzmir, Adıyaman, Bafra panelleri. Tekgıda-İş, 2001; 83: 20-27.
23. <http://www.tekgida.org.tr/index.asp?sel=1&sayfa=ana>
24. <http://www.tutuneksper.org.tr/>
25. <http://www.tutuneksper.org.tr/yayin/platform/bildiri22.htm>
26. <http://hurarsiv.hurriyet.com.tr/goster/haber.aspx?id=-228220&yazarid=42>
27. [http://www.tarekoder.org/webfolders/files/1998\\_01\\_02.pdf](http://www.tarekoder.org/webfolders/files/1998_01_02.pdf)
28. Dağlı E. Hekim Formu, 2002; 145: 34-37.
29. <http://www.ssv.org.tr/isinliuygulama.asp>
30. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=864>
31. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=860>
32. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=979>

# TÜTÜN KONTROLÜNDE KÜRESEL VE ULUSAL ORGANİZASYON

Dilek ASLAN

## **Tütün Mücadelesinin Haklı Gerekçeleri**

Dünyada sağlığın korunması ve geliştirilmesi politikaları özellikle korunabilir hastalıkların önlenmesinde önemli olmuştur. Tütün-alkol ve madde kullanımından uzak bir yaşamın da içinde bulunduğu sağlıklı yaşam davranışları kronik hastalıkların sıklığının artmasına da bağlı olarak geliştirilmiş olan evrensel doğrulardır. Tütün ile mücadelenin haklı gerekçeleri bulunmaktadır. Bu gerekçelerden bazıları aşağıda sunulmuştur:

- a. Tütün epidemisi 20. yüzyılda 100 milyon kişinin erken ölümüne neden olmuştur. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde bu ölümlerin 21. yüzyılda bir milyara çıkacağı tahmin edilmektedir.
- b. Dünyada ilk sekiz ölüm nedeninin altısı tütün kullanımına bağlıdır.
- c. Günümüzde halen tütün kullanıcısı olan her iki kişiden birisinin bu alışkanlığa bağlı yaşamını kaybetmesi beklenmektedir.
- d. Tütün kullanımına bağlı ciddi ekonomik kayıplar yaşanmaktadır.
- e. Tütün kullanımı hızla artan çevresel sorunlara da katkı yapmaktadır.
- f. Tütün endüstrisi tütün kullanımının yaygınlaşmasında belirleyici olmaktadır. Güçlü ekonomik yönlendirmeler karşısında tütün karşıtı örgütsel yapıların desteklenmesi ve güçlendirilmesi gerekmektedir.
- g. Bu denli önemli bir sağlık tehdidi olarak kabul edilen tütün kullanımı **ÖNLENEBİLİR** bir sorundur. Önlenebilir olması mücadele edilmesinin altında yatan en önemli gerekçedir (1,2).

## **Tütün Mücadelesinde Öncelikli Yaklaşımlar**

Tütün mücadelesinin üç önemli adımı olmalıdır. Bunlar; herhangi bir tütün ürününün kullanılmamasının sağlanması, tütün kullananların bu davranışlarını bırak-

malari için destek olunması ve özellikle en sık tüketilen tütün ürünü olan sigara içmeyenlerin sigara dumanından pasif etkilenimlerinin engellenmesidir.

### **Tütün Karşıtı Uluslararası Yapılanma ve Politikalar**

Dünyada en sık kullanılan tütün ürünü sigara olması itibarıyla tütün karşıtı politikalar çoğunlukla sigara kullanımı üzerinden yürütülmektedir. Tütün endüstrisi de yaygınlaştırma stratejilerini çoğunlukla sigara üzerinden sürdürmekte; sigara üzerinden ilerleyemediği zaman diğer tütün ürünlerinin kullanımını artırma girişimlerini hızlandırmaktadır. Bu yaklaşımlarını geliştirirken de ülkelerin kültürel özelliklerinden yararlanmaktadır. Örneğin; Asya'da bidi kullanımına yönelik çalışmalar sürdürürken Kuzey Avrupa ülkelerinde snus ve snuf, Orta Doğu ülkelerinde ise nargile içimini yaygınlaştırmaya çalışmaktadır. Ekonomik ve stratejik açıdan çok güçlü olan tütün endüstrisinin bu ve benzer politikaları karşısında; bilimsel kanıtların akıllıca kullanıldığı, güncel, uluslararası yaklaşımları ustaca yerelleştirebilen, kültürel özellikleri önceleyen yasal düzenlemeler ve gereksinimi karşılayabilecek ulusal politikalar önem taşımaktadır.

Tütün mücadelesinde uluslararası örgütlenmenin güçlü olduğu söylenebilir. Bu konuda Birleşmiş Milletler'e (BM) bağlı bir yapılanması olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) öncü bir rol almıştır. Birleşmiş Milletler çatısında onlarca kurum bulunmaktadır. Kurumların yapılanmaları, görevleri, öncelikleri, çalışma alanları, hedef grupları, çalışma stratejileri birbirlerinden çoğunlukla farklıdır. Çalışma alanı kuruluş amacına ve çalışma konusuna göre belirlenmektedir. BM yapılanmasında özelleşmiş (uzmanlaşmış) kurum ve kuruluşlar bulunmaktadır. Bu kurumlar arasında Uluslar arası Çalışma Örgütü (İLO), Gıda ve Tarım Organizasyonu (FAO), UNESCO, DSÖ, Dünya Meteoroloji Örgütü, Dünya Turizm Örgütü gibi organizasyonlar yer almaktadır. Bu kurumlar otonom örgütlenme yapılarına sahip olup ülkelerle hükümetler düzeyinde iletişim ve işbirliği içerisindedir. Örneğin; DSÖ tarafından imzaya açılmış bir doküman (sözleşme) Türkiye Cumhuriyeti Devleti tarafından imzalandığında uluslararası yasal özellik kazanmaktadır. Bu aşamadan sonra sözleşme Türkiye Büyük Millet Meclisi tarafından onaylanır, resmi gazete-de yayınlanır ve ulusal boyutta yasalaşmış olur (3).

DSÖ de BM çatısındaki otonom örgütlerden birisidir. Her yıl Mayıs ayında 193 taraf ülkenin katıldığı Dünya Sağlık Asamblesi DSÖ'nün en üst düzey yapılanmasıdır (4).

Bunun yanı sıra, DSÖ Yönetim Kurulu kendi alanında uzman ve DSÖ Genel Asamblesi tarafından seçilen ve 34 üye ülkenin temsilcisinden oluşur. Ülke temsiliyeti süresi 3 yıldır. Yönetim Kurulu her yılda en az iki kez toplanır. Yönetim Kurulunun ana amacı ve işlevi DSÖ çalışmalarına yön vermek ve rehberlik etmektir (5). DSÖ Başkanı, DSÖ'yü yöneten kişidir ve Yönetim Kurulu tarafından seçilir. DSÖ'nün 6 adet bölgesel ofisi (regional office) bulunmaktadır.

Son yıllarda DSÖ çalışmalarının içeriğini zenginleştirmiş ve kapsamını artırmıştır. DSÖ, tütün çalışmalarını uzmanlaşmış kişilerin bulunduğu bir bölüm aracılığı

ile yürütmektedir. DSÖ Tütün Kontrolü Bölümü tütün kontrolü konusunda çalışan ilgili kurumların da birlikte çalışmaları için olanak sunan çabalar içerisinde.

DSÖ tütün kontrolü ile ilgili yaptığı çalışmalarını aynı konuda çalışan diğer kurumlarla işbirliği yaparak ta sürdürmektedir. Örneğin; Bloomberg İnsiyatifi (Bloomberg Initiative to reduce tobacco use) bunlardan birisidir. DSÖ, insiyatif içinde faaliyetleri yürütme konusunda liderlik ve koordinasyon görevi yürütmektedir (6).

DSÖ yapılanması içinde üzerinde durulması gereken bir yapı Tütünsüz İnsiyatif'tir (Tobacco Free Initiative). Bu yapı da DSÖ'nün her düzeyde diğer DSÖ departmanları ile yakın ilişki içinde çalışmaktadır. Tütünsüz İnsiyatif DSÖ dışında DSÖ tarafı devletlerle, uluslararası organizasyonlarla ve sivil toplum örgütleri ile işbirliği içinde çalışmaktadır (7).

DSÖ tarafından 1980'li yıllardan bu yana yürütülen çalışmaların daha örgütlü, akılcı ve kapsayıcı bir şekle dönüştüğü nokta, 2003 yılında DSÖ'nün 56. Dünya Sağlık Asamblesinde kabul edilen Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (TKÇS-Framework Convention of Tobacco Control-FCTC) olmuştur. Bu Sözleşme DSÖ Anayasa'sının 19. uncu maddesi uyarınca hazırlanmıştır. Esas olarak "mevcut ve gelecek nesillerin tütün tüketiminden ve tütün dumanına maruz kalmaktan korunması" amacını taşımaktadır. Sözleşmenin getirmiş olduğu en önemli yenilik tütün mücadelesinde taraf ülkelerin birlikte hareket edebilme kapasitesinin varlığının deklarasyonu olmuştur. Bunun yanı sıra; aşağıda yer alan başlıklarda açılımlar sağlanmaktadır (8):

- a. Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne göre kabul edilen "çocuk" tanımı (18 yaşına kadar olan her birey) esas alınmıştır. Bu sınır değer tüketimi yasal olan tütün ürününün satışının çocuklara satışını yasaklaması açısından önemli bir kabuldür.
- b. Sigara tüketimi ve buna bağlı gelişen sorunlar "halk sağlığı sorunu" olarak kabul edilmiş, yoksul kesimler üzerinde durulmuş ve sigara içmenin sağlık, sosyal ve ekonomik maliyetinin bu kesimlerde daha ağır olduğu ifade edilmiştir. Yoksullukla mücadele etmek durumunda kalan toplumla temel gereksinimlerine ayırmaları gerekli paraları sağlık için zararlı bir madde tüketimine ayırmaktadırlar. Bu durumun önüne geçilmelidir.
- c. Kadınların geçmişe göre daha fazla sigara içtikleri belirtilmiş; cinsiyete özgü kontrol mekanizmalarının gerekliliği üzerinde durulmuştur. Tütün endüstrisinin kadın ve çocuklar üzerinden yürüttüğü politikalara dikkat çekilmiştir. Son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde öğrenim düzeyi yüksek kadınlar arasında öğrenim durumu düşük kadınlara göre sigara içme sıklığı daha azdır. Öğrenim durumunun sağlık davranışlarını olumlu yönde değiştirmesi beklenirken bu çelişkili durumun ortadan kaldırılması gerekmektedir.
- d. Sigara (tütün) bağımlılığı bir hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma özellikle ilaç tedavisinin ülkelerin sosyal güvenlik kurumları tarafından kabul edilmeleri için bir dayanak olmuştur.



- e. Tütün endüstrisi önemli bir mücadele alanı olarak tanımlanmış, tütün sponsorluğunun önlenmesi gerektiği vurgulanmış, tütün mücadelesinde sektörler arası işbirliğinin önemi üzerinde durulmuştur.

DSÖ tarafından yürütülen bu çabalar Dünya kamuoyunda ses getirmiş ve eylemlere paydaş sayısı artmıştır. Sağlık alanında çalışan meslek örgütleri, sivil toplum kuruluşları, dernekler tütün karşıtı platformlar üzerinden örgütlenmelerini yaygınlaştırmışlardır. Bu konuda koşulsuz kaynak aktarımları da gün geçtikçe artmaktadır. Devletler özellikle TKÇS-FCTC'ye taraf olduktan sonra ulusal mücadele yöntemlerini zenginleştirme ve güçlendirme çabası içinde olmuşlardır.

Bir ülke açısından TKÇS-FCTC tarafı olmak; ülkelerin tütün politikalarını gözden geçirmeleri, gerekli yenileme ve değiştirme çalışmalarını yapmalarını ve "tütünsüz ülke" olma yolunda adımlarını güçlendirmeleri anlamı da taşımaktadır. DSÖ'ye taraf 40. ülkenin de imzalamasından 90 gün sonra TKÇS-FCTC 27 Şubat 2005 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Şubat 2009 itibarıyla DSÖ web sayfasında yer alan bilgilere göre TKÇS-FCTC 162 ülke tarafından imzalanmıştır. Belirtilen zaman diliminde en son taraf olan ülke 16 Aralık 2008 tarihinde Surinam olmuştur (9). Taraf ülkeler aralıklı olarak toplantılar düzenlemektedirler. Bu konuda en sonuncusu 17-22 Kasım 2008'de Güney Afrika'da yapılmış üç toplantı düzenlenmiştir (10).

Uluslararası tütün kontrolü çalışmalarında bir önemli uygulama da bazı günlerin uluslar arası platformda öne çıkması olmuştur. Bu kapsamda; 31 Mayıs-Dünya Sigarasız Günü, 20 Şubat-Dünya Sigarayı Boykot Günü ve 20 Kasım- Sigarayı Bırakma Günü öne çıkmaktadır. Özellikle 31 Mayıs Dünya Sigarasız Günü uluslararası çalışmaların geniş kapsamda yürütüldüğü bir gün özelliği taşımaktadır. Bu etkinlikler kapsamında rapor, döküman ve savunuculuk materyalleri de geliştirilmektedir. Raporların yerel dillerde çevirileri de yapılabilmektedir. Örneğin; DSÖ Avrupa Bölgesi'nin 2007 Avrupa Tütün Kontrolü Raporu Türkçe'ye kazandırılan dökümanlardan birisidir (11).

DSÖ; her yıl 31 Mayıs için tütün mücadelesinde temel bir konu belirlemekte, TKÇS-FCTC tarafı ülkelerde bu tema çerçevesinde etkinlikler önermektedir. 31 Mayıs etkinliklerinin ve tütün mücadelesinde tanımlanmış olan diğer günlerin temel amacı toplumda duyarlılık ve savunuculuk çalışmalarına katkı sağlamaktır. Örneğin; Dünyanın her yerinde her iki yılda bir sürdürülen "Bırak-Kazan" kampanyaları sayesinde pek çok kişi sigarayı bırakmayı denemiş; bir kısmı da bırakabilmiştir. 2008 yılı 31 Mayıs etkinliğinin temel konusu "Sigarasız Gençlik" olmuştur (12).

Tütün kontrolünde uluslararası kabul gören en güncel yaklaşımlardan birisi de Temmuz 2008'de DSÖ Genel Direktörü tarafından açıklanan GÜÇLENDİRME M-POWER yaklaşımlar bütünüdür. Tütün salgınının durumunu ve bu salgını durdurmak için uygulanacak müdahalelerin etkisini izleme konusundaki DSÖ raporlarının ilki niteliğindeki bu yaklaşım altı temel adımı içermektedir (1,2):

- M** (Monitor, tobacco use and prevention policies) Tütün kullanımını ve önleme politikalarını İZLE.
- P** (Protect people from tobacco smoke) Bireylerin sigara dumanından pasif etkilenimlerini ÖNLE.
- O** (Offer help to quit tobacco use) Sigarayı bırakmak isteyenlere YARDIM ET.
- W** (Warn about dangers of tobacco) Bireyleri sigaranın zararları ile ilgili UYAR.
- E** (Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship) Tütün reklâmı, tanıtımı ve sponsorluğu ile ilgili yasakları UYGULA.
- R** (Raise taxes on tobacco) Tütüne uygulanan vergi miktarını ARTIR.

Tütün kontrolü konusunda uluslararası çalışmalar sadece DSÖ tarafından yürütülmektedir. Öne çıkan sivil yapılanmalar arasında Uluslararası Kanser Enstitüsü, çeşitli dernek ve vakıflar da aynı amaç doğrultusunda çalışmaktadırlar.

### **Tütün Mücadelesinde Öne Çıkan Ulusal Yapılanmalar/Yaklaşımlar**

Türkiye’de tütün mücadelesinde dünyada başarılı olduğu kabul edilen ülkelerden birisidir. Pek çok çabanın sonucu olarak tütün mücadelesinin yasal düzeydeki ilk yansıması 1996 yılında yürürlüğe girmiş olan 4207 sayılı “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun” olmuştur. Kanun; eğitim ve sağlık kuruluşları, spor salonları, toplu taşıma araçları ve bunların bekleme salonları gibi çok sayıda kapalı alanda sigara içilmesini yasaklamıştır. Yasanın en başarılı olduğu konu toplu taşıma araçlarında sigara içilmemesi olmuştur. O günden bu zamana kadar güçlü bir yasa olmasına rağmen “sigarasız/tütünsüz ülke” amacıyla başarılar sınırlı kalmıştır. Sınırlılık yasal düzenlemelerin uygulamaya geçmesi sürecinde yaşanmıştır.

TKÇS-FCTC’nin imzalanması, Türkiye Büyük Millet Meclisi’nde onaylanması ve 30 Kasım 2004 tarihli ve 25656 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmesinden sonra ilk önemli çalışma Sağlık Bakanlığı tarafından 2008-2012 tarihlerine yönelik Ulusal Tütün Kontrol Programı ve Eylem Planı olmuştur. Bu süreçte kamu ve sivil toplum örgütleri bir arada çalışmış ve üretmiştir. Tütün Kontrol Programı ve Eylem Planının temel hedefi ülkemizde 15 yaş üzerinde sigara içmeyenlerin sıklığını %80’in üzerine çıkarmak; 15 yaşın altında ise %100’e yakın olmasını sağlamaktır (13,14).

Tütün Kontrol Programı ve Eylem Planı 7 Ekim 2006 Cumartesi günü 26312 sayılı Resmi Gazetede Ulusal Tütün Kontrol Programı konulu Genelge kapsamında yer almıştır. Bu olumlu gelişmeler 4207 sayılı “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun”dan sonra Türkiye’de yasal düzenlemelerin etkilerinin giderilmesi sürecini başlatmıştır. Geline nokta ise 5727 sayılı “Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun”un kabulü olmuştur. 7/11/1996 tarihli ve 4207 sayılı Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun’da değişiklik yapan 5727 sa-

yılı Kanun, 19/1/2008 tarihli ve 26761 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmıştır. Bu gelişme ile Türkiye Dünyada tütünsüz ülkeler sıralamasında ilk altı ülke arasına girebilmiştir. Kanunun 2 nci maddesinin birinci fıkrasının (d) bendi hariç olmak üzere 19 Mayıs 2008 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Kanunun “Tütün ürünlerinin yasaklanması” başlığını taşıyan 2. maddesinin birinci fıkrasının (d) bendi ise 19 Temmuz 2009 tarihinden itibaren özel hukuk kişilerine ait olan lokantalar ile kahvehane, kafeterya, birahane gibi eğlence hizmeti verilen işletmelerde yürürlüğe girmiştir (14).

Ulusal Tütün Kontrol Programının uygulanması ve planda yer alan görevlerin yerine getirilmesinin koordinasyonu ve takibi ile tütün ve tütün ürünlerinin zararları ile mücadele ve kontrol faaliyetlerini yürütmek üzere 2007/38 sayılı Sağlık Bakanlığı Genelgesi doğrultusunda illerde İl Hıfzısıhha Meclisi kararı ile “İl Tütün Kontrol Kurulu (İTKK)” oluşturmuştur (15). Tütün mücadelesini il düzeyinde kolaylaştırabilmek için İl Sağlık Müdürlüğü kadrolarında “İl Tütün Kontrol Sorumluları” belirlenmiştir.

Sağlık Bakanlığı tütün konusundaki çalışmalarını daha kolay sürdürebilmek için Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’ne bağlı Tütün, Alkol ve Madde Bağımlılığı ile mücadeleden sorumlu bir birim oluşturmuştur. Bu birim gerektiğinde Sağlık Bakanlığı’nın diğer bölümleri ile eşgüdüm içerisinde çalışmaktadır. Bakanlığın konu ile ilgili çalışan bir diğer birimi de Kanser Savaş Daire Başkanlığı’dır (16).

Türkiye’de kamusal mekanizmalara ek olarak Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi (SSUK); kurulduğu 1995 yılından bu yana 40’a yakın sivil toplum örgütünün tütün karşıtı mücadelede birlikte hareket edebilme kapasitesini geliştirmiştir (17).

Sonuç olarak; tütün mücadelesi ulusal ve uluslararası politikalarının eşgüdüm içerisinde yürütüldüğü bir nitelikte sürdürülmelidir. Bu mücadelede devletin, bireylerin, sivil örgütlenmelerin rol ve görevleri bulunmaktadır. Bilimin aydınlık yüzünden yararlanarak ortaya çıkan kanıtların hayata geçirildiği mekanizmaların var edilmesi ve sürdürülmesi tütün mücadelesinin gücünü artıran bir faktör olarak görülmelidir (18,19).

## KAYNAKLAR

1. MPOWER. Six policies to reverse the tobacco epidemic. [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_six\\_policies\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_six_policies_2008.pdf). Erişim tarihi: 10 Şubat 2009.
2. DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, 2008. MPOWER Paketi. (Çeviri Ed. Bilir N). [http://www.hasuder.org/raporlar/mpower\\_report.pdf](http://www.hasuder.org/raporlar/mpower_report.pdf). Erişim tarihi: 15 Şubat 2009.
3. [www.un.org](http://www.un.org). Erişim tarihi: 10 Temmuz 2009.
4. Governance. <http://www.who.int/governance/en/index.html>. Erişim Tarihi: 10 Temmuz 2009.
5. The Executive Board <http://www.who.int/governance/eb/en/index.html>. Erişim Tarihi: 10 Temmuz 2009.

6. Bloomberg Initiative to reduce tobacco use. <http://www.who.int/tobacco/communications/highlights/bloomberg/en/index.html>. Erişim tarihi: 12 Temmuz 2009.
7. Global network [http://www.who.int/tobacco/global\\_interaction/en/](http://www.who.int/tobacco/global_interaction/en/). Erişim tarihi: 10 Temmuz 2009.
8. WHO Framework Convention on Tobacco Control. [http://www.who.int/tobacco/framework/WHO\\_FCTC\\_english.pdf](http://www.who.int/tobacco/framework/WHO_FCTC_english.pdf). Erişim tarihi: 9 Şubat 2009.
9. <http://www.who.int/tobacco/communications/events/wntd/en/index.html>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2009.
10. [http://www.who.int/gb/fctc/F/F\\_cop3.htm](http://www.who.int/gb/fctc/F/F_cop3.htm). Erişim tarihi: 16 Şubat 2009.
11. Bilir N, Özcebe H, Aslan D, Ergüder T, Yardım MS, Eser S, Telatar G. Avrupa Tütün Kontrolü Raporu 2007-Türkçe Çevirisi (Bilir, N. Ed). WHO Yayınları, 2008.
12. World No Tobacco Day, 31 May 2008. <http://www.who.int/tobacco/wntd/2008/en/index.html>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2009.
13. T.C. Ulusal Tütün Eylem Planı, 2008-2012. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara 2008; s: 9.
14. Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun. <http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2008/01/20080119-1.htm>. Erişim tarihi: 19 Temmuz 2009.
15. Sağlık Bakanlığının İl Tütün Kontrol Kurulları ile İlgili 2008-66 sayılı Genelgesi 27.10.2008. [http://www.ssuk.org.tr/pdf/2008\\_66\\_saglik\\_bakanligi.pdf](http://www.ssuk.org.tr/pdf/2008_66_saglik_bakanligi.pdf) Erişim tarihi: 10 Şubat 2009.
16. [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr). Erişim tarihi: 12 Temmuz 2009.
17. Sigara ve Sağlık Ulusal Komitesi. <http://www.ssuk.org.tr/hakkinda.php>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2009.
18. Aslan D, Bilir N. Tütün Mücadelesi Süreklilik Gerekirir: 31 Mayıs Dünya Sigarasız Günü Çalışmaları Ve Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (TKÇS-Framework Convention Of Tobacco Control-FCTC). Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2006; 15 (6): VI-VII.
19. Bilir N, Aslan D. Tütün Kontrolü Sözleşme Çalışmaları ve Ulusal Tütün Kontrolü Çalışmaları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2007; 16 (4): IV-V.

# **Bölüm II.**

## **Tütün ve İnsan Sağlığı**



# TÜTÜN İÇERİĞİ, FARMAKOKİNETİĞİ VE TÜTÜN ÜRÜNLERİ

Osman ÖRSEL

## **Tütün İçeriği ve Farmakokinetiği**

Tütün, bitki sistematüğinde Solanaceae Familyası (Patlıcangiller), “Nicotiana” cinsi içerisinde yer alır. Bütün tütünlerin “Nicotiana” cinsi içerisinde değeriendirilmesi 1565’de botanikçi Lonitzer tarafından kabul edilmiştir (1).

“Nicotiana” cinsine dahil yaklaşık 65 tür vardır. Bu türlerden sadece “Nicotiana tabacum” ve “Nicotiana rustica” türleri sigara, puro, pipo vb. tütün ürünlerinin yapımında yapraklarından yararlanılan kültür formlarıdır. Dünya tütün üretiminin %90’ını bu güne kadar yabani formuna rastlanmamış olan “N. Tabacum” türüne dahil “Virginia”, Burley, Şark (Türk Tütünleri) ve Yarışark tütün çeşitleri oluşturmaktadır. Tütünün bitkisel nitelikleri yönünden dünyada yetişebileceği alan çok geniş olduğu halde istenen kalitede yetiştirebildiği alanlar 60 derece kuzey, 40 derece güney enlemleri arasındaki oldukça geniş bir alanda tarımı yapılmaktadır (2,3).

Tütünü diğer bitkilerden ayıran en önemli özelliği yapraklarında bulunan nikotindir. Nikotin organik azotlu maddelerden oluşan bir alkoloiddir. Bu nedenle tütün keyif verici olarak kullanılmaktadır. Yaprak, tütün bitkisinin en önemli kısmıdır. Tarımı da yaprakları için yapılır. Kalite özellikleri yaprağında toplanmıştır. Yaprakta kaliteyi belirleyen özellikler yaprak dokusu, su tutma kabiliyeti, yanma özelliği, koku, tat, renk ve yaprağın kimyasal bileşimidir.

Tütün, başlangıçta bir şifa bitkisi olarak insanların dikkatini çekmiştir. İlaç, pipo, puro, enfiye, çiğneme, nargile ve sigara şeklinde keyif verici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüze kadar geçen tarihsel süreç içerisinde yapraklarından nikotin, sapslarından selüloz, tohumlarından yağ, çiçeklerinden esans, küllerinden potasyum karbonat gibi maddeler elde edilmek suretiyle kullanım alanı artarak genişlemiştir (4).

Tütün yaprağının sahip olduğu nitelikler ile kimyasal bileşimi ve fiziksel yapısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Örneğin belli bir tip için nikotin, şekerler, proteinler gibi karakteristik yaprak içerikleri miktarı belli sınırlar içinde bulunmalıdır (5). Keza belli bir tip için renk farklılıkları, yanma, rutubet tutma, doldurma kabiliyetleri de belli sınırlar içinde olmalıdır. Bütün bu özellikler ise kısmen genetik faktörlere bağlı olmakla beraber, daha ziyade dış faktörlerin yani üretim şartlarının etkisi altında teşekkül eder. Tütün içeriği ekolojik şartlar, tarım metodunun şartları, kurutma metodunun şartları ve fermentasyon metodu değişikliklerinden etkilenir.

Kurutulmuş tütün büyük oranda karbonhidratlar ve proteinlerden oluşur. Alkoloidler, terpenler, polifenoller, aromatik hidrokarbonlar, aldehitler, ketonlar, aminler, nitriller, azot ve oksijen heterosiklik bileşikler, pestisidler gibi birçok bileşik içerir. Alkoloidlerin %95'i nikotindir.

Nikotinin %97 kadarı kök uçlarında sentezlenir, yapraklarında depolanır. Buna bağlı olarak nikotin miktarı kök gelişmesi ile yakından ilgilidir. Kurak koşullarda yetiştirilen tütünlerde kökler su bulmak amacıyla büyümeye ve gelişmeye devam ettiklerinden nikotin oranları yüksek olur. Bazı araştırmacılar ise kurak koşullarda pH'nın düştüğünü, asit ortamda bağlı olan nikotin buharlaşmadığından bu koşullarda nikotinin yüksek olacağını savunmaktadırlar (6).

Dünya tütün ticaretinde geçerli olan sınıflandırmada tütünler açık renkli ve koyu renkli olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tütün yaprağının içim kalitesi ile rengi arasında bir ilişki vardır. Tütün alımlarında istenen rengin olması fiyatı belirleyen en önemli özelliklerden biridir. Genellikle açık renkli tütünler yumuşak içimli, koyu renkli tütünler ise sert içimlidir. Sigaralar açık renkli tütünlerden yapılırlar. Koyu renkli tütünlerden pipo, puro, enfiye yapımında yararlanılır (7).

Tarımsal ürünlerde bulunan tarımsal ilaç kalıntıları ve türevlerine pestisid kalıntıları denilmektedir. Tütün hastalık ve zararlılarına karşı kullanılan mücadele ilaçları organik klorlu olanlar, organik fosforlu olanlar, ditiyokarbamatlılar olarak üç ana grupta tanımlanmaktadır. İşlenmiş tütünde değişik oranlarda bulunurlar (8).

### **Tütün Dumanı**

Sigara içeriğinde tütün, kağıt, filtre kısımları, katkı maddeleri, pestisidler, fertilizer (gübre), fumigantlar (buharla dezenfekte edilen ajanlar) ve fabrikasyon sırasında kullanılan işlem ajanları bulunur.

Tütünün yanması ile yanma bölgesinden çevreye yayılan yan akım ve sigara içen kişi tarafından solunan ana akım olmak üzere iki tip duman oluşur. Ana akım da duman-gaz fazı ve partiküler maddeler (parçacıklı kısım, katran) olarak iki kısımdan oluşur. Filtreler partiküler maddeleri büyük oranda süzerler. Bu nedenle yan akım sigara dumanında partiküler madde konsantrasyonu daha fazladır ve çevresel sigara dumanının %85'i yan akım sigara dumanından oluşur.



Partikül fazının her gramında 107'den, gaz fazında ve 1015'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır. Serbest radikallerin miktarları her iki fazda birbirine yakın olsa da yarı ömürleri farklılık göstermektedir. Partikül fazında serbest radikallerin yarı ömürleri uzun (saat - gün), gaz fazında ise kısadır (dakika-saniye) (8).

Sigara dumanında 4000'den fazla madde bulunmaktadır. 1985 yılında The International Agency for Research on Cancer (IARC) sigara dumanını insan için birinci grup karsinojen olarak kabul etmiştir. Dumandaki maddeler farmakolojik olarak aktif, mutajenik veya toksiktir (9).

National Cancer Institute'un 1999 yılındaki yayınında sigara dumanındaki 55 madde gruplandırılmış olarak verilmiştir. Bu maddeler polisiklik aromatik hidrokarbonlar, azaarenler, N-nitrozaminler, aromatik aminler, aldehitler, çeşitli organik maddeler, inorganik bileşikler gruplarında yer alırlar. Tütüne özel nitrozaminler NNN, NNK, NAT ve NAB tütün bitkisinin doğal bileşenleridir. Bu maddeler tütünün yakılarak inhale edilmesi, çiğnenmesi ya da toz haline getirilerek enfiye şeklinde buruna çekilmesi ile vücuda girerler. Kanserojen etkileri her tütün formunda mevcuttur (10-13).

Tütünde bulunan stiran olası bir insan karsinojenidir. Baş ağrısı, oküler ve konjunktival irritasyon, halsizlik, bulantı, baş dönmesi, dikkat eksikliği, motor koordinasyonda bozulma ve renk görme keskinliğinde azalmaya yol açar. Gebelerde spontan düşük riskini artırır ve erkeklerde anormal sperm sayısında artışa yol açar. Endüstride plastik, polyester, sentetik kauçuk gibi alanlarda kullanılır. Sigara dumanında bulunan benzen toksik bir maddedir. Kromozomal aberasyonlara yol açar. Eskiden kauçuk, vernik ve mürekkep gibi maddelerde kullanılıyordu.

Nikotin tütündeki bağımlılığa yol açan maddedir. İnhalasyon, sindirim ve deri yoluyla alındığında tama yakını emilir. Bir sigaradaki nikotin miktarı kullanılan tütünün türüne ve imalat teknolojisine göre değişmekle beraber 20 mg'a kadar çıkabilir. Sigaranın içilmesi sırasında nikotinin yanarak ayrışması sonucu büyük bir kısmının tahrip olması nedeniyle vücuda alınan nikotin miktarı 1 mg kadardır. Ancak bu miktar, içilen sigaranın cinsine, inhalasyonun derinliğine ve inhalasyondan sonra nefes tutma süresine göre 0.05 mg ile 2.0 mg arasında değişme gösterebilir. Beyin, adrenal medulla, burun mukozası, böbrek, mide mukozası, tükürük bezlerinde konsantre olur. Nikotine maruziyetin epileptik ataklara, kusmaya, merkezi sinir sistemi depresyonuna, gelişme geriliğine, fetusta gelişme geriliğine, erken doğuma ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu saptanmıştır. Anne sütü ile bebeğe geçişi vardır (9-12).

Düşük doz nikotin zehirlenmesi ile kusma, ishal, solunum sıklığında artış, taşikardi, baş ağrısı, baş dönmesi ve nörolojik stimülasyon hali ortaya çıkar. Nikotin yerine koyma tedavisi doz aşımında bu semptomlar izlenir. Nikotin, sanayide böcek zehiri ve hayvanların enjeksiyon ile yatıştırılmasında kullanılmıştır.

Karbon monoksit (CO) tütünün yanması ile ortaya çıkıp inhale edilen bir gazdır. Kana absorbe edilerek hemoglobine bağlanır ve kanın oksijen taşıma yeteneğini bozar. Egzersiz toleransının azalması, kalpten kaynaklanan göğüs ağrılarının artması ve baş ağrısına yol açar. Psikomotor fonksiyonlarda azalmaya neden olur. Myoglobine bağlanarak kalp ve diğer kaslarda kasılma fonksiyonunu bozar. Fetusa toksiktir. Fetal CO düzeylerinin %10-15 daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Tütün dumanı içeriğindeki bir diğer madde benzopirendir. Şüpheli insan karsinojenidir. Hayvan çalışmalarında kanserojen olduğu gösterilmiştir. Küçük dozlarda tekrarlayan maruziyeti tek bir seferdeki yüksek doz maruziyetine göre daha toksiktir. Maruziyeti üreme kapasitesini hem erkekte hem kadında azaltır. Tümoral olmayan solunum sistemi hastalıklarına ve amfizeme de yol açabilir.

Formaldehit, sigara dumanı içeriğinde bulunan şüpheli insan karsinojenidir. Yan akım sigara dumanında daha çok bulunur. 0.1 ppm den yüksek doza uzun süre maruziyet akciğer, farinks, bukkal kavite, karaciğer, kemik, deri, mesane, böbrek ve göz kanseri, lösemi ve hodgkin hastalığı riskini artırmaktadır. 0.2 ppm'den yüksek maruziyetler öksürük, balgam, kronik bronşit, astım, nefes darlığı ve soğuk algınlığı gibi belirtilere yol açar. Formaldehit allerjik reaksiyonlara, hafif baş ağrılarına, azalmış motor becerilere, gözlerde kaşınma, boğaz kuruması ve ağrısına, uyku bozukluğuna, susuzluk hissine neden olur. Endüstride fertilizer, boya, dezenfektan, germisid, koruyucu ve mumyalama sıvısı olarak kullanılmaktadır.

Hidrojen siyanid ortalama dozları insanda nazal irritasyon, konfüzyon, başağrısı, bulantı, halsizlik ve kusma yapar. Daha yüksek dozlarda vertigo, kilo kaybı, gastrointestinal sorunlara yol açar. Endüstride buharla dezenfeksiyonda, insektisit olarak, metalurji ve fotoğrafçılıkta kullanılır.

Amonyak, nikotinin akciğerden emilimini kolaylaştırarak bağımlılığı artırdığı düşünülen bir maddedir. Keskin irrite edici kokusu 1 ppm'de bile hissedilir. Yüksek konsantrasyonda yoğun irritasyona, ciddi göz hasarına ve astıma yol açar (9-12).

### **Tütün İçeriği ve Nikotin İçeren Farmakolojik Preparatların Farmakokinetiği**

Sigara dumanının alkoloid içeriğinin en az %95'ini nikotin oluşturmaktadır. Tütünde başlangıçta mevcut olup sigara dumanının ana akımında da yer alan diğer azınlık alkoloidlerin miktarı sigara başına 5-50 mg'dır. Dumanda oluşan alkoloid piroliz ürünleri triptofandan oluşan harman ve nonharmanı içermektedir. Söz konusu B-karbolin alkoloidleri psikoaktifler. Bununla beraber, sigara dumanının ana akımındaki miktarları sigara başına 15-20 mcg gibi çok düşük değerde olduğundan hiçbir psikoaktif etki göstermezler (1,2,6).

Sigara tütününün içine yaklaşık 1400 kadar katkı maddesi konulduğu bilinmektedir. Bu maddelerin hangi sigaralarda ne miktarda olduğu bilinmemektedir. Amonyak, asetaldehit, levulinik asit, kakao, teobramin, glisin, prisin bunlardan

bazıdır. Asetaldehid nikotinin bağımlılık yapıcı etkisini, levulinik asit ise nikotinin biyoyararlanımını artırır. Kakaonun kendisi bazı alkaloidler içerir. Teobramin, bronkodilatör etki yaparak nikotinin emilimini kolaylaştırır. Glirizin de yine bronkodilatör etkilidir. Pridin ise nikotin gibi etki eden bir alkaloiddir (5).

Çevresel sigara dumanı, içici tarafından ekshale edilen duman, sigaranın ucundan yanma sırasında çıkan duman, sigaranın kağıt ve filtresinden sızan dumandan oluşur. Ana akım dumanına göre daha fazla nikotin içerir. Karsinojenler daha yüksek konsantrasyondadır. Çevresel sigara dumanı çevre havası ile reaksiyona girerek değişik bileşikler, radikaller oluşturabilir. Sigara içilen ortamlarda çalışanlar risk altındadırlar. EPA raporlarında çevresel sigara dumanı Grup A karsinojen olarak raporlanmıştır. Nitrozaminler yan dumanda ana akım dumanına göre 10-200 kat daha yüksektir (5,6).

Sigarada uçucu ve partiküllü maddeler bulunmaktadır. Uçucu bölümde 500 kadar azot, CO, karbondioksit, amonyak, hidrojen siyanür gibi maddeleri kapsayan değişik maddeler bulunmaktadır. Partikül fazı ise %5 kadar olup 3500 kadar değişik kimyasal maddeyi içermektedir. Bunlar nikotinle birlikte nornikotin, anetabin, anabasin gibi maddelerdir. Partikül safhasında su ile birleşen muhtevaya katran-TAR adı verilir. Bunlar arasında polinükleer aromatik hidrokarbonlar, N-Nitrosaminler, ve diğer aromatik aminler bulunmaktadır. Nikotin, tütünün yanmasının distilasyonu sonucunda elde edilir. Damlacıklar tarzında nikotin ihtiva eden katran (TAR) akciğere çekilerek küçük hava yollarına ve akciğer alveollerine depolanır. Nikotin zayıf bir alkaloiddir. Hücre zarından ortamın pH'na bağlı olarak emilmektedir. Tütün dumanı küçük solunum yollarına ve alveollere ulaştığında hızlıca absorbe edilir. Sigara içimi sırasında nikotin kan düzeyi hızla yükselir ve tepe noktaya ulaşır. Uzun süre sigara içenlerde dokularda biriken nikotinin, oradan yavaş saliverilmesi neticesinde buradan elimine edilen nikotinin yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir (8,10).

Modern sigaralar hoş içim sağlamaya uygun şekilde tatlandırılmıştır. İritasyon özelliği azaltılmıştır, akciğer alveollerine derince çekilebilmesine olanak sağlar. Çiğnenen tütün, enfiye ve nikotin polakrileks sakızı üreticinin katkı maddeleri sonucunda alkaline pH'ya sahiptir. Alkaline pH nikotinin mukoz membranlardan emilimine olanak sağlar. Kuvvetli baz yapısında olduğu için ağız mukozasından absorpsiyonu, intestinal sisteme göre oldukça sınırlıdır (10,12).

Nikotin sakızlarında nikotin, iyon değiştirici reçineye (polakrileks) tutturularak hazırlanır. Bu sakızlar 2 veya 4 mg nikotin içerirler. Sakız çiğnendikçe nikotin salınımı olduğu için sakızdan nikotinin tam ekstraksiyonu olmaz. 2 mg olan bir nikotin sakızı %53, 4 mg olan sakız ise %72'lik bir salınım miktarı sağlamaktadır. Bu yöntemle alınan nikotinin sistemik dozu sigara içildiği zamanki nikotin seviyesinden çok daha düşüktür. Her ne kadar sakızın kullanım dozunun hekim tarafından önerilmesi gerekirse de, bir günde 4 mg'lık sakızlardan 20, 2 mg'lık sakız-

lardan ise 30 taneden fazla kullanılmamalıdır. 2 veya 4 mg'lık sakızların çiğnenmesi sonrası elde edilen plazma nikotin konsantrasyonu, sırası ile 11.8 µg/L ve 23.2 µg/L kadardır. Bu plazma düzeyleri, sigara içilmesi sonrası elde edilen en düşük nikotin düzeylerine yakındır (10,12).

Transdermal preparatlarla deriden kolayca sistemik dolaşıma geçen nikotin, salınan nikotinin yaklaşık %77'sidir. Nikotin yavaş emilir ve plazma seviyesi yavaşça 6-10 saatte yükselir, 7-8 saat plato düzeyinde kalır ve son 6 saatte düşer. 20 mg nikotin içeren TTS sistemlerde 7-12 ng/mL, 30 mg nikotin içeren TTS sistemlerde ise 10-18 ng/mL düzeyinde plazma seviyeleri elde edilir. Transdermal preparatların kullanımında nikotin dozu ile nikotinin plazma seviyesi arasında iki-üç kat kadar bireysel farklılıklar olabilir. Ortalama plazma nikotin seviyesi, bant kullanıldığında ağır sigara içenlere kıyaslandığında daha düşük bulunur. Transdermal nikotin emilimine derinin kan akımı da etki eder. Vazokonstriktörler emilimi düşürürken, vazodilatörler nikotinin transdermal emilimini artırır (10,12,13).

İnhalasyon yoluyla verildiğinde salınan nikotinin çoğu ağızda toplanır ve dozun sadece %5'i alt solunum yollarına ulaşır. Nikotinin nazal sprayleri 1 mg nikotin verir ve bunun %50 kadarı emilebilir. Nazal spraydeki nikotin çabuk emilir, fakat plazma seviyesi sigara içenlere kıyaslandığında düşük bulunur. İnhalasyon yoluyla emilen nikotinin bir kısmı da akciğerlerde ilk geçiş etkisine maruz kalır. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (yaklaşık 6 ng/mL) inhalasyon bittikten sonra 15 dakika içinde ulaşılır. Sigara içimi gibi, arteryel nikotinin plazma seviyesi venöz kandakinden 2-3 kat daha fazla bulunur (8,10).

### **Tütün Ürünleri**

Tütünün sağlığa zararları 20. yüzyılın ortalarında kesinleştikten sonra arayışlar tütünün daha az zararlı ya da zararsız olabileceği düşünülen ürünlerine doğru kaymıştır. Bunlar sigara türleri (light, mild, ultra-light vb.), duman çıkaran sigaraya benzer ürünler, dumansız tütün ürünleridir. Ayrıca sigara bırakmada kullanılan nikotin yerine koyma preparatları da nikotin içeren ürünler arasında yer alırlar (10-12).

Gelinen nokta nikotin içeren bütün tütün ürünlerinin bağımlılık yaptığı, duman oluşturan, yanan her tütün ürününün CO oluşturduğu ve tütünün şeklinin değiştirilerek sunulduğu bütün formlarının öldürücü olduğunun kanıtlanmasıdır (18). Zarar azaltma çalışmalarında sigara filtrelerinin yanan tütünden gelen katranı süzme kapasiteleri ile çalışılmıştır. Filtresiz sigaralarda bir sigarada katran miktarı 25-30 mg kadardır. Bu miktar tam harmanlarda sigara başına 15 mg'a, light sigaralarda 7-15 mg'a, ultra-light sigaralarda ise 1-6 mg'a kadar düşürülmüştür.

Puro, pipo, nargile gibi geleneksel tütün ürünleri de sigara ile aynı oranda sağlık riskleri oluştururlar. Puro içenlerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı riski 2 kat, kalp damar hastalığı riski 1,5 kat, akciğer kanseri riski 2,14 kat ve üst hava yolları tümörü riski 4 kat fazladır. Puro içenlere özel olarak ağız içi, yemek bo-

rusu, yutak, gırtlak, pankreas kanserleri ve stomatit, diş problemleri gibi sorunlar daha sık olarak izlenir (15). Pipo içenlerde akciğer kanseri riski, ağız içi ve yutak-gırtlak kanserleri riski artmış olarak izlenmektedir (16).

Türkiye’de nargile kullanımı son yıllarda gençler arasında artış göstermiştir. Sigara içiminin yol açtığı tüm risklere ek olarak tekrar kullanılabilme özelliğine sahip olduğundan tüberküloz, viral enfeksiyonlar (herpes, hepatit gibi) açısından bulaştırma özelliğine de sahiptir. Ankara’daki nargile kafelerde yapılan bir çalışmada ortalama yaşları 23 olan 273 gencin %53,5’nin nargilenin bağımlılık yaptığını bilmediğini göstermiştir. Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada nargile kullananların akciğer fonksiyonlarında tütün kullanmayanlara göre %30 azalma olduğu ve nargile ile birlikte sigara kullananlarda bu oranın %40 olduğu izlenmiştir (22,23).

Yurdumuzda güney-doğu bölgesinde özellikle Kahramanmaraş ve Gaziantep çevresinde çok sayıda tiryakisi bulunan, ağızda bekletilerek kullanılan “Maraş Otu veya Ağız Otu” (Maraş Powder) denilen, “Deli Tütün” (Nicotiana Rustica Linn) adındaki nikotin düzeyi yüksek bir tütün türü ile külün karışımından elde edilen dumansız tütün kullanımı tipi mevcuttur. Karışımında kullanılan kül meşe, ceviz veya asma çubuğundan elde edilir ve deli tütün ile yarı yarıya karıştırılır. Yörede “Arap Çarşafı” denilen bir çeşit sigara kağıdı içine sarılarak kullanıma hazırlanan Maraş otu alt dudak ile dişler arasına konularak kullanılır. 10-25 dakika bekletince çenede uyuşukluk meydana getiren karışımın nikotin bağımlılığına yol açtığı ve yörede sigarayı bırakmak isteyen kişiler tarafından da kullanıldığı bilinmektedir. Kullanım miktarı kişinin bağımlılık düzeyine göre değişmektedir (17).

Maraş otu karışımı alkali özelliindedir. N. Rustica’nın nikotin içeriği de “N. Tobaccum” a göre 6-10 kez yüksektir (18). Bu şekilde yüksek miktarlarda nikotin’in yanak mukozasından absorpsiyonu ve bağımlılık mümkün olmaktadır. Çok ve Öztürk’ ün çalışmalarında nikotin’in idrarda saptanan kotin düzeyleriyle çalışılmıştır ve Maraş otu kullanan kişilerin idrarlarında sigara kullanan kişilere göre üç kat fazla kotinin saptanmıştır (19).

Diğer dumansız sigara kullanımlarında olduğu gibi Maraş otu da ağız içi ve yutak kanserlerine yol açmaktadır. Ayrıca mutajenite kriteri olarak T lenfositlerdeki sister-kromatid değişimlerini ölçen bir çalışmada Maraş otu kullananlarda değişimin aynı sigara içenlerde olduğu gibi yüksek olduğu saptanmıştır (20). Hücresel bağımsızlık sistemine etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada sigara içenlerde ve Maraş otu kullananlarda serum Adenosin Deaminaz (ADA) düzeyi aynı şekilde yüksek olarak saptanmıştır (21). Yine humoral immüniteye etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada Ig M düzeyleri, Maraş otu kullanan ve sigara içenlerde ayrı ayrı olmak üzere her ikisinde de kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (17).

Dumansız tütün kullanımı ile kanser ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. 2008 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre ağız içi, yutak, pankreas, yemek borusu ve akciğer kanseri riski yükselmektedir. İnce granüllü, işlenmiş, nemli bir tütün ürünü olan ve ağız yolu ile kullanılan İsveç snusu ile yapılan çalışmalarda sigara gibi nikotin bağımlılığı yaptığı, geri dönüşebilir ağız lezyonları oluşturduğu, mide ve baş boyun kanseri ilişkisinin şüpheli olduğu, kardiyovasküler riskleri artırdığı bildirilmiştir. Fetusta toksik etki oluşturduğu da görülmüştür (24-26).

Ülkemizdeki ilgili yasa gereği bütün tütün içeren mamullerin kullanımı sigara tüketimi ve pazarlamasındaki yasa ve sınırlamalara tabidir.

<b>Tablo 1. Fitresiz sigarada ana akım ve yan akım içeriğini oluşturan toksik bileşenler (8,16)</b>		
<b>İçerik</b>	<b>Ana akım</b>	<b>Ana ve yan akım</b>
<b>GAZ FAZİ</b>		
Karbonmonoksit (mg)	10-23	2.5 – 4.7
Karbondioksit (mg)	20-60	8-11
Formaldehid (mg)	70-100	0.1
Akrolein (mg)	60-100	8 - 15
Aseton (mg)	100-250	2 - 5
Piridin (mg)	20-40	10 – 20
3-vinilpiridin (mg)	15-30	20 – 40
Hidrojen siyanid (mg)	400-500	0.1 – 0.25
Nitrojen oksit (mg)	100-600	4 - 10
Amonyak (mg)	50-130	40 – 130
N-nitrozdimetilamin (ng)	10-40	20 – 100
N-nitrozpirolidin (ng)	6-30	6 – 30
<b>PARTİKÜL FAZİ</b>		
Partikül maddesi	15-40	1.3-1.9
Nikotin (mg)	1-2.3	2.6 – 3.3
Fenol (mg)	60-120	2 - 3
Katekol (mg)	100-280	0.6 – 0.9
Anilin (ng)	360	30
2-tolidin (ng)	160	19
2-naftilamin (ng)	1.7	30
Benzantresen (ng)	2- 7	2 – 4
Benzopiren (ng)	20-40	2.5 – 3.5
Kinolin (ng)	500-2000	8 -11
N-nitrozonornikotin (mg)	200-3000	0.5 – 3
N-nitrozodietanolamin (ng)	20-70	1.2
Nikel (ng)	20-80	13-30
Polonium-210 (pCi)	0.03-0.5	?

**KAYNAKLAR**

1. Türkiye'de Tütün, Yapı ve Kredi Bankası A.Ş. İktisadi Araştırma Yayınları, 1971, s:8.
2. Gür M. Tütüncülüğe Giriş ders Notları, 1977, sh:1.
3. Otan H, Apti R. Tütünün Sistemattikteki Yeri ve Özellikleri. T.C. Tarım Orman ve Köyş-leri Bakanlığı, Menemen, İzmir, 1989, yayın no:83, sh:10.
4. Aslan ME. 2000'li yıllarda Türkiye'de uygulanan tütün politikalarında değişim ve makro etkileri, dönem projesi. Ankara Üniversitesi, Tarım Ekonomisi Anabilim Dalı, 2009, sh: 3.
5. Aksu S. Tütün Kimya ve Teknolojisi. Tekel Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1967; 11:2.
6. Azkan N. Tütün yaprağının kimyasal bileşimi. Sigara ve Sağlık, Özyardımcı N (ed), Bursa, 2002; sh:10-7.
7. Çiçek N. Tütünde rezidü sorunları. Tekel Dergisi, Ekim-Kasım 1998; 2:44-7.
8. Demir T, İktimur HD. Sigaranın İçeriği. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hst ABD Dizisi-5, İstanbul 2005; sh:17-21.
9. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Volume 83, World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2004.
10. Hymowitz N. Tobacco. Clinical Textbook of Addictive Disorders (içinde), Frances RJ, Miller Sİ, Mack AH (eds). The Guilford Press, NewYork, 2005; sh:105-16.
11. Kay J, Tasman A (eds). Substance Abuse: Nicotine Dependence. Essentials of Psychiatry, Wiley&Sons Ltd, 2006; sh:413-77.
12. Öztuna M. Sigara Bağımlılığı ve Kadın. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 62, 2008; sh:127-42.
13. Hecht SS. Tobocco smoke carcinogens and lung cancer. J Nat Cancer Ins 1999; 91:1194-210.
14. US Department of Health and Human Services.The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Diseases.A Report of the Surgeon General.US Government Printing Office, Washington, DC.1983.
15. O'leary T, Grizeau-Clemens D. World No Tobacco Day 2006, Prevention and Control, Volume 2, Issue 1, 57-8.
16. Ibarren C, Tekawa I. Effect of cigar smoking on the risc of cardiovasculer disease, chronic obstructive pulmonary diseases and cancer in men. N Eng J Med 1999; 340:1773-80.
17. Aral M, Ekerbiçer HE, Çelik H, et al. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco "Maras Powder" use on humoral immune system parameters. Mediators of Inflammation 2006, Article ID 85019:1-4.
18. Buyukbese ME, Koksall N, Güven A, Cetinkaya A. Effects of smokeless tobacco "Maras Powder" use on respiratory functions. Tohoku J Exp Med 2004; 204:173-8.
19. Cok I, Ozturk R. Urinary cotinine levels of smokeless tobacco (Maras Powder) users. Hum Exp Toxicology 2000; 19:650-5.
20. Ozkul Y, Erenmemisoglu A, Cucer A, et al. Sister- chromatid exchange inducing effect of smokeless tobacco using on T-lymphocyte chromosomes. Mutat Res 1995; 334:209-12.
21. Köksall N, İnanç F, Kılınç M. Sigara ve dumsuz tütün (Maras Otu) kullananlarda serum adenosin deaminaz düzeyleri. Tıp Araştırmaları Dergisi 2004; 2:7-11.
22. Cigars and Pipes as Lethal as Cigarettes. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, April 19,1999.

23. Subaşı N, Bilir N, İlhan E. Nargile içenlerin nargile içme konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. *Toraks Dergisi* 2005; 6:137-43.
24. Kıter G, Uçan S, Ceylan E, Kılınç O. Water-Pipe smoking and pulmonary functions. *Respiratory Medicine* 2000; 94:891-4.
25. Boffetta P, Hect S, Gray N, et al. Smokeless Tobacco and cancer. *The Lancet Oncology* 2008; 9:822.
26. Brief History of Snus, <http://www.scribd.com>.



# TÜTÜN BAĞIMLILIĞININ BİYOFİZYOLOJİSİ

Lütfiye KANIT, Ayşegül KESER

Tütün yapraklarında 2500 civarında organik ve inorganik madde bulunur. Oysa sigara dumanında çoğunluğu toksik 4000 civarında madde vardır. Tütün yapraklarının 500 ile 900°C'de yanmasıyla bu toksik ürünler oluşmaktadır. Sigara dumanındaki hoş giden fizyolojik etkilerden ve bağımlılık oluşumundan sorumlu temel ajan nikotindir (1,2). Nikotin bağımlılığı temel olarak diğer bağımlılıklara benzemekle birlikte oldukça farklı yönleri de bulunduğu uzun yıllar çok da önemsenmemiş, hafif bir bağımlılık oluşturduğu düşünülmüştür. Oysa nikotin bağımlılığı üzerine yapılan hem epidemiyolojik hem de hayvan çalışmalarının artmasıyla nikotinin en güçlü bağımlılık yapıcı ajanlardan biri olduğu görülmüştür.

Madde bağımlılığı dediğimizde o maddenin zorunlu kullanımı ya da kullanım kontrolünün kaybından bahsederiz. Yani kişiler ya istemedikleri halde maddeyi kullanmak zorunda kalırlar ya da düşünmedikleri kadar fazla miktarlarda kullanırlar. Bağımlılık maddenin denenmesiyle başlar, sonra madde kullanım sıklığı artar ve kötüye kullanım başlar en sonunda da bağımlılık gelişir. Bağımlılık geliştikten sonra her türlü kötü etkisinin bilinmesine rağmen madde kullanımı devam eder. Bağımlılık tekrarlayan kronik bir hastalıktır, bırakmalar ve yeniden başlamalarla devam eder.

İlaç bağımlılığına genellikle iki süreç katkıda bulunur. Bunlardan ilki, bağımlı kişilerde ilacın ödüllendirici ve alımı pekiştirici etkileri olmasıdır. Bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlayan ya da kronik uygulaması vücutta ve beyinde sıklıkla biyolojik değişikliklerle sonuçlanır. Bu yüzden madde aniden kesilirse hoş gitmeyen yoksunluk sendromlarına neden olur. Böylece ikinci süreç ortaya çıkar ve bağımlı bireyler bu hoş gitmeyen etkilerden sakınmak için maddeyi kullanmak zorunda kalırlar. Yani madde hem hoş giden etkileri nedeniyle hem de yoksunlukta ortaya çıkacak kötü etkilerden sakınılması amacıyla kullanılmaya devam edilir.

Saf formda nikotinin kötüye kullanıldığına dair kanıtlar oldukça azdır. Tütün dumanının solunmasıyla oluşan bağımlılık daha yaygındır. Hayvan çalışmalarında da nikotinin diğer bağımlılık yapıcı ajanlara göre daha zayıf bir pekiştirici ajan olduğu gösterilmiştir. Tütün dumanının inhalasyonu ise çok ciddi bir bağımlılık oluşturmaktadır. Olası bir açıklama, karmaşık bilişsel becerileri olan daha yüksek sınıf hayvanlarda nikotinin güçlendirici ve pekiştirici etkilerinin daha güçlü olduğudur (3). Hem bağımlı insanlarda hem de deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ortaya çıkan sonuç, tütün bağımlılığının kullanılış biçimiyle çok bağlantılı olduğudur. Özellikle duysal uyarılarla birlikte kullanılması bağımlılığı çok güçlendirmektedir (4). Nikotinin sigara dumanıyla alınması sırasında kişilerin pek çok duysal uyarılarla birlikte nikotini alması, nikotin bağımlılığını çok farklı bir düzeye taşımakta ve çok güçlü bir bağımlılık paterni oluşturmaktadır. Bu yüzden de sigarayı bırakmada kullanılan nikotin yerine koyma tedavileri ile elde edilen başarı, istenilen düzeyde olmamaktadır (4).

Tütün dumanının nikotinin bağımlılık sürecini artırabilecek başka maddeler de içerdiği unutulmamalıdır. Örneğin tütün, monoaminooksidazı inhibe eden bileşikler içerir ve bu bileşikler monoaminlerin, özellikle nikotin tarafından salınımı artırılan dopaminin etkilerini güçlendirir (5). Diğer bir çalışmada tütünde bulunan asetaldehitin dumanın bağımlılık potansiyelini artırdığı gösterilmiştir (6). Yıllar içinde yapılan çalışmalarla güçlü tütün bağımlılık sürecinin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar birer birer ortaya çıkarılacaktır.

### **Tolerans**

Bağımlılık yapıcı ajanların en önemli özelliklerinden biri de etkilerine tolerans gelişmesidir. Bu durum alınan madde dozunun yükselmesine neden olan önemli bir etkidir. Nikotinin akut etkilerine kısa sürede tolerans gelişir. Nikotin ilk alındığında kişilerde kendini kötü hissetme, bulantı, kusma ve ishal gibi belirtiler oluşur. Bunlar ikinci sigaradan itibaren azalmaya başlarlar.

Hayvan çalışmalarında nikotin toleransı en kolay olarak spontan lokomotor aktivite deneylerinde gösterilir. Spontan lokomotor aktivite deneylerinde nikotinin etkisi hem uyarıcı hem de baskılayıcı özellikler gösterdiğinden karmaşıktır. Deneye katılan naif sıçanlarda akut nikotin spontan lokomotor aktivitede kısa sürede sonlanan bir depresyon yaratırken, tekrarlayan uygulamalarla spontan lokomotor aktivitede hafif artış izlenir (7). Bu bulguya zıt olarak, sıçanlara önceden nikotin uygulanırsa başlangıçtaki depresan etkiye hızla tolerans gelişir ve lokomotor uyarıcı etkiler daha dikkat çekici hale gelir (8). Yani nikotin spontan lokomotor aktivite üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkiler gösterir. Akut etki olan lokomotor depresyona hızla tolerans gelişir ve ardından lokomotor uyarıcı etkiler ortaya çıkmaya başlar. Nikotin tarafından oluşturulan lokomotor depresyon ya da stimülasyon nikotinin dozuna ve nikotin verilmesiyle deneyin yapılması arasındaki zamana bağlıdır. Testten kısa süre önce verilen büyük dozda nikotin lokomotor aktiviteyi deprese ederken, kayıttan uzun süre önce başlayan kronik ve düşük doz nikotin uygulamaları ise spontan lokomotor aktiviteyi uyandır (7,9,10).

Sistemik nikotin uygulamasının yarattığı lokomotor uyarıcı etkilerin mezolimbik dopaminerjik sistemin aktivasyonuna bağlı olduğuna dair çok sayıda kanıt mevcuttur. Sistemik enjeksiyonla nikotin verildiğinde, ventral tegmental alanı etkiler ve nukleus akkumbenste ekstrasellüler dopamin konsantrasyonlarını yükseltir (11). Ventral tegmental alana nikotin infüzyonu lokomotor aktivasyon yaratırken (8), çıkan mezolimbik dopaminerjik yolağın lezyonu sistemik nikotin verilmesiyle oluşan lokomotor uyarılmayı azaltır (12).

“Nikotinin bağımlılık yapıcı etkilerine aracılık eden nöral yollar” adlı bölümde detaylı olarak tekrar açıklanacağı gibi akkumbens çekirdeğinin (core) ya da buraya giden dopaminerjik yolların lezyonlarında ilaçlara yanıt olarak gelişen lokomotor uyarıcı etkiler azalır. Akkumbens çekirdeğindeki dopamin salımındaki artışın nikotinin lokomotor uyarıcı etkilerine aracılık ettiği Balfour tarafından gösterilmiştir (4). Bu yüzden dopaminerjik sistemdeki aktivite artışının davranışsal bir göstergesi olarak spontan lokomotor aktivitedeki artış sıklıkla hayvan deneylerinde kullanılmaktadır. Üstelik spontan lokomotor aktivite deneyleri nikotinin etkin dozunun saptanmasında kullanılabilecek çok kolay bir yöntem olarak da sunulmaktadır (10).

Lokomotor aktivitede cinsiyet farklarına bakılırsa, dişilerin daha aktif olduğu görülür. Kanıt ve arkadaşlarının detaylı olarak yaptığı bir çalışmada dişilerde akut baskılayıcı etkilerin de daha fazla olduğu gösterilmiştir (13). Yine aynı çalışmada ovariektomize dişilerde nikotin enjeksiyonu ve hormon yerine koyma tedavilerinin birlikte etkilerine bakıldığında, gonadektominin dişilerdeki lokomotor uyarıcı etkiyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşürdüğü ve östrojen yerine koyma tedavisi ile bunun geri döndürüldüğü gösterilmiştir. Yani dişi cinsiyet hormonları özellikle de östrojenlerin, nikotinin yarattığı lokomotor uyarıcı etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Olasılıkla bu etkiler de seks hormonlarının mezolimbik dopaminerjik yolaktaki etkilerinden kaynaklanmaktadır.

### **Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri**

Sigara dumanıyla inhale edilen nikotin hızla beyne ulaşır ve nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) bağlanarak merkezi etkilerini oluşturur. nAChR, 290 kDa ağırlığında 5 protein alt ünitesinden oluşan heteropentamerik bir glikoprotein olup, ligandla kontrol edilen iyon kanalıdır. Nikotin, bu ligand kapılı iyon kanallarına bağlanarak integral katyon kanalının açılmasına neden olur (14). nAChR'nin katyonların ( Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> ) içinden geçtiği bir santral kanal çevresinde organize olmuş pentamerik silindirik bir yapısı vardır (15).

Memeli nöronlarında eksprese edilen nAChR, en az dokuz  $\alpha$  ( $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ) ve üç  $\beta$  ( $\beta 2$ - $\beta 4$ ) nAChR alt birimi ile heterojendir (16). Alt birimlerin tek tip ( $\alpha 7$ ) ya da farklı ( $\alpha 4\beta 2$ ) olmasıyla nAChR'inde çeşitlilik görülmektedir. Böylece farmakolojik ve biyofiziksel özellikleri farklı nAChRleri ortaya çıkmaktadır. Bazı nAChR'lerinin aktifleşmeye dirençli, desensitize (duyarsızlaşma) hale gelmesi nedeniyle nikoti-

nin beyinde uzun süreli etkileri oluşur. Agonisti bağlayan bölgedeki değişiklikler agonistin ilgisini ve kuvvetini etkilemektedir. Örneğin nikotinin  $\alpha 4\beta 2$  nAChR'ne olan affinitesi,  $\beta 2$  alt ünitesi olmayan nAChR'ne göre daha yüksektir (2).  $\alpha 3\beta 2$  nAChR ise göreceli olarak nikotine duyarlı değildir. nAChR'lerinin farmakolojik karakterlerini  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üniteleri birlikte belirlemektedir (17).

Özetle, nAChR'nün çok sayıda alt tipi, reseptörün alt ünite kompozisyonuna bağlı olarak nikotini farklı affinitelerle bağlar. Nikotinin lokal konsantrasyonuna ve verilisinin sıklık paternine göre nikotinin reseptöre bağlanması, reseptörde aktivasyon yada desensitizasyon ile sonuçlanabilir. Nikotin etkilerindeki karmaşayı yaratan diğer bir durum da yukarıda anlatılmış olan nAChR reseptör alt tiplerinin çokluğu ve beyindeki dağılımlarının farklılığıdır. Nikotinin ödül sistemi üzerindeki etkisi, dolayısıyla bağımlılık yapıcı özelliklerinden de nAChR aktivasyonu sorumludur.

Nikotinin psikoaktif etkileri  $\alpha 4\beta 2$  nAChR'lerinin beyinde yaygın olarak bulunmasına bağlıdır. Kemirgenlerde kronik nikotin uygulaması beyinde  $\alpha 4\beta 2$  nAChR sayısında upregulasyona neden olmaktadır. Oysa alışılmış olan durum, bir ligand ortamda fazla bulunduğu reseptörlerin downregule olmasıdır. Nikotin uygulaması erkek sıçanlarda reseptörleri upregule ederken dişi sıçanlarda böyle bir etki gözlenmemiştir (18); bu da nikotin etkilerinde cinsiyet farkları olduğunun kanıtlarındandır. Postmortem insan beyni çalışmalarında da sigara içenlerde bu upregulasyon gözlenmiştir. Nikotin, immatür nAChR'lerinin  $\beta 2$  alt ünitesine bağlandığında reseptör maturasyonunu hızlandırmakta ve upregulasyon oluşturmaktadır.  $\alpha 7$  nAChR'lerinin glutamaterjik uyarıların düzenlenmesi ve sinaptik etkinliği açısından nikotinin pekiştirici etkilerinden sorumlu olduğu bilinmektedir (2).

### **Nikotinin Etkilerine Aracılık Eden Nöral Yolaklar**

Bağımlılık oluşturan ilaçların çoğunun nukleus akkumbens'e projekte olan mezolimbik nöronlardan dopamin salımına yol açtığı mikrodializ çalışmalarıyla gösterilmiştir (19). Beyindeki temel dopaminerjik nöronların bulunduğu alanlara elektrotlar yerleştirildiğinde kendi kendini uyarma (intracranial self-stimulation) deneyleri olumlu sonuçlar vermiştir. Yani elektrotlar bu alanlarda bulunduğu hayvanlar kendi kendilerini uyarılmayı kolaylıkla öğrenmişlerdir. Üstelik kokain, amfetamin ve nikotin ile önceden karşılaşmış hayvanlarda bu deneylerde daha küçük uyarılma bile deneylerin başarılmasına ve mezolimbik dopaminerjik nöronlardan nukleus akkumbens'e dopamin salımında artış oluşmasına yeterli olmuştur. Bu gözlemler mezolimbik dopaminerjik sistemin beyin ödül sistemine katkıda bulunduğu teorisini güçlendirmektedir (20).

Nukleus Akkumbens, 2 temel alt bölümün birleşmesinden oluşmuş karmaşık bir yapıdır. Merkezde bir çekirdek (core) ve onu çevreleyen mediyal ve ventral parçalardan oluşan bir kabuktan (shell) oluşur. N. Akkumbens kabuğunun daha çok limbik sistemin bir parçası, çekirdeğin ise dorsal striatuma daha yakın olduğu

ve motor işlevin kontrolüyle ilgili olduğu düşünülür. Rodd-Henricks ve arkadaşları kokaini mikroenjeksiyonla doğrudan N. Akkumbens kabuğuna verdiklerinde sıçanların kendi kendine ilaç alma deneylerini başardıklarını ancak, çekirdeğe verdiklerinde deneylerin başarılmadığını göstermişlerdir (21). Ayrıca çekirdeğe giden dopaminerjik nöronların lezyonu ilaçlara yanıt olarak gelişen lokomotor uyarıcı etkiyi azaltır. N. Akkumbens'in kabuk bölümünde dopamin salımının artması, psikostimülan ilaçların ödüllendirici ya da güçlendirici etkilerine aracılık ederken, çekirdekdeki dopamin salımındaki artış lokomotor uyarıcı etkilerine aracılık eder (4).

Nikotinin akut intravenöz enjeksiyonu N. Akkumbens kabuğunda dopamin seviyelerinde bir artışa neden olurken, aynı etki çekirdekte ya çok az olarak görülür ya da hiç görülmez (22). Benzer etki nikotinin subkutan verilmesiyle de gösterilmiştir. Kronik nikotin enjeksiyonlarından sonra ise N. Akkumbens'te görülen dopamin yanıtında daha fazla bir artış görülmektedir ve bunun çekirdekdeki dopamin miktarlarındaki artışa bağlı olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu durumun özellikle madde alımı sırasındaki davranışsal bileşenlerden kaynaklandığı fikri ortaya atılmıştır (23). Nikotine verilen yanıtta bu duyarılılaşmanın öğrenilmiş bir durum olarak ortaya çıkmakta ve bağımlılığı daha da güçlendirmektedir.

N. Akkumbens'te nikotin uygulamasına karşı oluşan dopamin salımı yanıtı, ventral tegmental alanla (VTA) karmaşık bir dizi ilişki sonunda ortaya çıkmaktadır. Nikotinin ilk etkisine dopamin nöronlarında yerleşmiş olan  $\alpha_4\beta_2$  nAChR alt tipi aracılık etmektedir. Bu reseptörler nöronların ilk depolarizasyonuna aracılık eder. Bu yanıt GABA aracılı hızlı bir inhibisyon izler. N. Akkumbens'in kabuğu gibi yapılardan projekte olan ya da VTA'nın içinde yerleşmiş olan GABA salgılayan nöronlar bu inhibisyondan sorumludur. Bu inhibitör etki, GABA terminallerinde presinaptik olarak yerleşmiş olan  $\alpha_4\beta_2$  nAChR'lerinin GABA salımını artırmasıyla oluşur. Nikotin uygulaması ile bu reseptörler kısa sürede desensitize olurlar. Bu noktada  $\alpha_7$  reseptörlerin devreye girdiği düşünülür. Bu reseptörler glutamat terminallerinde yerleşmişlerdir ve hala aktiftirler çünkü desensitize olmadan önce daha yüksek konsantrasyonda nikotine maruz kalmaları gerekir. Reseptörün uyarılmasının devamı glutamat salımını artırır ve bu nöronun uyarılmasını sağlar ve N. Akkumbens'te uzamış dopamin salımı ile sonuçlanır (24). N. Akkumbens'in kabuğunda ve çekirdeğinde nikotinle uyarılmış dopamin salımındaki artış VTA'da NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu yansıtır (25).

Dopamin yanıtındaki bölgeye özel bu duyarılılaşmayı açıklayan en iyi teori nikotin verilmesine eşlik eden çevresel uyarıların şartlı nörobiyolojik yanıtları yansıttığıdır. VTA ve N. Akkumbens'in kabuğu ventral prefrontal korteksten glutamaterjik projeksiyonları almasına rağmen N. Akkumbens'in çekirdeği dorsal prefrontal korteks tarafından innerve edilir. N. Akkumbens ayrıca hipokampus tarafından da innerve edilir. Dorsal hipokampustaki NMDA reseptörlerinin uyarıl-

ması çekirdekte dopamin salımını artırırken ventral hipokampustaki NMDA reseptörlerinin uyarılması kabukta dopamin miktarını artırır (26). Kötüye kullanılan maddeler farmakolojik etkilerini bu yollarda gösterirler ve dopamin salımında artışı uyarma kapasiteleri fizyolojik sınırları aşan ölçülerde büyük ve uzamıştır. Bu durumun kompulsif madde özlemi gelişimiyle sonuçlandığı düşünülmektedir (19).

N. Akkumbens'in çekirdek kısmındaki duyarılılaşmış dopamin salımındaki artışın NMDA reseptör antagonistleri ile önlenmesiyle, lokomotor aktivitedeki artışın etkilenmediği gösterilmiştir. Başka bir deyişle, NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi lokomotor aktivitedeki artışı baskılamamıştır. Bu durum glutamaterjik yanıtın daha çok bağımlılıkla ilgili olduğunu düşündürmektedir (27).

Nikotin dorsal striatuma projekte olan dopaminerjik nöronları da uyarır. Özellikle ödül beklentisi olduğunda, ödüllendirici uyarana verilen yanıtta bu projeksiyonların önemli olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden nikotin bağımlılığına katkısı bulunduğu düşünülmektedir (28).

Hem insanda hem de deney hayvanlarında nikotin hipokampusta serotonin (5-HT) salımını azaltır, ayrıca kronik nikotin kullanımı bu bölgede nöroadaptif değişiklikleri tetikler. Diğer yandan, nikotin yoksunluğunda hipokampusta 5-HT salımının arttığı da gösterilmiştir (29). Sigara içenlerde hipokampusta özellikle 5-HT<sub>1A</sub> reseptör yoğunluğunun artış olduğu ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptör antagonisti uygulamalarının yoksunluğun ödül sistemindeki belirtilerini düzelttiği gösterilmiş, ancak yoksunluğun somatik belirtileri üzerinde bir etkisi olmadığı da görülmüştür (30).

Metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR) nikotinin hem güçlendirici etkilerinden sorumlu olduğu hem de yoksunlukta görülen hoşnutsuzluk durumuna aracılık ettiği düşünülmektedir. mGluR2 antagonistinin sistemik uygulaması kronik nikotin verilen sıçanlarda beyin ödül işlevini azaltırken, serum fizyolojik verilen sıçanlarda aynı etki görülmez. mGluR5 antagonistinin verilmesi nikotin kendi kendine uygulamasını azaltırken, beyin ödül sistemi üzerinde nikotin yoksunluğunun etkilerini artırır. Ayrıca bu bileşik serum fizyolojik alan kontrol grubunda da beyin ödül işlevini azaltır. mGluR5 antagonistine verilen bu yanıt mGluR2-3 antagonistinin verilmesiyle ortadan kaldırılır. mGluR2-3 reseptörlerinin glutamaterjik terminallerde yerleşmiş inhibitör presinaptik otoreseptörler olduğu düşünüldükçe mGluR5 reseptörünün post sinaptik yanıtı yönlendiren reseptörler olduğu düşünülür (31). Akut nikotin glutamaterjik terminallerden glutamat salımını artırır. Bu yanıt nikotinin ödüllendirici pekiştirici etkilerinden sorumludur ve yanıtı oluşturan olasılıkla NMDA reseptörleridir. Aynı postsinaptik membranda bulunan mGluR5 reseptörleri de bu süreci destekleyici yönde katkıda bulunurlar. Kronik nikotin verildiğinde presinaptik mGluR2-3 reseptörlerinin inhibitör etkisi güçlenir ve glutamat salımı azalır. Bu durumun olduğu bağımlı deneklerde sadece nikotin varlığında normal miktarlarda glutamat salınabilir. Nikotin yoksunlu-

ğunda dopaminerjik nöronlara glutamaterjik iletinin azalmasıyla N. Akkumbens-te dopamin salımında bir azalma görülür (31). Dopamin miktarındaki bu azalma nikotine karşı aşırı bir istek oluşması ve yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasından sorumludur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar endokannabinoid sisteminin de ilaç alımına eşlik eden şartlı uyarıların ve madde kötüye kullanım yanıtlarının oluşmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. (32). Endokannabinoidlerin işlevlerine aracılık eden reseptörler beyinde CB1, periferde ise CB2 reseptörleridir. Hem kendi kendine uygulama hem de yer tercihi deneylerinde CB1 reseptör antagonistlerinin verilmesi ilaç bağımlılık özelliklerini azaltır. Nikotin verilmesi sırasında şartlı uyarının varlığında CB1 reseptör antagonistlerinin verilmesi nikotin arama davranışını azaltır ve kendi kendine uygulama deneylerinin başarısını azaltır (33). Bu sonuçlardan CB1 antagonistlerinin hem nikotinin hem de nikotin alımına eşlik eden ipuçlarının güçlendirici etkilerini bozduğu iddiası ortaya çıkmakta ve bu maddelerin yoksunluk tedavisinde kullanılmasını gündeme getirmektedir.

N. Akkumbens ve VTA'ya projekte olan nöronların bir çoğunda CB1 reseptör ekspresyonu vardır. Bu reseptörler, VTA'da dopamin salgılayan nöronları inerve eden GABA terminallerinde ve ayrıca N. Akkumbens'ten VTA'ya uzanan ve GABA salgılayan nöronları uyarıcı glutamaterjik liflerde yerleşmiştir. Böylece bu reseptörlerin uyarılması, mezolimbik dopaminerjik nöronların aktive olmasına neden olarak N.Akkumbens-te dopamin salımında bir artışa yol açar. Çok yeni bir çalışmada, CB1 antagonistinin (rimonabant) çift taraflı mikroenjeksiyonla N. Akkumbensin kabuğuna, bazolateral amigdalyaya ya da prelimbik kortekse verilmesinin ipucu ile eşleşmiş nikotin arama davranışını azalttığı gösterilmiştir (34). Bu veri CB1 reseptörlerinin nikotin bağımlılığında sadece VTA üzerinden değil yaygın olarak limbik alanlar üzerinden etkin olduğunu göstermesi açısından da önemlidir.

### **Nitrik Oksit (No) ve Nikotin İlişkileri**

NO merkez sinir sisteminde gaz formunda, biyolojik haberci bir moleküldür. NO, Ca-kalmodulin bağımlı bir enzim olan NO sentaz (NOS) enzimiyle L-arjininden oluşturulur. Hücre içine  $Ca^{2+}$  girişi NOS aktivasyonuna yol açar, dolayısıyla hücre içine  $Ca^{2+}$  girişini artıran her reseptör aktivasyonu ile ilişkilendirilebilir. Pöğün ve Kuhar 1994 yılında glutamat reseptörleriyle NO ilişkisini araştırdıkları bir çalışmanın sonunda NO'nun glutamat nörotoksitesine ve uzun süreli potansiyasyonu artırıcı etkilerine aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir. Daha önce söz edildiği gibi nAChR'ler aracılığı ile glutamat ilişkisi bilindiğine göre, nikotinin de bu mekanizmalar aracılığı ile NO ile ilişkisi olması kaçınılmazdır. nAChR aktive olduğunda  $Na^+$  hücre içine geçmekte ve aynı zamanda bir miktar  $Ca^{2+}$  geçişi de olmaktadır (35). Bu yüzden nikotin hem doğrudan nAChR üzerinden hem de diğer nörotansmitterlerin salımında oluşturduğu değişikliklerle NO ile ilişki içindedir.

Nikotinin NO ile ilişkisi periferde özellikle damar sistemi üzerinde pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Nikotinin beyin damarları üzerindeki gevşetici etkisinin de NO aracılı olduğu bildirilmektedir (36). Beyin kan akımında nikotin ile oluşan artışın nAChR'lerinin bloke edilmesi ile ortadan kaldırıldığı da yine aynı yıllarda gösterilmiştir (37).

Nikotin, nörokimyasal ve davranışsal etkilerini; asetilkolin, dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat ve GABA'yı transmitter olarak kullanan nöronlarda bulunan nAChR'deki katyonik akışı düzenleyerek göstermektedir (38).

Nikotinin bilişsel işlevlere etkisi bölümünde detaylı açıklanacak olan, yaptığımız davranışsal bir çalışmada, nikotinin yer öğrenme deneylerinde dışı strateji tercihlerini değiştirdiğini göstermiştik (39). Bu deneyin devamı olarak yapılan ve sıçan beyinde nitrit/nitrat seviyelerinin incelendiği bir çalışmada, erkek tipi strateji tercihi ile kortikal nitrit/nitrat seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca aktif sakinme öğrenmesinde nikotin ile oluşan iyileşmenin NOS inhibisyonu ile ortadan kalktığı da gösterilmiştir (40).

Pöğün ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir çalışmada nikotinin NO metabolitlerine olan etkileri ve bunun NOS ve glutamaterjik (NMDA reseptörleri) sistemle olan ilişkileri araştırılmıştır (41). Akut nikotinin NO metabolitlerini oluşturma zamanı incelenmiş, nikotin enjeksiyonundan 10, 30, 60 ve 120 dakika sonra dekapite edilen sıçan beyinlerinin korteks, hipokampus striatum ve serebellum bölgelerinde nitrit/nitrat tayini yapılmıştır. NO metabolitlerinin miktarı bölgeye ve cinsiyete bağlı olarak değişmekle birlikte 30 dakikadan itibaren kontrol gruplarına göre anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Kronik nikotin uygulamasından sonra yapılan benzer bir çalışmada da NO metabolitlerinde bir artış olduğu ve bunun NOS inhibitörlerinin önceden verilmesiyle önlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada bir grup hayvana NMDA reseptör antagonisti MK-801 verilip NMDA tipi glutamat reseptörleri bloke edilerek nikotin etkileri araştırılmış, korteks ve hipokampus bölgelerinde NO metabolitlerindeki nikotininle oluşan artışın MK-801 ile ortadan kaldırıldığı, dolayısıyla bu bölgelerde nikotinin NO sistemindeki etkisinin NMDA reseptörleri aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. Striatumda ise MK-801 ile birlikte nikotin alan sıçanlarda NO metabolitlerinde ciddi bir artış gözlenmiştir. Bu da korpus striatumda nikotinin NO metabolitleri üzerindeki etkisinin NMDA reseptörlerinden bağımsız olduğunu göstermiştir (41).

Ayrıca nikotinin sıçan beyinde NOS ekspresyonunu (42) artırdığı gösterilmiştir. Böylece nikotinin NO sentezinin düzenlenmesinde kesinlikle rol oynadığı kanıtlanmıştır.

### **Nikotinin Bilişsel İşlevlere Etkileri**

Nikotinin merkez sinir sistemindeki uyarıcı etkileri ile dikkat, konsantrasyon ve bilişsel işlevleri geliştirdiği bilinmektedir (43). Genelde düşük doz nikotin öğrenmeyi iyileştirirken yüksek doz nikotin ya etkisizdir ya da öğrenmeyi bozar. 0,5



mg ya da daha altındaki nikotin dozlarının deney hayvanlarında pasif ve aktif sakınma öğrenmelerinde iyileşmeye neden olurken 0,8 mg ve üstündeki dozlarda nikotinin performansı bozduğu gösterilmiştir (44).

Yılmaz ve arkadaşlarının dişi ve erkek sıçanda aktif sakınma öğrenmesi üzerine nikotinin etkilerini araştırdığı çalışmalarında nikotinin aktif sakınma öğrenmesinin edinim fazında doz bağımlı bir şekilde öğrenmeyi iyileştirdiği gösterilmiştir (45). Bu çalışmada kullanılan tüm nikotin dozları (0,2-0,4-0,6 mg/kg) erkek sıçanda performansı artırırken, dişilerde düşük dozlar performansta bir iyileşmeye, yüksek dozlar ise (0,6mg/kg) bozulmaya neden olmuştur. Bu edinim dönemini takiben nikotin uygulamasını kesip 4 hafta boyunca haftada bir kez hatırlama periyodları araştırılmıştır. Nikotinin kesilmesinden itibaren ilk 2-3 hafta içinde erkeklerde oluşan performans iyileşmesi azalarak serum fizyolojik alan sıçanların seviyesine gelmiştir. Dişilerdeki 0,6 mg nikotinle oluşan performans bozulması 2 hafta sürmüştür, daha sonra ortadan kalkmış ve bu gruptaki dişiler de diğer gruplardakilerle benzer performansa ulaşmışlardır. Özetle; nikotin alımı kesildikten 2-3 hafta sonra nikotinle oluşan öğrenmedeki iyileşme ya da bozulma ortadan kalkmaktadır (45).

Hayvan deneylerinde nikotinin, dikkat ve işletim belleği gerektiren görevlerdeki başarıyı geliştirdiği gösterilmiştir. Nikotinin belleği kuvvetlendirici etkileri  $\alpha 4\beta 2$  reseptörlerine yüksek ilgisinden dolayı ortaya çıkmaktadır.  $\beta 2$  reseptörü olmayan farelerde pasif sakınma düzeneğinde nikotinin etkileri görülmemektedir (46).

Özellikle dikkat ve konsantrasyonla ilgili bilişsel işlevi test eden insan çalışmalarında sigara içimi ile cinsiyet farkı gösteren bir iyileşme dikkati çekmektedir. Bu deneyler daha sonraki yıllarda tekrar incelendiğinde aslında nikotinin bilişsel fonksiyonu iyileştirmekten çok kullanılan stratejiyi değiştirdiği gözlenmiştir (39,47).

Spasyal ve verbal testlerden oluşan bir çalışma, sigara içen erkeklerde verbal testlerde bir iyileşme olduğunu göstermiştir (47). Kadınlarda ise sigara içimi ile performansta doğrudan bir değişim bulunmamakla birlikte, sigara içen kadınlarda testi yanıtlama oranında bir değişiklik olduğu gözlenmiştir. Söz konusu deney düzeneğinde karar verilemediği durumlarda denekler bazı soruları yanıtlamadan geçebilmektedirler. Bu yanıt vermeme oranının sigara içmeyen kadınlar grubunda en yüksek olduğu görülmüştür. Sigara içen kadınlarda ise neredeyse tüm sorular yanıtlanmaktadır. Yani sigara içimi kadınlarda test sırasında bir strateji değişikliğine yol açmış, daha düşünerek yapılan tercihler yerini erkeklerdeki gibi kendinden daha emin ve atılgan bir stratejiye bırakmıştır (47).

Kanıt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada su tankında yer öğrenme deneylerinde strateji tercihi araştırılmıştır (39). Su tankı hayvanlarda, özellikle kemirgenlerde spasyal yer öğrenme deneylerinde yaygın olarak kullanılan bir düzendir. Bu düzende hayvanların farklı stratejiler kullanarak yer öğrenmelerini

sağlamak da mümkündür. Yapılan çalışmada sıçanlara hem görsel hem de spasyal ipuçlarını kullanarak platformun yerini bulmak öğretilmiştir. 12 günlük öğrenme periyodunun sonunda hayvanların hangi stratejiyi kullanmayı tercih ettikleri araştırılmıştır. 12 günlük edinim döneminde nikotin uygulaması ve cinsiyet farkı olmadan tüm hayvanların platformun yerini en kısa sürede buldukları görülmüştür. 13. günde ise platform farklı bir yere görünür olarak yerleştirilerek sıçanların spasyal strateji veya görsel ipuçlarının değerlendirilmesi arasındaki tercihleri araştırılmıştır. Bu deney sonunda kontrol dişi ve erkekler arasında çok ciddi bir strateji tercihi olduğu ortaya çıkmıştır. Deneye alınan tüm kontrol grubu dişi sıçanlar görünür platformu tercih ederken, erkeklerin %80'den fazlası spasyal ipuçlarını kullanmayı tercih ederek platformu eski yerinde aramıştır. Nikotin alan dişilerin ise erkekler gibi spasyal ipuçlarını kullanmayı tercih ettikleri saptanmıştır. Yani nikotin, dişilerde kullanılan görsel ipucu tercihinin erkeklerdeki gibi spasyal tercihe çevirmiştir (39).

Aynı grup tarafından yapılan tepki öğrenmesi ve görsel ipucu tercihinin nikotin ve nitrik oksit etkisiyle araştıran bir çalışmada su tankında yer öğrenmede diğer çalışmadaki spasyal ipucu yerine tepki öğrenmesi konmuştur (48). Tepki öğrenmesi, deney hayvanının bir şeyin yerini bulurken kendini merkez almasına dayanır. Örneğin, deney hayvanı sağ tarafında 45 derece açıyla yerleşmiş bir platformun yerini platform görünmese de bulmayı öğrenebilir. Fakat bu öğrenme tipinde lateralizasyon da çok önemli olduğundan çalışma grupları sağ ve sol olarak planlanmıştır. Naif hayvanlara tercih sunulduğunda hayvanlar tepki öğrenmesini görsel ipucuna tercih etmişlerdir. NO oluşumunun L-nitroarjinin (L-NA) ile engellendiği grupta öğrenmede bir bozulma görülmüş, nikotinin ise anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Strateji tercihlerine bakıldığında L-NA'nın her 2 cinsiyette de normalde de var olan sağa dönme paternini istatistiksel anlamlı artırdığını nikotinin ise benzer etkiyi sadece erkeklerde gösterdiği, dişilerde ise normalde bulunan sağa dönüş eğilimini ortadan kaldırdığını göstermiştir. Yani nikotin bu deneyde de cinsiyet farkı gösteren bir etki oluşturmuş, sadece erkeklerde sağa dönme paternini artırmıştır (48).

### **Nikotin, HPA Aksı, Anksiyete ve Stres**

Nikotinin moral yükseltici, anksiyeteyi azaltıcı, halsizliği azaltıcı, kas gevşetici, uyanıklığı artırıcı etkileri merkezi sinir sistemindeki nAChR'leri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (16). Postgangliyonik sempatik nöronlarla adrenal medulla hücrelerinin benzerliği nedeniyle nikotinin, adrenal katekolaminlerin salınımını uyandırıcı etkisi bulunmaktadır. Akut nikotin, periferik kan basıncının ve kalp hızının artmasına ayrıca vazokonstriksiyona neden olmaktadır (49). Nikotinin semptomatik etkileriyle stres yanıtını artırması beklenirken sigara içenler genellikle sigaranın stresi azalttığını ifade etmektedirler. Nikotinin uyanıklık ile azalmış stresi birlikte oluşturması Nesbitt paradoksu olarak adlandırılmaktadır (50,51).

Nikotin, mezokortikolimbik sistemden dopamin salımını uyararak ödül etkilerini sağlamaktadır (52). Mezokortikolimbik sistemdeki dopamin nöronlarındaki nAChR'lerinin nikotinle duyarısızlaştırılması antidepresan benzeri etkiler oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda nikotin ile depresyon arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalara göre şu sonuçlar bildirilmiştir (53): (1) Sigara içicileri depresif bulgular göstermektedir. (2) Depresyona girmiş olan kişilerde daha sık sigara içiciliği ile karşılaşmaktadır. (3) Depresyon öyküsü olan sigara içicileri sigarayı bırakmada çok daha fazla zorlukla karşılaşmaktadır. (4) Sigarayı bırakma programlarından sonra genellikle bu kişilerde depresyon görülmektedir (54,55).

Gece yoksunluğundan sonra, ikinci sigara içildiğinde plazma beta-endorfin düzeylerinde ve beşinci sigara içildiğinde de serum kortizol düzeylerinde yükselme olmaktadır (56). Böylece beta-endorfin düzeylerindeki artmanın kortizole göre çok daha önce tetiklendiği gösterilmiştir. Ayrıca sigara içicisi olan kadınlarda erkeklerle ve içici olmayan kadınlara göre gece yoksunluğundan sonra daha fazla uyku hali olduğu bildirilmektedir (56).

Orta dereceli stres karşısında endişe, hoşnutsuzluk ve saldırganlığın anlamlı olarak arttığı ve nikotinin kadınlarda strese karşı yatıştırıcı etkisi olduğu halde erkeklerde stres yanıtını artırıcı etkisi olduğu gösterilmiş olmakla beraber (57) aynı etkinin ortaya çıkmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (58).

Zorlu yüzme testi ile stresin yaratılıp sonuçlarının değerlendirildiği deneysel bir çalışmada akut stres ve nikotin bağlantısı araştırılmıştır (59). Zorlu yüzme testi hem kendisi akut bir stres modeli olup hem de strese karşı oluşan depresif belirtilerin değerlendirildiği bir testtir. Deney hayvanları cam bir silindir içinde yüzme zorlanırlar, ilk gün 15, ikinci gün ise 5 dakika olarak yapılan bu deneyde hayvanın donma, çabalama, dalma ve yüzme gibi davranışları kaydedilir. Bu parametrelerden donma davranışı hayvanın depresif ruh halini gösterdiği, çabalama, dalma ve yüzme gibi parametrelerin ise depresyon karşıtı durumlar olduğu varsayılır. Normal bir sıçan ilk gün bu ortamdan kaçmaya çabalar, deneyin sonuna doğru ortamdan kaçamayacağını kabullenip donma davranışı göstermeye başlar. İkinci gün aynı deney ortamına alındığında daha fazla donma davranışı gözlenir. Bu özellikleri ile bu test literatürde yoğun olarak antidepresanların etkinliğinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. Bu düzenekte 14 günlük nikotin ve fluoksetin (SSRI-seçici seratonin reseptör inhibitörleri) uygulamasından sonra akut strese yanıt araştırıldığında, erkek sıçanların, dişilere oranla akut stresten daha fazla etkilendiği ve çaresizlik davranışının fluoksetin ile önlendiği halde nikotinin böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Başka bir deyişle nikotin uygulaması, akut strese bağlı yanıtlarda bir azalmaya veya fluoksetine benzer bir antidepresif etkiye neden olmamaktadır (59).

Aynı konuyla ilgili devam çalışmasında kronik strese verilen yanıtın nikotinden etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır. Sıçanlara 16 gün nikotin verildikten son-

ra her gün nikotinle birlikte 1 saat süreyle hareketsiz bırakma stresi uygulanmış, 14 günlük kronik stresten sonra ise sıçanlar yine zorlu yüzme testine tabi tutulmuşlardır. Nikotinin, kronik strese maruz kalmış sıçanlarda her iki cinste de donma davranışını etkileyerek antidepresan benzeri etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Yani akut stres karşısında antidepresan benzeri etki oluşturmayan nikotin, kronik stres karşısında ise antidepresan benzeri etkiler oluşturmaktadır (60).

Sonuç olarak; nikotin tek başına zayıf bir bağımlılık yapıcı ajan olmasına rağmen sigara dumanıyla alındığında, güçlü duysal pekiştirici özellikleri ile birlikte çok ciddi bir bağımlılığa neden olmaktadır. Nikotin bağımlılığında duysal ipuçları Nukleus Akkumbens çekirdeğinde dopamin salımında artış yaparak güçlü pekiştirici etkiler gösterirler. Bu yüzden sigara içimi bırakıldığında çok ciddi fiziksel yoksunluk belirtileri olmamasına rağmen sigaraya duyulan özlem çok fazla olmakta ve yeniden başlama çok sık karşımıza çıkmaktadır.

Nikotinic asetilkolin reseptörlerinin aynı zamanda presinaptik yerleşimli olabilmesi de nikotinin diğer nörotransmitter sistemlerini de kolayca etkilemesini sağlamakta ve bağımlılık yapıcı etkilerini kolaylaştırmaktadır. Nikotin temelde glutamaterjik sistem, 5-HT, endokannabinoidler ve NO ile etkileşerek merkez sinir sistemindeki etkilerini oluşturur.

Nikotinic reseptörlerin ve glutamaterjik sistemin öğrenme ve hafıza üzerindeki rolleri düşünüldüğünde nikotinin öğrenme ve bellek ile etkileşiminin ne kadar doğal olduğu anlaşılır. Nikotinin bilişsel performans üzerindeki etkileri üzerine yapılan yayınlarda çok değişik sonuçların olması, nikotin etkilerinin her zaman doza, veriliş şekline ve zamana bağlı olarak değişmesi ile açıklanabilir. Dikkat artırıcı etkileri kesinleşmiş gibi görünmekle birlikte, öğrenmede ve diğer bilişsel performanslarda neden olduğu iyileşme hala tartışılmaktadır. Bu etki, performanstaki iyileşmeden çok problem çözümünde seçilen stratejilerin değiştirilmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Nikotinin, iştah azaltıcı ve metabolizma artırıcı etkileri ile kilo alımını azalttığı bilinmektedir. Fakat bu bölümde bu etkilere detaylı olarak yer verilmemiştir. Nikotinin metabolizmasından, bağımlılık yapıcı etkilerinden, stres ve öğrenme ile ilişkilerine kadar pek çok alanda ciddi cinsiyet farkları görülmektedir (61). Bu yüzden sigara bırakma tedavilerinde cinsiyet farkları mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Sigara bırakma tedavilerinde nikotin replasmanının yeterli olmaması sigara dumanıyla alınan nikotinin zengin duysal ipuçlarını taklit edememesinden kaynaklanmaktadır. Sadece beyinde nikotinle artan dopamin salımına odaklanmış tedavilerdeki başarı düşük olmaktadır. Bu yüzden ideal tedavilerde nikotin alımına eşlik eden duysal ipuçlarına karşı oluşan merkezi yanıtlara, iştah ve kilo ile ilgili etkilerine, stres ve bilişsel performans üzerindeki iyileştirici etkilerine de yoğunlaşmak, gereken hastalara bu konularda da destek olmak yeniden başlama oranını azaltacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Picciotto MR. Nicotine as a modulator of behavior: beyond the inverted U. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:493-9.
2. Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJ. "Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour." *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:53-9.
3. Le Foll B, Werthiem C, Goldberg SR. High reinforcing efficacy of nicotine in non-human primates. *PLoS One* 2007; e230:1-8.
4. Balfour DJK. The neurobiyoloji of tobacco dependence: a preclinical perspective on Role of Nucleus accumbens. *Nic Tob Res* 2004; 6:899-912.
5. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkov ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003; 24:75-82.
6. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JG. Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:627-36.
7. Clarke PBS, Kumar R. The effects of nicotine on spontaneous locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *Br J Pharmacol* 1983; 78:329-37.
8. Reavill C, Stolerman IP. Locomotor activity in rats after administration of nicotinic agonists intracerebrally. *Br J Pharmacol* 1990; 99:273-8.
9. Reavill C, Waters JA, Stolerman IP, Garcha HS. Behavioral effects of nicotinic agonists N-pyrrolidine and isoarecolone in rats. *Psychopharmacology (Berlin)* 1990; 102:521-8.
10. Stolerman IP, Fink R, Jarvik ME. Acute and chronic tolerance to nicotine measured by activity in rats. *Psychopharmacology* 1973; 30:329-42.
11. Nisell M, Nomikos GG, Swenson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994; 16:34-44.
12. Clarke PBS, Fu DS, Jakubovic A, Fibiger HC. Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246:701-8.
13. Kanit L, Stolerman IP, Chandler CH, et al. Influence of sex and female hormones on nicotine-induced changes in locomotor activity in rats. *Pharmacol Biochemistry and Behavior* 1999; 62:179-87.
14. Unwin N. "Structure and action of the nicotinic acetylcholine receptor explored by electron microscopy." *FEBS Lett* 2003; 555:91-5.
15. Cooper E, Couturier S, Ballivet M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Nature* 1991; 350:235-8.
16. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:215-38.
17. Luetje CW, Patrick J. Both alpha- and beta-subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1991; 11:837-45.
18. Koşlu E, Demireören S, London ED, Pogun S. Sex difference in up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Life Sci* 1997; 61:PL 185-90.
19. Di Chiara G. Nucleus accumbens medial shell and core dopamine: differential role in behaviour and addiction. *Behav. Brain Res* 2002; 137:75-114.
20. Wise RA. Dopamine Learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:483-94.

21. Rodd-Henricks ZA, McKenzie DL, Ting-Kai L, et al. Cocain is self-administrated into the medial shell but not to the core of the nucleus accumbens of Wistar rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303:1216-26.
22. Pointeri F, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996; 382:255-7.
23. Lecca D, Cacciapaglia F, Valentini V, et al. Preferential increase of extracellular dopamine in rat nucleus accumbens shell as compared to that in the core durin acquisition and maintenance of intravenous nicotine self-administration. *Psychopharmacology* 2006; 184:435-46.
24. Mansvelder HD, Keith JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002; 33:905-19.
25. Balfour DJK. Complementary roles for the accumbal shell and core in nicotine dependence. In: Bock G, Goode J (eds) *Understanding nicotine and tobacco addiction*. Novartis symposium 275. Wiley Chichester, UK, 2006; 96-115.
26. Peleg-Raibstein D, Feldon J. Effects of dorsal and ventral hippocampal NMDA stimulation on nucleus accumbens shell and core dopamine release. *Neuropharmacology* 2006; 51:947-57.
27. Liechti ME, Markou A. Interactive effects of the mGlu5 receptor antagonist MPEP and the mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 on nicotine self-administration and reward deficits associated with nicotine withdrawal in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 554:164-74.
28. Rice ME, Cragg SJ. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nat Neurosci* 2004; 7: 583-4.
29. Seth P, Cheeta S, Tucci S, File SE. Nicotinic-Seratonergic interaction in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:795-805.
30. Harrison AA, Liem YTB, Markou A. Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:55-71.
31. Markou A. Metabotropic glutamate receptor antagonists: novel therapeutics for nicotine dependence and depression? *Biol Psychiatry* 2007; 61:17-22.
32. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006; 29:225-32.
33. Shoaib M. The cannabinoid antagonist AM251 attenuates nicotine self-administration and nicotine seeking behaviour in rats. *Neuropharmacology* 2008; 54:438-44.
34. Kudas E, Cohen C, Louis C, Griebel G. Cortico-limbic circuitry for conditioned nicotine seeking behavior in rats involves endocannabinoid signaling. *Psychopharmacology* 2007; 194:161-71.
35. Rosecrans, JA, Karan LD. Neurobehavioral mechanisms of nicotine action: role in the initiation and maintenance of tobacco dependence. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10:161-70.
36. Ayajiki K, Okamura T, Toda N. Flunarizine, an anti-migraine agent, impairs nitroxidergic nerve function in cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1997; 329:49-53.
37. Uchida S, Kagitani F, et al. Effect of stimulation of nicotinic cholinergic receptors on cortical cerebral blood flow and changes in the effect during aging in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1997; 228:203-6.

38. Kaiser S, Wonnacott S. Alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors indirectly modulate [(3)H]dopamine release in rat striatal slices via glutamate release. *Mol Pharmacol* 2000; 58:312-18.
39. Kanit L, Taskiran D, Fyredy JJ, et al. Nicotine interacts with sex in affecting rat choice between "look-out" and "navigational" cognitive styles in the Morris water maze place learning task. *Brain Res Bull* 1998; 46:441-5.
40. Yilmaz O, Kanit L, Okur BE, et al. Nitric Oxide Synthase Inhibition Hinders Facilitation of Active Avoidance Learning By Nicotine in Rats" *Behavioural Pharmacology* 2000; 11:505-10.
41. Pogun S, Demirgoren S, et al. Nicotine modulates nitric oxide in rat brain." *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:463-72.
42. Weruaga E, Balkan B, Koylu EO, et al. Effects of chronic nicotine administration on nitric oxide synthase expression and activity in rat brain. *J Neurosci Res* 2002; 67:689-97.
43. Levin ED. Nicotinic system and cognitive function. *Psychopharmacology* 1992; 108:417-31.
44. Gilliam DM, Schlesinger K. Nicotine produced relearning deficit in C57Bl/6J and DBA/2J mice. *Psychopharmacology* 1985; 86:291-5.
45. Yilmaz O, Kanit L, Okur BE, Pogun S. Effects of nicotine on active avoidance learning in rats: sex differences. *Behav Pharmacol* 1997; 8:253-60.
46. Meyer JS, Quenzer LF. Nicotine. *Psychopharmacology Drugs, the Brain and Behavior*. JS Meyer and LF Quenzer. Sunderland, Massachusetts, USA, Sinauer Associates, Inc., 2005:304-19.
47. Algan O, Furedy JJ, Demirgören S, et al. Effects of tobacco smoking and gender on interhemispheric cognitive function: performance and confidence measures. *Behav Pharmacol* 1997; 8:416-28.
48. Kanit L, Koylu EO, Erdogan O, Pogun S. Effects of laterality and sex on cognitive strategy in a water maze place learning task and modification by nicotine and NOS inhibition in rats. *Brain Research Bulletin* 2005; 66:189-202.
49. Grenhoff J, Svensson TH. Pharmacology of nicotine. *Br J Addict* 1989; 84:477-92.
50. Parrott AC. Nesbitt's Paradox resolved? Stress and arousal modulation during cigarette smoking. *Addiction* 1998; 93:27-39.
51. Parrott AC. Nicotine psychobiology: how chronic-dose prospective studies can illuminate some of the theoretical issues from acute-dose research. *Psychopharmacology* 2006; 184 (3-4):567-76.
52. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998; 138 (3-4):217-30.
53. Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H, Velázquez-Moctezuma J. Antidepressant-like effects of the acute and chronic administration of nicotine in the rat forced swimming test and its interaction with fluoxetine [correction of flouxetine]. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78:165-9.
54. Brown C, Madden PA, Palenchar DR, Cooper-Patrick L. The association between depressive symptoms and cigarette smoking in an urban primary care sample. *Int J Psychiatry Med* 2000; 30:15-26.
55. Quattrochi E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8:99-110.

56. Meliska CJ, Gilbert DG. Hormonal and subjective effects of smoking the first five cigarettes of the day: a comparison in males and females. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40:229-35.
57. File SE, Fluck E, Leahy A. Nicotine has calming effects on stress-induced mood changes in females, but enhances aggressive mood in males. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:371-6.
58. File SE, Dinnis AK, Heard JE, Irvine EE. Mood differences between male and female light smokers and nonsmokers. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72:681-89.
59. Gözen O, Yedekçioğlu S, Doğan H, et al. Male rats are more vulnerable to the effects of acute stress than female and nicotine pretreatment does not prevent behavioral despair. Fifth European Conference of the society for research Nicotine and tobacco. Abono Terme Padova Italy, 2003 (poster)
60. Koylu E, Barın A, Yedekçioğlu S, et al. Nicotine pretreatment reduces behavioral despair precipitated by stress: sex differences. College on Problems of drug dependence. Sixty-sixth Annual Scientific meeting San Juan, Puerto Rico, 2004 (poster)
61. Pogun S, Yazarbas G. Sex differences in nicotine action. Edit By F.B. Hofmann. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 192:261-91.



# TÜTÜN BAĞIMLILIĞININ GENETİK VE ÇEVRE İLE İLİŞKİSİ

Ayşın ŞAKAR COŞKUN

## NİKOTİN BAĞIMLILIĞINDA KALITIM VE ÇEVRENİN ROLÜ

Nikotin bağımlılığı, çok sayıda gen ve çevresel risk faktöründen etkilenen, gen-gen, gen-çevre etkileşimiyle belirlenen kompleks bir hastalıktır (1). Bir başka deyişle hem multifaktöriyel (genetik ve çevresel etkenlerden etkilenen), hem poligenik (çok sayıda genin etkilediği) bir hastalıktır (2). Genetik ve çevresel durumların hastalığa etki etme oranını değerlendirmek için yapılan en değerli çalışmalar ikiz çalışmalarıdır. İkiz çalışmaları, genlerinin %100'ünü paylaşan monozigot ikizler ile genlerinin %50'sini paylaşan ve ikiz olmayan kardeşlere benzeyen dizigot ikizlerin araştırılması ile yapılır. Biyolojik aileleri ve evlat edinen aileleri ile, aynı veya farklı çevrelerde büyüyen homozigot ve dizigot ikizlerde yapılan çalışmalar konuya ışık tutmuştur (3-6).

Nikotin bağımlılığının kalıttan etkilenme oranı farklı çalışmalarda %50-70 oranında bildirilmiştir (7,8). Bu çalışmalardan birinde McGue ve arkadaşları, adolesanlarda nikotin bağımlılığına genetik katkısının %44, paylaşılmış çevrenin etkisinin %37 olduğunu rapor etmişlerdir (9). Genetik etkilerin yaş, cinsiyet, kültürel faktörler gibi bazı değişkenlerden etkilenmesi mümkündür. Cinsiyetin nikotin bağımlılığında genetik üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra (10), Madden ve arkadaşları 26-35 yaş aralığında erkek cinsiyette kalıtımın daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada 18-25 yaş kadınlarda kalıtım ve paylaşılan çevrenin etkisi hemen hemen eşit iken (%43-48), 36-46 yaş aralığında genetik %59 ve paylaşılan çevresel faktörler %16 oranında etkili bulunmuştur (11). Irk farklılığına bakıldığında siyahlarda beyazlara göre daha az sayıda sigara ile bile bağımlılık riskinin yüksek olduğu dikkati çekmektedir (12). Kül-

türel özellikler açısından değerlendirildiğinde sosyal baskıların çevresel değişkenliği azalttığı ve böylece genetik etkilenimin daha baskın ortaya çıkmasını sağladığı söylenebilir. Örneğin kadınların sigara içmesinin toplumda kabul edilmeyen bir davranış olduğu topluluklarda, kadınların sigara içme davranışı daha çok genetikten etkilenir. Değişik kültürlerin bu açıdan irdelendiği çalışmalardan ilgi çekici sonuçlar elde edilebilir. Bunun yanı sıra Dick ve arkadaşlarının yaptığı, adolesanlarda sigara içiminde genetik ve çevrenin etkileşimini değerlendirdikleri bir çalışmada, ailenin çocuğu izlemesi ve sınırlandırılmış çevrenin genetik riski baskıladığı ifade edilmiştir (13). Tüm bu çalışmalara bakıldığında adolesan dönemde ve kadınlarda paylaşılan çevrenin sigara içme davranışı üzerine genetikten daha etkili olduğu, erkeklerde ise genetik özelliklerin daha baskın olduğu söylenebilir (3). 17 çalışmanın toplandığı bir metaanalizde nikotin bağımlılığının erkeklerde %59, kadınlarda %46 oranında, genel populasyonda %56 oranında kalıtımla belirlendiği bildirilmiştir (14).

### **NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE GENETİK**

Hangi gen lokuslarının nikotin bağımlılığından sorumlu olduğunu araştıran çok sayıda linkaj çalışması vardır. Linkaj, aynı kromozom üzerinde bulunmaları nedeniyle iki genin birlikte kalıtılmaları anlamına gelir. Eğer genetik belirleyici ve fenotip birlikte kalıtılıyorsa linkaj varlığından söz edilebilir. Anlamli linkaj  $p < 2.2 \times 10^{-5}$ , LOD skor  $> 3.6$  olarak tanımlanır.  $3.6 > \text{LOD} > 2.2$  ve  $p > 7.4 \times 10^{-4}$  olası linkaj olarak değerlendirilir (1). Bu bilgiler ışığında, yapılan genetik çalışmalar 11 kromozomda 13 bölgenin nikotin bağımlılığı ile ilişkisi kanıtlarını sunmaktadır: “Kromozom 3-7, 9-11, 17, 20 ve 22” (Tablo 1). Bunlar arasında kromozom 9, 10, 11 ve 17 çok sayıda bağımsız çalışma ile en kuvvetli sonuçlara sahip olanlardır. Kromozom 1, 5, 10, 11, 12, 16, 20 ve 22 de yine anlamlı linkaj olarak tanımlanmış kromozomlardır (1).

### **NİKOTİN BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ VE GENETİK**

Nikotin bağımlılığı tedavisi, herkese uygun olabilecek tek bir tedavi şeklinden, en uygun ilacın, dozun ve tedavi süresinin genetik çalışmalar ile belirlendiği kişiye özel tedavilere doğru değişmektedir (31).

Sigara bırakma tedavisi ile genetik ilişkisi hakkındaki çalışmalar nikotini metabolize eden enzimlerdeki genetik varyasyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bağımlılığın ve relapsların bir göstergesi olan dopamin ve opioid yollarını kodlayan genlerin rolünü kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır (32,33).

### **Nikotin Metabolizması ve Genetik**

Nikotin metabolizmasının ilk fazında nikotinin yaklaşık %80'i karaciğerde CYP2A6 enzimi tarafından biyoaktif kotinine çevrilir. CYP2B6, CYP2E1 enzimleri daha az miktarda etkilidir. Daha sonra yine CYP2A6 enzimi ile kotinin, 3

**Tablo 1. En az iki bağımsız çalışmada anlamlı linkaj saptanan aday kromozomlar (1 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir. Hum Gen 2008; 123: 119-31)**

Kromozom	Max LOD*	Literatür
3	2.33	Gelernter 2007 <sup>15</sup> Wang 2005 <sup>16</sup>
4	2.17	Li 2007 <sup>17</sup> Duggirala 1999 <sup>18</sup>
5	2.66-3.20	Swan 2006 <sup>19</sup> Loukola 2007 <sup>20</sup> Gelernter 2007 <sup>15</sup> Duggirala 1999 <sup>18</sup>
6	3.3	Bergen 1999 <sup>21</sup> Ehlers 2007 <sup>22</sup>
7	2.5-3	Swan 2006 <sup>19</sup> Gelernter 2007 <sup>15</sup> Loukola 2007 <sup>20</sup>
9	2.31	Li 2003 <sup>23</sup> , 2006 <sup>24</sup> , 2007 <sup>17</sup> Wang 2005 <sup>16</sup> Gelernter 2007 <sup>15</sup> Bergen 1999 <sup>21</sup>
10	2.20-4.17	Li 2006 <sup>24</sup> , 2007 <sup>17</sup> Straub 1999 <sup>25</sup> Sullivan 2004 <sup>26</sup> Loukola 2007 <sup>20</sup> Gelernter 2007 <sup>15</sup>
11	2.25-2.35	Gelernter 2004 <sup>27</sup> Loukola 2007 <sup>20</sup> Li 2003 <sup>23</sup> , 2006 <sup>23</sup> , 2007 <sup>17</sup> Wang 2005 <sup>16</sup> Morley 2006 <sup>28</sup>
17	2.88	Duggirala 1999 <sup>18</sup> Wang 2005 <sup>16</sup> Li 2003 <sup>23</sup> , 2007 <sup>17</sup>
20	4.22	Saccone 2007 <sup>29</sup> Wang 2005 <sup>16</sup>
22	2.48-3.03	Saccone 2007 <sup>29</sup> Vink 2006 <sup>30</sup>

\*LOD&gt;3.6 anlamlı, 3.6&gt;LOD&gt;2.2 yüksek olasılıklı kabul edilmiştir

hidroksi kotinine çevrilir. 3 hidrok-si kotinin/kotinin oranı CYP2A6 enzimi ve nikotin metabolizmasının fenotipi olarak kullanılabilir (34). Nikotin ve kotinin kalan az bir kısmı da UGT 1A4, 1A9 ve 2B10 aracılığıyla glukronidasyon ile metabolize edilir. Bu metabolizasyon ırklar ve cinsiyete göre değişebilir. Örneğin beyazlara oranlara siyahlar, kadınlara göre erkekler nikotini daha yavaş metabolize ederler (33,34). CYP2A6 genetik polimorfizmi ile kanser bağlantısı da pek çok çalışma ile gösterilmiştir (35). Sonuçlara göre CYP2A6 genotipleri nikotin metabolizmasındaki yavaşlama ile ilişkili bulunmuş, oral kontraseptif kullanan kadınlarda hızlı metabolizasyon izlenmiştir (33,36).

Genetik olarak nikotini hızlı metabolize edenler (sigara içenlerin %80'i), yavaş metabolize edenlere (sigara içenlerin %20'si) göre daha fazla sigara içerler. Hızlı metabolize edenler sigara bırakmada 2 kat başarısız, transdermal nikotin bantları kullanımıyla daha fazla relaps riskine sahiptir ve bırakma esnasında daha fazla yoksunluk semptomları yaşarlar (33).

### Nikotin Reseptörleri ve Genetik

Nikotinin nörofarmakolojisine baktığında, nikotin mukozalardan emilerek saniyeler içinde beyne ulaşır. Beyinde nikotinik asetil kolin reseptörlerine (nAChRs) bağlanır. nAChRs, dokuz  $\alpha$  subuniti ( $\alpha$ -2- $\alpha$ -10) ve üç  $\beta$  subuni-

ti ( $\beta$ -2- $\beta$ -4) içermektedir.  $\alpha$ -4 ve  $\beta$ -2 reseptörleri nikotini en fazla bağlayanlardır. Nikotin kolinerjik reseptörlere bağlandığında dopamin, norepinefrin, asetil kolin, glutamat, seratonin,  $\beta$  endorfin ve GABA nörotransmitterleri aracılığıyla etkilerini gösterir (34). Nikotinik reseptör genleri, özellikle de CHRNA4, CHRNB2, CHRNB3 - CHRNA6, CHRNA5 - CHRNA3 - CHRNB4 subunitleri hakkında yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (37,38). Bu çalışmaların sonuçlarına göre nAChR subunit genleri çok sayıda sigara içme fenotipi ile ilişkili bulunmuştur ve bu ilişkinin ırk ve cinsiyetten etkilenebildiği saptanmıştır (38-44).

### **Dopamin Yolağı ve Genetik**

Nikotin, alkol ve diğer bağımlılık yapıcı ilaçların ödül yolağı olan dopaminin santal etkileri üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır, ancak çelişkili sonuçlar vardır (45,46). Dopamin D2 reseptör (DRD2) geni olduğu düşünülen Taq1A polimorfizmi ile ilgili çalışmalar sonrasında Taq1A ANKK1 geni olarak tanımlanmıştır. Sigara içicilerde içmeyenlere göre DRD2Taq1'A1 allelinin düşük aktivitesi daha sıktır, ancak tüm çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir (47). Yine farklı sonuçlar "3 end of the dopamine transporter" (SLC6A3) geninde polimorfizm ile de sözkonusudur.

Protein transkripsiyonu ile ilgili çalışmalarda DRD4 geni ve COMT (catechol-o-methyl-transferase) geni üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yine endojen opioidler (GABA gibi) ve bunların reseptörleriyle ilgili çalışmalar özellikle kadınlardaki nikotin ödül sisteminin azlığını açıklayabilecek gibi görünmektedir. Seratonin yolağı ile ilgili sigara içme alışkanlığını etkileyen gen yoktur (32).

## **NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE FARMAKOGENETİK**

### **Nikotin Yerine Koyma Tedavisi ve Genetik**

Nikotin transdermal bantları, ANKK1 geni Taq1 A1 alleli taşıyıcılarında plaseboya üstün bulunmuş, ancak A2 allelinde aynı bulgular saptanmamıştır. Uzun dönem izlemlerde bu bulgular sadece kadınlarda izlenmiştir (48). Kadınlarda yine dopamini norepinefrine çeviren dopamin beta hidroksilaz enzimini kodlayan genler üzerine yapılan çalışmalar da mevcuttur (49). Bu bulgular farmakoterapinin etkinliğinin kadınlarda ve erkeklerde farklı genetik ve biyolojik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir.

Dopamini inaktive eden primer enzim olan COMT polimorfizmleri ve OPRM1 geninin, daha fazla yoksunluk semptomu görülmesiyle ilgili olduğu bulunmuştur (32).

Bir başka çalışmada, asetil kolin nikotinik reseptörü subuniti CHRNA4 varlığının nazal nikotin spreyi kullanımında yoksunluk olasılığını artırdığı, ancak aynı bulgunun nikotin bantlarıyla ilişkili olmadığı vurgulanmıştır (50).

### **Bupropion ve Genetik**

CYP2B6 geninde azalmış aktiviteye sahip yavaş metabolize eden bireylerde planlanan sigara bırakma gününe kadar daha fazla sigara kullanımı ve yüksek relaps oranı saptanmıştır. Bu etki kadınlarda daha belirgin olarak bulunmuştur (51). DRD2'de genetik değişiklikler ile bupropion yanıtını ilişkili bulan çalışmalar vardır. DRD2 Taq1-A2/A2 genotipi ile başarılı bupropion tedavisi ilişkili bulunmuştur. Yine A1 allele sahip kadınlarda A2 allele göre başarı şansı daha düşük saptanmıştır (52).

Vareniklin yeni kullanılmaya başlayan bir ajan olduğu için bu ilaçla ilgili genetik çalışmaların henüz sonuçları ortaya konmamıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, dopamin ve opioid yollarla ilgili genlerin ve nikotini metabolize eden enzimlerle ilgili genlerin nikotin yerine koyma tedavisinde, dopamin yolağının da bupropion tedavisinde etkili olduğu izlenmektedir. Birçok çalışmada da cinsiyet önemli bir bulgu olarak dikkati çekmektedir.

Genetik testleri şu anki klinik pratiğimizde kullanabilmek için henüz erken olabilir. Ancak ilerleyen zaman içinde farmakogenetik çalışmalar sayesinde bireysel sigara bırakma tedavilerini gerçekleştirebilmek mümkün olacaktır. Artmış nikotin metabolizması ile ilgili genetik özellikler taşıyanların, nikotin yerine koyma tedavisi standart dozlarına iyi yanıt vermediği, DRD2 de azalmış aktivitenin tedaviye iyi yanıtın göstergesi olduğu söylenebilir.

### **NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE ÇEVRE**

Nikotin yasal kullanımı olan ve kolay bulunabilen bir madde olması nedeniyle, bağımlılığı çevreden kolayca etkilenir. Bu konuda en fazla çalışma, çevrenin en etkili olabileceği adolesan yaşlarda yapılmıştır. Çevresindeki yaşlıları sigara içen öğrencilerin, tek başına içenlere nazaran daha fazla sigara içtiği bildirilmiştir (53). Yine, aileleri sigara içen adolesanların sigara içme riskinin daha fazla olduğu vurgulanmıştır (54). Ailenin, arkadaşların sigara içmesi, sigara içen genç ve yetişkinleri izlemenin sigara içme oranını artırdığı açıktır (55). Bu bulgular toplumda sigara içme alanlarını kısıtlayan kanunların, özellikle çocuk ve gençlerin sigaraya başlama oranları üzerine olumlu etki göstereceğini açıkça desteklemektedir.

Adolesanlarda yapılmış kohort çalışmaları, sigara ve sigara dışı tütün tiplerini denemiş adolesanların ileride nikotin bağımlısı olma olasılıklarının, hiç denememiş olanlara göre yüksek olduğunu, her iki tütün tipini deneyenlerde daha da yüksek olduğunu belirtmektedir (56). Yine tütün dışı kullanımında hızlı artış erkeklerde, sigara kullanımında yüksek tüketim oranları kadınlarda daha sık, her ikisini de kullananlarda tütün kullanımı çok daha fazla olarak saptanmıştır (57).

Düşük sosyoekonomik durum, sigara kullanımı açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (58). Alkol kullanımı, farklı mekanizmalar üzerinden sigara kullanımını da tetikler. Alkol ve sigara kullanımının yasal olduğu ülkelerde ikisi arasındaki ilişki belirgindir ve bırakma üzerine de yansır (59).

**KAYNAKLAR**

1. Li MD. Identifying susceptibility loci for nicotine dependence: 2008 update based on recent genome-wide linkage analyses. *Hum Gen* 2008; 123:119-31.
2. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: Evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 2008; 103:1069-81.
3. Xian H, Scherrer JM, Grant JD, et al. Genetic and environmental contributions to nicotine, alcohol and cannabis dependence in male twins. *Addiction* 2008; 103: 1391-8.
4. True WR, Xian H, Scherrer JF, et al. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:655-61.
5. Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, et al. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 1999; 29:299-308.
6. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM, et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med* 2004; 34:1251-61.
7. Heath AC. Persist or quit? Testing for a genetic contribution to smoking persistence. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1990; 39:447-58.
8. Madden PA, Pedersen NL, Kaprio J, et al. The epidemiology and genetics of smoking initiation and persistence: crosscultural comparisons of twin study results. *Twin Res* 2004; 7:82-97.
9. McGue M, Elkins I, Iacono WG. Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *Am J Med Genet* 2000; 96:671-7.
10. Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav* 1993; 18:19-34.
11. Madden PA, Heath AC, Pedersen NL, et al. The genetics of smoking persistence in men and women: a multicultural study. *Behav Genet* 1999; 29:423-31.
12. Luo Z, Alvarado GF, Hatsukami DK, et al. Race differences in nicotine dependence in the Collaborative Genetic Study of Nicotine Dependence (COGENE). *Nicotine Tob Res* 2008; 10:1223-30.
13. Dick DM, Viken R, Purcell S, et al. Parental monitoring moderates the importance of genetic and environmental influences on adolescent smoking. *J Abnorm Psychol* 2007; 116:213-8.
14. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003; 98:23-31.
15. Gelernter J, Panhuysen C, Weiss R, et al. Genomewide linkage scan for nicotine dependence: identification of a chromosome 5 risk locus. *Biol Psychiatry* 2007; 61:119-26.
16. Wang D, Ma JZ, Li MD. Mapping and verification of susceptibility loci for smoking quantity using permutation linkage analysis. *Pharmacogenomics J* 2005; 5:166-72.
17. Li MD, Ma JZ, Payne TJ, et al. Genome-wide linkage scan for nicotine dependence in European Americans and its converging results with African Americans in the Mid-South Tobacco Family sample. *Mol Psychiatry* 2008; 13:407-16.
18. Duggirala R, Almasy L, Blanjero J. Smoking behaviour is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet Epidemiol* 1999; 17 (Suppl 1):S139-S144.

19. Swan GE, Hops H, Wilhelmsen KC, et al. A genome-wide screen for nicotine dependence susceptibility loci. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141:354-60.
20. Loukola A, Broms U, Maunu H, et al. Linkage of nicotine dependence and smoking behavior on 10q, 7q and 11p in twins with homogeneous genetic background. *Pharmacogenomics J* 2008; 8:209-19.
21. Bergen AW, Korczak JF, Weissbecker KA, Goldstein AM. A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcoholism. *Genet Epidemiol* 1999; 17 (Suppl 1):S55-S60.
22. Ehlers CL, Wilhelmsen KC. Genomic screen for substance dependence and body mass index in southwest California Indians. *Genes Brain Behav* 2007; 6:184-91.
23. Li MD, Ma JZ, Cheng R, et al. A genome-wide scan to identify loci for smoking rate in Framingham Heart Study population. *BMC Genet* 2003; 4 (Suppl 1):S103.
24. Li MD, Payne TJ, Ma JZ, et al. A genomewide search finds major susceptibility loci for nicotine dependence on chromosome 10 in African Americans. *Am J Hum Genet* 2006; 79:745-51.
25. Straub RE, Sullivan PF, Ma Y, et al. Susceptibility genes for nicotine dependence: a genom scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosome 2,4,10,16,17 and 18 merit further study. *Mol Psychiatry* 1999; 4:129-44.
26. Sullivan PF, Neale BM, van den Oord E, et al. Candidate genes for nicotine dependence via linkage, epistasis, and bioinformatics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126:23-36.
27. Gelernter J, Liu X, Hesselbrock V, et al. Results of a genomwide linkage scan: support for chromosomes 9 and 11 loci increasing risk for cigarette smoking. *Am J Med Genet* 2004; 128B:94-101.
28. Morley KI, Medland SE, Ferreira MA, et al. A possible smoking susceptibility locus on chromosome 11p12: evidence from sex-limitation linkage analyses in a sample of Australian Twin Families. *Behav Genet* 2006; 36:87-99.
29. Saccone SF, Pergadia ML, Loukola A, et al. Genetic linkage to chromosome 22q12 for a heavy-smoking quantitative trait in two independent samples. *Am J Hum Genet* 2007; 80:856-66.
30. Vink JM, Posthuma D, Neale MC, et al. Genome-wide linkage scan to identify loci for age at first cigarette in Dutch sibling pairs. *Behav Genet* 2006; 36:100-11.
31. Phillips JM, Siegel SJ, Shields AE, et al. Translating basic science to improve pharmacotherapy for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(S4): S583-S598.
32. Lerman CE, Schnoll RA, Munafò MR. Genetics and smoking cessation: Improving outcomes in smokers at risk. *Am J Prev Med* 2007; 33 (6S):S398-S405.
33. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. Tobacco addiction and pharmacogenetics of nicotine metabolism. *J Neurogenetics* 2009; 19:1-10.
34. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84:531-41.
35. Gemignani F, Landi S, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Development of lung cancer before the age of 50: the role of xenobiotic metabolizing genes. *Carcinogenesis* 2007; 28:1287-93.
36. Benowitz NL, Lescow CN, Swan GE, Jacob P. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:480-8.

37. Berrettini W. Nicotine addiction. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1089-92.
38. Portugal GS, Gould TJ. Genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: Converging evidence from human and animal research. *Behav Brain Res* 2008; 193:1-16.
39. Sherva R, Wilhelmsen K, Pomerleau CS, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in neuronal acetylcholine receptor subunit alpha 5 (CHRNA5) with smoking status and with 'pleasurable buzz' during early experimentation with smoking. *Addiction* 2008; 103:1544-52.
40. Mineur YS, Picciotto MR. Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:323-33.
41. Weissl RB, Baker TB, Cannon DS, et al. A candidate gene approach identifies the CHRNA5-A3-B4 region as a risk factor for age-dependent nicotine addiction. *PLoS Genet* 2008; 4:1-11.
42. Schlaepfer IR, Hoft1 NR, Collins AC, et al. The CHRNA5/A3/B4 gene cluster variability as an important determinant of early alcohol and tobacco initiation in young adults. *Biol Psychiatry* 2008; 63:1039-46.
43. Berrettini1 W, Yuan X, Tozzi F, et al.  $\alpha$ -5/ $\alpha$ -3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry* 2008; 13:368-73.
44. Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, et al. Variants in the nicotinic receptors alter the risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1163-71.
45. Huang W, Payne TJ, Ma JZ, Li1 MD. A functional polymorphism, rs6280, in DRD3 is significantly associated with nicotine dependence in European-American smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147:1109-15.
46. Radwan GN, El-Setouhy M, Mohamed MK, et al. DRD2/ANKK1 TaqI polymorphism and smoking behavior of Egyptian male cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 2007; 9:1325-9.
47. Laucht M, Becker K, Frank J, et al. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:673-81.
48. Yudkin P, Munaf1 M, Hey K, et al. Effectiveness of nicotine patches in relation to genotype in women versus men: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328:989-90.
49. Johnstone EC, Yudkin PL, Hey K, et al. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics* 2004; 14:83-90.
50. Hutchison KE, Allen D, Haughey H, et al. CHRNA4 and tobacco dependence: from gene regulation to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1078-86.
51. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics* 2002; 12:627-34.
52. David SP, Strong DR, Munaf1 MR, et al. Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: Analysis of pooled data from two clinical trials. *Nicotine Tob Res* 2007; 9:1251-7.
53. Otsuki M, Tinsley BJ, Chao RK, Unger JB. An ecological perspective on smoking among Asian American college students: the roles of social smoking and smoking motives. *Psychol Addict Behav* 2008; 22:514-23.
54. Keyes M, Legrand LN, Iacono WG, McGue M. Parental smoking and adolescent problem behavior: an adoption study of general and specific effects. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1338-44.



55. Leon JD, Rendon DM, Baca-Garcia E, et al. Association between smoking and alcohol use in the general population: stable and unstable odds ratios across two years in two different countries. *Alcohol Alcohol* 2007; 42:252-7.
56. Mathur C, Stigler MH, Perry CL, et al. Differences in prevalence of tobacco use among Indian urban youth: The role of socioeconomic status. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:109-16.
57. Bernat DH, Erickson DJ, Widome R, et al. Adolescent smoking trajectories: Results from a population-based cohort study. *J Adolesc Health* 2008; 43:334-40.
58. Galanti MR, Rosendahl I, Wickholm S. The development of tobacco use in adolescence among "snus starters" and "cigarette starters": An analysis of the Swedish "BROMS" cohort. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:315-23.
59. Rosendahl KI, Galanti MR, Gilljam H. Trajectories of smokeless tobacco use and of cigarette smoking in a cohort of Swedish adolescents: Differences and implications. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:1021-7.

# ÜST SOLUNUM SİSTEMİ VE TÜTÜN

Ahmet KIZILAY

Sigara içmek veya pasif sigara dumanına maruziyet ilk etkisini üst solunum yollarında gösterir. Tüm aerodijestif sistemin mukoza yüzeyleri -burun, geniz, ağız, yutak, gırtlak ve yemek borusu- sigara dumanındaki kimyasal maddelerin iritan ve kanserojen etkilerine hedef olur. Özellikle çocukların pasif sigara dumanına maruz kalmaları kulak hastalıklarına yatkınlığı artırır (1). Tütünün akciğerlere etkisi sayısız araştırmaya konu olurken üst hava yollarına etkisi daha az araştırılmış, bir ölçüde bu durum alt solunum yollarının gölgesinde kalmıştır. Son yıllarda tek hava yolu tek hastalık yaklaşımıyla hava yollarının tümünü özellikle alerjik hastalıklarda bir bütün olarak değerlendirmeye yönelik girişimler artmaktadır. Sigara dumanı da üst ve alt hava yollarını ilk ve öncelikli olarak etkilemektedir (2,3). Sigara, üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır ve aerodijestif bölge kanserlerinin en önemli etyolojik ajanıdır (4-6). Pasif sigara içilmesi çocuklarda kronik öksürüğe yol açar (7).

Sigara dumanı tüm ülkelerde en önemli halk sağlığı sorunudur ve ülkemizde son birkaç yıldır sigaraya karşı bilinçli mücadele başlaması sevindiricidir. Sigara içmek kadar pasif içicilik de önemlidir; özellikle çocuklarda anne karnında fetus iken solunum yollarının sigara dumanından etkilenmesi başlamakta doğumdan sonra devam etmektedir (8). Pasif içicilikte birey kendi isteği dışında sigara dumanı solumakta ve dumanın içerdiği tüm fiziksel ve kimyasal toksik ajanlara maruz kalmaktadır. Bu nedenle kapalı alanlarda tütün ve mamullerinin kullanımını kısıtlayan yasanın özenle uygulanması hepimizin görevidir. Ülkemizde yapılan ve daha çok bildirime dayalı çalışmalarda özellikle çocuklarda pasif içicilik oranının %64-81 arasında oldukça yüksek olduğu görülmektedir (4,9). Çocukların maruziyeti çoğunlukla evde ebeveynlerden birisinin sigara içmesi sonucudur ve

bunun toplumsal bilinçlendirme ile önlenmesi için çalışmalıdır. Bu bölümde sigara dumanının aktif ve pasif solunması ile kulak burun ve boğaz bölgesindeki etkileri tartışılmıştır.

## TÜTÜN VE ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Sigara dumanı üst solunum yollarında fiziksel ve kimyasal etkiyle mukosilyer aktiviteyi azaltmakta, inflamasyonu ve bakteriyel kolonizasyonu artırarak enfeksiyona yatkınlık sağlamaktadır (3,10). Diğer önemli nokta lökositlerin fonksiyonlarının bozulmasıdır (11). Nazofarenkste bakteri kolonizasyonunun arttığı, sigarayı bıraktıktan 15 ay sonra kolonizasyonun sigara içmeyenlerle aynı orana geldiği gösterilmiştir (10). Çocuklarda erişkine göre solunum yollarını daha çok etkiler (12). Pasif sigara içiciliği, başta erken çocukluk dönemi olmak üzere tüm çocukluk boyunca kulak, burun, sinüsler, boğaz ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının ve astım belirtilerin üzerinde kolaylaştırıcı ve artırıcı etki oluşturur (4,13). Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yapılan bir çalışmada 8-11 yaş çocuklar arasında ailede sigara içiciliğinin üst solunum yolu enfeksiyonunu 1.7 kat artırdığı saptanmıştır (14).

### Otit

Otit çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. Akut otit, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* in orta kulakta oluşturduğu akut enfeksiyondur ve özellikle hayatın ilk 2 yılında sık görülür. Kronik efüzyonlu otit ise orta kulakta zank kıvamında sıvı birikimi olan ve sinsi işitme kaybı yapan kulak hastalığıdır. Pasif sigara dumanına maruziyet her iki otite de yatkınlık oluşturur. Sigara dumanı kulak hastalıkları açısından çocukları erişkinden daha çok etkiler, orta kulakta goblet hücre hiperplazisi ve mukus hipersekresyonuna yol açarak efüzyonlu otit oluşumunda önemli rol alır (15). Sigara içen anne-babanın çocuklarında otit oluşturan patojenlerin nazofarenkste kolonizasyonunun anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (0). Pasif içicilerde adenoid hiperplazisi ve mukozal ödem üstaki borusunun işlevini bozarak orta kulakta enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Efüzyonlu otitte ilaç tedavisinin yeterli olmadığı çocuklarda kulak zarına timpanostomi tüpü takılarak tedavi yapılır. Timpanostomi tüpü takılan otitli çocukların izleminde sigara maruziyetinin rekürren otit sıklığını 4 kat artırdığı gösterilmiştir (16). Çocukların pasif sigara içiciliğinin önlenmesi akut otit veya efüzyonlu otit oluşumunu azaltacaktır; bu nedenle çocukların sigara dumanına maruziyetinin önlenmesi çok önemlidir (1). Çocuklar sigara içilen evde kendilerini hiçbir şekilde sigara dumanından koruyamaz.

### Rinosinüzit

Burun ve sinüslerin normal fonksiyonu için mukozanın günde 1-2 litrelik mukus salgılaması ve bu mukusun epitele ait silyaların mukosilyer hareketi ile sürekli

sirkülasyonu gerekir. Siliya fonksiyonunun bozulması mukusun taşınmasında staz oluşturur; ardından viral ve özellikle bakteriyel enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırır. Sigara dumanı siliyer hücre harabiyetine, mukosilyer harekette bozulmaya ve mukus viskozitesinde değişikliğe yol açar (3,17,18). Sigara içmeyenlerin sigara dumanına maruziyeti ile yapılan bir çalışmada; sigara dumanı solunmasının ardından burunda konjesyonun arttığı tıkanıklık olduğu, nazal hava yolu direncinin ve burun akıntısının arttığı saptanmış, öksürük oluşmuştur (2). Aynı çalışmada pasif sigara içicilerinde burun şikayeti ve bulgularında subjektif ve objektif olarak belirgin sorunlar ortaya konulmuştur. Ksenobiyotik mekanizma dumana karşı bireysel etkilene farklılıklarında önem taşır (18). Kronik rinosinüzit ve nazal polipozis hastalarında sigaranın etkili olduğu, hastalığın uzun dönemde kontrol altında tutulabilmesi için sigaranın bırakılması, sigara dumanına maruziyetin önlenmesi gerektiği bildirilmiştir (19). Kronik sinüzit nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi yapılan hastaların ameliyat sonrası takiplerinde, hasta sigara içmeye devam ederse sigara içmeyen benzer hastalara göre burun problemlerine bağlı yaşam kalitesinde belirgin kötüleşme olmaktadır (20).

Sigara içenlerin daha sık nezle (soğuk algınlığı) ve grip (influenza) geçirdikleri, bu viral enfeksiyonların daha ağır seyrettiği görülmektedir (21,22). Solunum yollarının savunma mekanizmaları üzerine kötüleştirici etkisi nedeniyle sigara içicilerinde gribe bağlı morbidite ve mortalite önemli ölçüde artmaktadır (21).

### **Üst Aerodijestif Sistem Kanseri**

Baş boyun kanseri tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve her yıl yaklaşık beş yüz bin insanda baş boyun kanseri oluşmaktadır (23). En sık skuamöz hücreli kanser görülür ve hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozar. Sigara üst solunum ve sindirim yollarının en önemli kanserojen maddesidir. Alkol ve sigaranın birlikte olması kanserojen etkiyi önemli ölçüde artırmaktadır. Oral kavite, farenks ve larenks kanseri sigara ve alkol kullanmayanlarda nadiren gelişir. Risk sigara içiliğinin süresi ve miktarı ile orantılı olarak artar, erken yaşta sigara içmeye başlayanlarda risk daha yüksektir (5). Sigaranın içerdiği kanserojen maddelere üst aerodijestif dokular direkt maruz kaldığı için, baş boyun mukoza bölgesinde çok sayıda prekanseröz lezyon veya kanser eş zamanlı ya da ardışık olarak gelişebilir; bu durum “alan kanserizasyonu” olarak tanımlanır (24,25). Oral kavite kanseri olan hastaların %24’ünde kanserin multi-fokal olduğu gösterilmiştir (26). Oral kavite, farenks veya larenks kanseri gelişen hasta sigarayı mutlaka bırakmalıdır. Sigara dumanına maruziyet veya alkol kullanımı mikroskobik düzeyde kansere hazır mukoza alanlarında yeni kanser gelişme riskini sigara içmeyenlere göre çok artırmaktadır (24,25). Bazı çalışmalarda pipo ve puro içilmesinin sigaradan daha etkili olduğu da kaydedilmektedir (5). Sigara bırakıldıktan sonra üst aerodijestif organlarda kanser oluşma riski hızla düşer. Sigara oral kavite, farenks ve larenks kanserinde en önemli etyolojik ajandır.

Nazofarenks ve tükürük bezi kanserlerinde direkt etkisi tartışmalıdır (27) ama sistemik etkisi göz önüne alındığında tüm baş boyun kanserlerinin oluşumunda etkili olduğu düşünülebilir.

Sigara baş boyun bölgesinde yara iyileşmesini de olumsuz etkilemektedir; özellikle ağız boşluğunda yapılan kanser cerrahisi veya dental ameliyat ve diş çekimi sonrası iyileşme gecikmektedir (28,29). Nikotinin vazokonstrüktör ve trombosit adezyonunu artırıcı etkisi ile doku iskemisi oluşturması kanser cerrahisi ve rekonstrüksiyonunda başarıyı azaltmaktadır.

### **Oral ve Farengeal Kanser**

Dudaklardan itibaren ağız boşluğu organları larenksten sonra ikinci en sık baş boyun kanser bölgesidir. Sigara ve alkolün direkt kanserojen etkisine maruz kalır. Sigara ve alkol ayrı ayrı kanserojen etki gösterirken ikisi bir arada olduğunda ağız boşluğunda kanserojen etki katlanarak artar (5). Tütününün zararlı etkileri ilk olarak oral kavite tümörlü hastalarda bildirilmiştir (30). Ağız ve farenks kanserleri yaşam kalitesini ileri derecede bozar ve ağrı oluşturur. Ayrıca farenks kanserleri yutma fonksiyonunu bozarak kilo kaybı yapar. Ağız boğaz kanserleri; lezyonun hasta tarafından erken fark edilmesi, ağrı ve yutma güçlüğü oluşturması nedeniyle kısa sürede bulgu verir, dikkatli ağız boğaz muayenesi ile mukozada değişikliği kolaylıkla saptanır. Ağız boşluğunda mukozada görülen en küçük değişiklik mutlaka izlenmeli, 2 hafta sebat ediyorsa biyopsi yapılmalıdır. En sık görülen prekanseröz lezyonlar beyaz ve kırmızı mukozal lezyonlardır. Klinik değerlendirmede beyaz lezyonlar lökoplazi, kırmızı olanlar eritroplazi olarak adlandırılır. Her ikisi de biyopsi ile izlenmeli ve hasta sigara dumanına maruz kalmaması için ikna edilmelidir. Güney Asya ülkelerinde oral kavite kanserlerinin sık olması bu ülkelerdeki tütün çiğneme alışkanlığına bağlanmaktadır (5).

### **Larenks Kanseri**

Sigara larenks epitelinde skuamöz intraepitelyal lezyonların gelişmesine yol açar. Bu lezyonlar hafiften şiddetliye doğru ilerleyen prekanseröz değişikliklerdir (31,32). Displazi ve metaplazi, klinikte larenks mukozasında beyaz lezyonlar olarak sıklıkla görülür ve ağız boşluğunda olduğu gibi lökoplazi olarak adlandırılır. Eğer vokal kordlarda ise erken ses kısıklığı oluşturduğu için prekanseröz evrede yakalanarak sigaranın terk edilmesi durumunda ilerleme önemli ölçüde önlenir (6). Bazı hastalarda sigara bırakılsa bile kanser gelişmeye devam edebilir (5).

Baş boyun bölgesinde kanserin en sık görüldüğü organ larenkstir, ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanserler arasındadır. Larenks kanseri nadiren hiç sigara içmemiş insanlarda görülür (33). Etiyolojide en önemli etken sigaradır, ikinci sırada alkol gelmektedir. Günde 20 sigara ve 40 yıldan uzun tiryakilerde risk katlanarak artmaktadır (5,6). Epidemiyolojik çalışmalar sigara

ve alkolün larenkste supraglotik bölgeyi direkt etkilediğini, supraglotik kanser oluşturduğunu göstermektedir (5,6,23). Supraglotik kanserler ileri evrede ses kısıklığı oluşturduğu için erken semptom ve bulgular dikkate alınmalı ve sigara içenlerde tekrarlayan veya 2 haftadan uzun süren boğaz ve gırtlak şikayetlerinde larenks muayenesi yapılmalıdır. Ses kısıklığı olan ve sigara içen hastalarda 2 haftada düzelme saptanmadığında prekanseröz lezyon veya kanser araştırılmalı, larenkste lezyon görülürse biyopsi geciktirilmeden yapılmalıdır. Önemli bir morbidite ve mortalite oluşturan larenks kanseri, sigara ve alkolle toplumsal mücadele sonucu önlenebilir.

### **Larenks Ödemi**

Sigara larengofarengal reflüyü kolaylaştırarak veya Reinke ödemi yaparak larenks ödemi oluşturabilir. Larengofarengal reflü, kusma veya zorlama olmadan mide içeriğinin üst özofagus sfinkterini geçerek farenks ve larenksi etkilemesidir. Boğazda globus hissi, öksürük ve ses kısıklığı yapar. Sigara farengo-glotal refleksi azaltarak reflünün solunum yollarını etkilemesini kolaylaştırır (34). Reflüyü azaltıcı diyet ve mide asit salınımını azaltan proton pompa inhibitörleri yanında sigaranın bırakılması tedavide önem taşımaktadır (34).

Reinke ödemi, sıklıkla her iki vokal kordu tüm uzunluğu boyunca etkileyen kronik ödematöz mukoza hastalığıdır. Her iki cinsiyette de görülür; özellikle 50 yaş üzeri bayanlarda ses kısıklığının en yaygın sebebidir. Hastalarda ses kısıklığı, seste kabalaşma, kalınlaşma, solukluluk, horlama, ileri olgularda solunum sıkıntısı görülür. Sigara içiminin en önemli etyolojik faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır (35). Daha seyrek olarak reflü, hipotiroidi, postnazal akıntı ve diğer çevresel iritanlar reinke ödemi oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda reinke ödemli bayanlarda %94, erkeklerde %98 oranında sigara içimine rastlanmakta, sigaranın bırakılması tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır (35).

### **KAYNAKLAR**

1. Jacoby PA, Coates HL, Arumugaswamy A, et al. The effect of passive smoking on the risk of otitis media in Aboriginal and non-Aboriginal children in the Kalgoorlie-Boulder region of Western Australia. *Med J Aust* 2008; 188:599-603.
2. Bascom R, Kesavanathan J, Permutt T, et al. Tobacco Smoke Upper Respiratory Response Relationships in Healthy Nonsmokers. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 29:86-93.
3. Fitzpatrick TM, Blair EA. Upper airway complications of smoking. *Clin Chest Med* 2000; 21:147-57.
4. Keskinöglü P, Aksakoğlu G. Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda solunum sistemi üzerindeki etkileri. *Türk Ped Arş* 2007; 42:136-41.
5. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, et al. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:340-4.
6. Bosetti C, Gallus S, Peto R, et al. Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol* 2008; 167:468-73.

7. Pekcan S, Kiper N. Kronik öksürük. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49:247-55.
8. Ayata A, Çetin H, Öktem F, ve ark. Pasif sigara içiminin çocuklarda solunum fonksiyonlarına etkisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2:13-5.
9. Bildik HN, Bilgin E, Demirdöğen E, ve ark. Çocuklar sigara dumanından pasif etkilenim açısından risk altında mı?: bir ilköğretim okulu deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:147-52.
10. Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens in the nasopharynx of healthy and otitis media-prone children and their smoking and nonsmoking parents. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:727-30.
11. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis* 2008;4:12.
12. Cobanoğlu N, Kiper N, Dilber E, et al. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in children. *Inhal Toxicol* 2007; 19:779-85.
13. Ünüvar E. Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuğun değerlendirilmesi. *Çocuk Enf Derg* 2007; Özel Sayı 1:43-5.
14. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking-6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal case control studies. *Thorax* 1998; 53:204-12.
15. Etzel RA, Pattishall EN, Haley NJ, ve ark. Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics* 1992; 90:228-32.
16. Hammarén-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, Mattila PS. Passive smoking after tympanostomy and risk of recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:1305-10.
17. Öktem F, Öz F, Toprak M, ve ark. Hava Kirliliğinin Üst Solunum Yolu ve Allerjik Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Turk Arch ORL* 1998; 36:55-9.
18. Leopold DA. Pollution: The nose and sinuses. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1992; 10: 713-9.
19. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope* 2008; 118:1521-7.
20. Briggs RD, Wright ST, Cordes S, Calhoun KH. Smoking in chronic rhinosinusitis: a predictor of poor long-term outcome after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2004; 114:126-8.
21. Murin S, Bilello KS. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med* 2005; 72:916-20.
22. Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *N Engl J Med* 1982; 307:1042-6.
23. Kleist B, Bankau A, Lorenz G, et al. Different risk factors in basaloid and common squamous head and neck cancer. *Laryngoscope* 2004; 114:1063-8.
24. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:262-6.
25. Strong MS, Incze J, Vaughan CW. Field cancerization in the aerodigestive tract--its etiology, manifestation, and significance. *J Otolaryngol* 1984; 13:1-6.
26. Thomson PJ, Hamadah O. Cancerisation within the oral cavity: the use of 'field mapping biopsies' in clinical management. *Oral Oncol* 2007; 43:20-6.
27. Ginzkey C, Kampfinger K, Friehs G, et al. Nicotine induces DNA damage in human salivary glands. *Toxicol Lett* 2009; 184:1-4.

28. Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian J Dent Res* 2008; 19:344-8.
29. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992; 93 (1A):22S-24S.
30. Karlıkaya C. TÛtÛn ve ortak havayolu. *Solunum* 2004; 7:29-40.
31. Gale N, Kambic V, Michaels L, et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; 7:240-51.
32. Gale N, Michaels L, Luzar B, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology* 2008 Aug 25. [Epub ahead of print].
33. Hamzany Y, Hadar T, Feinmesser R, et al. Laryngeal carcinoma in nonsmoking patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:564-8.
34. Dua K, Bardan E, Ren J, et al. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex. *Gut* 2002; 51:771-5.
35. Ŗz F. Larenks Ŗdemi. *Solunum* 2003; 5:257-64.



# ALT SOLUNUM SİSTEMİ VE TÜTÜN

Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL

Tütün önlenebilir hastalıkların ve erken ölümlerin tüm dünyada en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sigara içimine bağlı ölümler, her 3 erken kanser ölümünden birini, tüm erken ölümlerin beşte birini oluşturmaktadır (1).

Tütün daha önceki bölümlerde anlatılan zararlı içerikleri ile hücre düzeyindeki etkilerinin sonucu, birçok akciğer hastalığına neden olur. Tütüne bağlı akciğer hastalıkları çok sık gördüğümüz kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanserinden, nadir gördüğümüz langerhans hücreli histiyositozise (LHH) kadar geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir (Tablo 1).

Hekim olsa bile tütün bağımlılarının önemli bir kısmı tütün ve sigarayı farklı algılamakta, “ben tütün içmiyorum, sigara içiyorum. Sigara bu zararlara yol açmaz” yanlış algılamasını veya bağımlıların kendini daha iyi hissetmesini sağlayan savunma mekanizmasını burada vurgulamadan geçemeyeceğim. Metin içerisinde nargile dahil tüm tütün ürünleri ortak terminolojiye uyum açısından “tütün (tobacco)”, tütün ürünlerinin kullanımı ise “sigara içmek (smoking)” olarak isimlendirilmiştir.

## **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)**

KOAH için Küresel Girişimin (GOLD) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS)-Avrupa Solunum Derneğinin (ERS) güncel KOAH kılavuzları; KOAH'ı tam geri dönüşümü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlamaktadır. KOAH'ın kronik bronşit ve amfizem şeklinde iki ayrı bileşeni mevcuttur. Kronik bronşit birbirini izleyen iki yıl boyunca ve her yılın en az üç ayında kronik öksürük ve balgam çıkarma hali olup, klinik bir tanımdır. Amfizem ise patolojik bir tanımdır, terminal bronşiyollerin distalinde kalan havayollarında belirgin bir fibrozis olmaksızın anormal kalıcı dilatasyonların bulunmasıdır (2,3).

**Tablo 1. Tütün ve tütün ürünleri ile ilişkili akciğer hastalıkları**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
Akciğer kanseri
Astım
Asbestozis
İnterstiyel akciğer hastalıkları (İAH)
Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı (RB-İAH)
Deskuamatif interstiyel pnömoni (DİP),
Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH)
İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF)
Good-Pasture Sendromuna bağlı diffüz alveolar hemorajiler (DAH)
Enfeksiyonlar
Nonspesifik enfeksiyonlar ve pnömoni
Tüberküloz
Spontan pnömotoraks
Kortikosteroid farmakokinetiğine etkisi
Cerrahi girişim sonrası etkileri

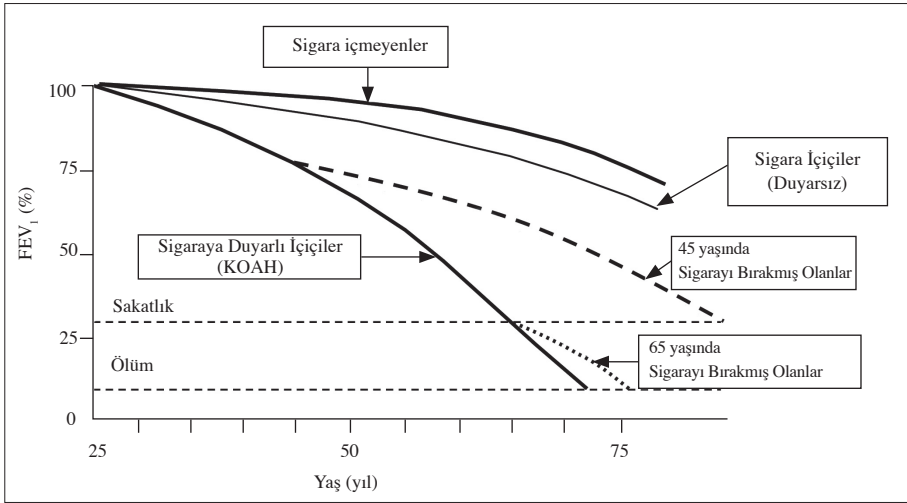
KOAH en sık görülen 4. hastalıktır, 2020 yılında en sık görülen 3. mortalite nedeni olması beklenmektedir. ABD'de 16 milyon KOAH olduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 30-35 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans, morbidite ve mortalite verileri KOAH'ın sıklığını olduğundan daha düşük göstermektedir. Çünkü KOAH klinik bulgu verene kadar ve hastalık ilerleyene kadar genellikle teşhis edilmemektedir. Avrupa Birliği'nde farklı ülkeler arasında KOAH prevalansı değişmekle birlikte, erişkin nüfusun yaklaşık %6'sının KOAH olduğu, prevalansın yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Sakatlığa göre düzeltilmiş yaşam yılı (DALY) kaybı açısından KOAH'ın 2020 yılında en sık 5. hastalık nedeni olacağı tahmin edilmektedir. KOAH'ın ABD'de 14.7 milyar Amerikan Doları (\$) doğrudan sağlık harcaması, 4.7 milyar \$ dolaylı sağlık harcaması, 4.5 milyar \$ erken ölüme bağlı harcamalar olmak üzere toplam 23.9 milyar \$ sağlık harcamasına neden olduğu düşünülmektedir. Ulusal Hastalık Yükü çalışması verilerine göre, KOAH'ın Türkiye'de en sık 3. ölüm nedeni olduğu saptanmıştır (2-5).

KOAH akciğerin zararlı partikül veya gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Tütün, KOAH gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. KOAH'lıların %80'i sigara içen hastalardır. Tütün ve KOAH arasında doza bağımlı ilişki vardır; fazla sigara içenlerde KOAH gelişme riski daha yüksektir. Hem sigara içme süresi hem de günlük içilen sigara miktarı önemli görülmüşse de, sigara içme süresinin KOAH gelişme riski açısından daha önemli olduğu saptanmıştır. Pasif sigara maruziyeti de KOAH gelişme riskini artırmaktadır. Sigara içenlerin %20'sinde KOAH gelişmektedir. Sigara içenlerin tümünde değil de, neden sadece %20'sinde KOAH geliştiği tam bilinmemektedir, genetik başta olmak üzere diğer faktör-

lerin de burada etkili olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan sigara içen kişilerin hangisinde KOAH gelişeceğini gösteren bir ön test veya belirteç bulunmamaktadır (2,3,6,7).

Yaşamları boyunca sigara içenlerin %40'ında, hatta daha fazlasında kronik bronşit semptomları gelişmektedir (8). Kronik bronşit, solunum fonksiyonlarında hızla azalmaya ilişkin olup, KOAH gelişme riskini ve mortalitesini artırmaktadır (9,10). Genel nüfus örneklem verileri hem kadınlar hem de erkekler arasında solunum semptomlarının sigara içenlerde sigara bırakanlara ve sigara içmeyenlere göre daha sık olduğunu göstermiştir. Kronik öksürük erkek ve kadınlarda sigara içme durumuna göre sırasıyla, sigara içenlerde %24-%20.6, sigarayı bırakanlarda %4.7-%6.5 ve sigara içmeyenlerde %4-%5 oranında saptanmıştır. NHANES III çalışmasında sigara içen erkek ve kadınlarda KOAH prevalansı sırasıyla %14.2-%13.6, sigara bırakan ve içmeyen erkek ve kadınlarda sırasıyla %6.9-%6.8 ve %3.3-%3.1 olarak bulunmuştur (2,3).

Fletcher ve Peto'nun 1977 yılında yayınlanan çalışması, sigarayı içme veya bırakma durumunun birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümdeki ( $FEV_1$ ) yıllık azalmaya etkileri konusunda önemli bilgiler sağlamıştır (Şekil 1). Normalde 35 yaşından sonra sigara içmeyenlerin  $FEV_1$  değerlerinde 18-30 ml azalma gözlenir. Sigara içenlerin  $FEV_1$  değerlerinde azalma miktarı sigara içmeyenlerin iki katıdır. Sigara içenlerin %15-20'sinde (sigaraya duyarlı içiciler) yıllık  $FEV_1$  azalması 120-150 ml'e çıkmaktadır. Kişi sigarayı bırakırsa mevcut solunum fonksiyonlarında bozulma düzelmemekle birlikte, yıllık  $FEV_1$  azalma hızları düşmektedir. Bu sonuçlar, daha sonra yapılan Akciğer Sağlığı Çalışmasıyla da doğrulanmıştır (11-13).  $FEV_1$  değerlerinde hızla azalmanın mortaliteyle ilişkili olduğunu göster-



Şekil 1. Sigara içme / bırakma durumunun solunum fonksiyon testlerindeki yıllık azalmaya etkisi

ren önemli çalışmalar vardır. Tütün, erken erişkin dönemde FEV<sub>1</sub>'deki azalmanın başlangıç yaşını öne çeker, orta ve ileri yaşlarda gözlenen FEV<sub>1</sub> azalmasını daha da hızlandırır. İçilen sigara miktarı ile FEV<sub>1</sub> azalma hızı arasında doz ilişkisi vardır (4,12,14,15).

Tütündeki oksidanların direkt etkisi ve inflamatuvar hücrelerden salınan oksidanlar akciğer hasarına neden olur. Tütün akciğerlerdeki antiproteaz savunma ve onarım mekanizmalarını da bozmaktadır. Sigara içenlerde gelişen goblet hücre metaplazisi, proteaz inhibitörlerinin salınımından sorumlu "clara" hücrelerinin yerini alarak fonksiyonlarını yapmalarını engellemektedir. Sigaranın yol açtığı hasar, savunma ve onarım mekanizmalarıyla düzeltilemezse amfizem gelişmektedir. Tütün birçok inflamasyon ve immün hücre tipinde değişikliğe yol açar, elastaz aktivitesini artırır. Sigara içilmesine bağlı olarak büyük hava yollarında silya kaybı, mukus gland hiperplazisi, goblet hücre sayılarında artış, skuamöz metaplazi, küçük hava yollarında mukus birikimi, alveol destrüksiyonu ve küçük arter sayılarında azalma görülür. Tütün akciğerlerde nötrofillerin hızla toplanmasını sağlar, makrofajları stimüle eder. Nötrofillerde interlökin-8 (IL-8), kompleman 5a (C5a), lökotrien B4 (LTB<sub>4</sub>) salınımına yol açar. KOAH'lı sigara içenlerin bronş epitellerinden salınan monosit kemoattractan protein-1 (MCP-1), transforming growth faktör-β1 (TGF-β1), interferon-gamma ile indüklenen protein-10 (IP-10/CXCL-10) ve IL-8 miktarları sigara içmeyen KOAH'lılara göre daha fazladır. Tütün, reaktif oksijen kaynakları (ROS) ve musin üretimini indükler, küçük hava yollarında inflamasyon ve fibrozise neden olur. Alveollerde oluşturduğu destrüksiyonla KOAH'a yol açmaktadır (1-3,6,16,17). Belirgin KOAH'ı olanlarda sigara dumanındaki karbon monoksit (CO), kötü olan solunum fonksiyonlarını daha kötüleştirir ve egzersiz toleransını azaltır. CO, Hb'e bağlanarak, Hb'in O<sub>2</sub> taşıma kapasitesini azaltır. Karboksi-hemoglobin seviyesi sigara içmeyenlerde %1'den azdır, sigara içenlerde %5-10 oranındadır (1). KOAH'ta pulmoner vasküler yapılarda da patolojik değişiklikler olmaktadır. Ventilasyon ve gaz değişimindeki bozulma hipoksemiye yol açmakta, pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı gelişen vazokonstrüksiyon pulmoner arterlerde rezistans artışına ve pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmesi hastalıkta yaşam süresini kısaltan ve prognozu olumsuz etkileyen bir durumdur (2,3). Ayrıca, genetik olarak α1 antitripsin eksikliği olan hastaların sigara içmesi halinde daha erken dönemde ve daha şiddetli KOAH gelişmektedir (4).

Finlandiya'da yapılan 30 yıllık izlem çalışmasında, KOAH'ın kümülatif insidansı, halen sigara içenler, sigarayı bırakanlar ve sigara içmeyenlerde sırasıyla %32, %14 ve %12 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, sigara içen ve kronik bronşiti olan kişilerin yarısında, sigara içmeyen kronik bronşiti olan kişilerin ise beşte birinden daha azında ileriki yıllarda KOAH geliştiği bildirilmiştir (8,14). İsveç izlem çalışmasına göre, orta ve ileri yaş gruplarında KOAH insidansı sigara içenlerde (%10.6-%18.8), sigara içmeyenlere (%1.6-%7.6) göre 6 kat daha yüksektir (19).

Norveç izlem çalışmasında KOAH tanısı erkeklerde %8.6, kadınlarda %3.6 oranında bulunmuştur. Dokuz yıllık izlem süresinin sonunda, 20 paket-yıldan fazla sigara içenlerde KOAH görülme sıklığı %22.7 iken, sigara içmeyenlerde ise bu oran sadece %1.8'dir (19). Normal solunum fonksiyonlarına sahip 30-60 yaşlarında 8045 bireyin 25 yıl süresince izlendiği Kopenhag ili kalp çalışmasında, sigara içenlerin %25'inde orta ve daha yüksek evrelerde KOAH geliştiği saptanmıştır. Bu süre boyunca erken dönemde sigarayı bırakanlarda ağır KOAH gelişmemektedir (9). Avrupa Toplum Akciğer ve Kalp Survey (ECRHS) çalışmasının verilerine göre, 20-44 yaşlarında genç erişkinlerde KOAH insidansı %2.8, fazla sigara içenlerde bu insidans %5.7'dir (7,20).

Tütünün KOAH'ın gelişmesine neden olan zararlı etkilerine kadınların daha duyarlı oldukları son çalışmalarda gösterilmiştir. KOAH tanılı kadınlarda yıllık FEV<sub>1</sub> azalması KOAH tanılı erkeklere göre daha hızlı olmaktadır (30). Paket-yıl başına kaybedilen tahmini FEV<sub>1</sub> değerinin kadın sigara içicilerde 7.4 mL, erkek sigara içicilerde 6.3 mL olduğu bildirilmiştir (4). Kırk yaşından büyük 169871 Çin'li erişkinin 8.3 yıldır takip edildiği çalışmada, sigara içme prevalansı ve topluma atfedilen riskin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna rağmen, tütüne bağlı ölüm riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu, kadınlarda KOAH'ın tütüne ilişkili görülen en sık hastalık olduğu gösterilmiştir (21). Pasif sigara maruziyeti olan kadınlarda pasif sigara maruziyeti olmayanlara göre ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri 90-130 ml daha düşüktür. Oniki yıllık mortalite karşılaştırma çalışmasında sigara içmeyen kadınlarda pasif sigara maruziyetinin KOAH'dan ölüm riskini 5.7 kat artırdığı gösterilmiştir (22).

Sigaranın bırakılması KOAH'ı önleyen veya ilerlemesini durduracak tek yöntemdir (2,3). Sigara bırakanlarda sigara içme süresi ve miktarına bağlı değişmekle birlikte, mortalite riski sigara içenlere göre %32-84 oranında azalır (12). Akciğer Sağlığı Çalışması'nın sonuçlarına göre sigara içenlerde FEV<sub>1</sub> kaybı erkeklerde 66.1 mL, kadınlarda 54.2 mL'dir. Çalışmanın başında sigarayı bırakanlarda yıllık FEV<sub>1</sub> kaybının erkeklerde 30.2 ml ve kadınlarda 21.5 ml olduğu bulunmuştur (2).

### **Akciğer Kanseri**

Tütün, en sık görülen ve en önemli önlenabilir kanser nedenidir, tüm kanserlerin %30'undan sorumludur. Akciğer kanserinin %94'nün nedeni tütündür. Akciğer kanseri gelişme riski sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 20 kat daha yüksek bulunmuştur. Avrupa Birliği'nde akciğer kanserinin prevalansı yüzde 26-242, insidansı yüzde 8-62'dir. Akciğer kanseri mortalite riski sigara içen erkeklerde hiç sigara içmeyenlere göre 23.9, sigara içen kadınlarda sigara içmeyen kadınlara göre 14 kat daha yüksektir. Hiç içmeyenlerde rölatif risk %1'den azdır (1,4,23,24). Çin çalışmasının sonuçlarına göre, akciğer kanseri, sigara içimiyle ilişkili toplumda en fazla riske sahip olan hastalıktır; erkeklerde %50.6, ka-

dınlarda %14.8 oranında risk bildirilmektedir (21). Ülkemizde akciğer kanseri hastalarında sigara içme oranının %91.5 olduğu saptanmıştır (25).

Akciğer kanseri gelişme riski sigara içme süresi ve günlük içilen sigara miktarına göre değişmektedir. ABD Kanser Önleme Çalışması II, akciğer kanseri riskini ön görmeye yıl bazında sigara içme süresinin, günlük içilen sigara adedinden çok daha önemli olduğunu göstermiştir. Sigaraya başlama yaşı da kanser riskini etkilemektedir (4,26). Diğer yandan, pasif sigara maruziyeti ve düşük doz sigara içilmesi de akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Sigara içmeyenlerde, sigara içen eşleri olanların akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyen eşleri olanlara göre daha yüksektir. Sigara içmeyenlerde gelişen akciğer kanserinin yaklaşık dörtte birinin pasif sigara maruziyetine bağlı olduğu kabul edilmektedir, pasif sigara maruziyetinin A sınıfı kanserojen olduğu kanıtlanmıştır (23).

Tütün ile akciğer kanseri ilişkisini ilk 1912 yılında Adler saptamıştır. Müller 1939 yılında 89 erkek hastayı aynı sayıda aynı yaşta sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmış, akciğer kanseri gelişmesi ile tütün arasında istatistiksel ilişki saptamıştır. 1950'lerde Wynder ve Graham ABD'de sigara içen erkek ve kadınlarda akciğer kanserinin sigara içmeyenlere göre 13 ve 6 kat daha fazla olduğunu bildirirken, Doll ve Hill İngiltere'de sigara içmenin erkeklerde kanser riskini 14 kat, kadınlarda 2.5 kat artırdığını göstermiştir. Doll ve Hill 50 yıl süresince erkek İngiliz doktorları takip ederek, tütün akciğer kanseri ilişkisinde bilim dünyasına önemli veriler sağlamışlardır (24,27).

Tütün kanser oluşumunun tüm safhalarını etkilemektedir. Tütünün tümör başlatıcıları (initiyatör), tümör düzenleyicileri (promoterlerin), kokarsinojenler ve tümör önleyici (supressör) genlerin gelişmesinde rolleri vardır. Tütündeki toksinler hücrelerde mutasyona, epitel hücre bozukluğuna, hafif-orta metaplazik değişikliklerden ağır displaziye varan değişikliklere yol açarak kanser gelişmesine neden olur. Tütün p53 gen mutasyonunu indükler, p53 tümör supressör geni küçük hücreli akciğer kanserinde %90, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %30-50 oranında saptanır. DNA eklentileri (DNA adduct) kansere neden olan kimyasala kovalent olarak bağlanmış DNA parçasıdır. Bu kanser oluşumunun ilk basamağı olarak kabul edilir. DNA eklenti seviyeleri sigara içme düzeyiyle ilişkilidir. Tütündeki kanserojenler DNA eklentilerinde G-T transversiyonuna sebep olur. Tütün CYP1A1 ve CYP2D6 enzimlerini, mspI ve exon7 polimorfizmini, glutatyon S transferaz (GSTM1) null genotipi etkileyerek akciğer kanseri riskini artırmaktadır (24,28,29). Tütün ve kanser ilişkisi, tütün ve kanser patogenezi bölümünde daha detaylı olarak tartışılmıştır.

Son çalışmalarda tütündeki kanserojenlere kadınların erkeklere göre daha hassas olduğu, aynı düzeyde sigara içen kadınlarda erkeklere göre akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30).

Akciğer kanseri gelişme riski, sigara bırakan kişilerde sigara içenlere göre giderek azalmaktadır ve sigara bırakma süresi artıkça kanser riski azalmaktadır. An-

çak uzun süre bırakma dönemlerinde bile akciğer kanseri riski hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek oranlarda kalmaktadır. Doll ve Hill'in verilerine göre, 50 yaşında sigaranın bırakılması akciğer kanserine bağlı ölüm riskini yarı yarıya azaltmakta, 30'lu yaşlarda sigaranın bırakılması riski hemen hemen tamamen ortadan kaldırmaktadır (4,27).

### **Astım**

Astım hava yolu inflamasyonu, bronş aşırı duyarlılığı ve yaygın geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır (31).

Tütün astımlı hastaları birçok açıdan olumsuz etkilemektedir. Astımlı hastalarda allerjik duyarlılık riskini, bronş aşırı duyarlılığını, total immünglobulin (Ig) E düzeylerini artırmakta, inhaler ve sistemik kortikosteroidlere yanıtı azaltmaktadır. Astımlılarda yıllık FEV<sub>1</sub> değerlerindeki azalma, astımı olmayanlara göre daha fazladır, eğer kişi sigara da içiyorsa bu azalmanın daha da fazla olduğu görülmektedir. Sigara içen astımlıların sigara içmeyen astımlılara göre semptomları daha ciddi, atakları daha sık ve ağır seyretmekte, astımla ilişkili hastane başvuru ve ölüm riskinin arttığı saptanmaktadır (31,32). Ulusal İngiliz Çalışması sonuçlarına göre, kişinin düzenli sigara içmesi genç erişkinlerde astım riskini 4.4 kat artırmaktadır. Finlandiya çalışmasında ise astım prevalansı erkek sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre 1.73 kat daha yüksektir. Atakla başvuran 1847 astım hastasında sigara içme oranı %35 olarak saptanmıştır. Sigara içen astımlı hastalarda acil başvurusu daha siktir ve sigara içenlerin yarısında tütün astımı kötüleştirir (6,16).

Astımlı hastalarda sigara içme prevalans oranları genel topluma benzerdir. Sigara içen astımlı hastaların hava yollarında sigara içmeyen astımlı hastalardan farklı bir inflamatuvar patern vardır. Sigara içen astımlıların balgam nötrofil sayıları, IL-8 seviyeleri artmış, eozinofil sayıları azalmıştır. Tütün, astımdaki inflamasyon fenotipini eozinofillerden nötrofillere değiştirmekte, hastalığın kliniğini ve tedaviye yanıtını olumsuz etkilemektedir (31,32).

Pasif sigara maruziyeti de astımlı hastalarda birçok etkiler oluşturmaktadır, reaktif hava yolu hastalıklarına ve astım atağına yol açabilmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan pasif sigaranın astıma yatkınlık oluşturan genleri etkilediği gösterilmiştir. Sigara içen annelerin bebeklerinde astım riski, sigara içmeyen annelerin bebeklerine göre 2.1 kat daha yüksektir. Sigarayı bırakan astımlılarda, sigaraya devam eden astımlılara göre, solunum semptomlarında ve histamine bağlı solunum yolları aşırı duyarlılığında iyileşme gözlenmiştir (31,32).

### **Asbestozis**

Tütün asbestozis oluşumunu etkilemektedir. Hem sigara içenler hem de sigarayı bırakanlarda sigara içmeyenlere göre, akciğer grafisinde yüksek oranda asbeste bağlı düzensiz opasiteler saptanmaktadır. Tütün asbest maruziyeti olanlarda interstiyel fibrozis gelişimini artırmaktadır. Sigara içen asbest sanayi işçilerinde, si-

gara içmeyen işçilere göre asbestozise bağlı mortalite daha yüksektir, sigarayı bırakan işçilerde bu risk azalmaktadır. Asbestozis, asbest maruziyetinden yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Sigara içen asbest maruziyeti bulunan olgularının solunum fonksiyon testlerinde sigara içmeyenlere göre daha düşük FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri saptanmıştır. Akciğer kanseri riski, sigara içen ve asbest maruziyeti olanlarda; sigara içen ve asbest maruziyeti olmayanlara göre 9 kat, sigara içmeyen ve asbest maruziyeti olmayanlara göre 92 kat daha fazladır (33-35).

### **İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH)**

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), nefes darlığı, diffüz parankim infiltrasyonu ve gaz değişim bozukluğu ile seyreden geniş bir hastalık grubudur. Etiyolojisinde çok değişik faktörler bulunmakla birlikte, bazı İAH'larının nedeni bilinmez. Respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), erişkin PLHH tütünle ilişkili İAH'larını oluşturur. Bu hastalıklarda tütünün etkisine bağlı olarak terminal ve respiratuvar bronşiyoller ile akciğer parankiminde çeşitli patolojiler ortaya çıkmaktadır. Tütünle ilişkili İAH'larında; KOAH, akciğer kanseri gibi diğer tütünle ilgili akciğer hastalıklarından farklı olarak, tütünün hastalığa etkisini açıklayan fizyopatolojik mekanizmalar tam bilinmemektedir. Bunun en önemli nedeni bu hastalıkların daha az görülmesi ve özellikle pnömonitiserin birbirinden ayrımının bazen yapılamamasıdır. Tütünle ilişkili İAH'larında sigaranın bırakılmasının çok önemli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu kanıtlanmıştır. Hastalar sigarayı bırakma açısından kuvvetle cesaretlendirilmeli, hastalara uygun sigara bırakma yöntemleri kullanılmalıdır (36,37).

### **İdyopatik İnterstisyel Pnömoniler (İİP)**

Respiratuvar bronşiyolit (RB), RB-İAH ve DİP patogenezinde tütünün önemli rolü vardır. Bu hastalıkların seyri diğer idyopatik interstisyel pnömonilerden (İİP) farklıdır. İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olgularında sigara içme oranları yüksektir. Ayrıca, tütün kriptojenik organize pnömoni (idyopatik bronşiolitis obliterans organize pnömoni) risk faktörleri arasında yer almaktadır (36,37).

### **Respiratuvar Bronşiolit İle İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH) - Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)**

RB, RB-İAH, DİP aynı fizyopatolojik değişikliğin farklı spektrumlarını oluşturduğu için aynı alt başlıkta birbirleriyle karşılaştırılarak ele alınacaktır. RB-İAH ve DİP'in demografik bulguları, kliniği, radyolojisi, tedavi yaklaşımı ve prognozu diğer İİP'lerden farklıdır. Örneğin RB-İAH ve DİP hastalarında prognoz daha iyidir, ortalama yaşam süresi 10 yıldır. Diğer İİP'lerde ortalama yaşam süresi 3 yıl olarak saptanmaktadır. RB-İAH, daha önceki yıllarda sigara içicilerin bronşiyoliti olarak isimlendirilmişti. RB-İAH 40-50 yaşlarda ve sigara içen hastalarda görülür. Genellikle hastalar 30 paket-yıl sigara içmişlerdir, daha erken yaş-



larda hastalık saptananlarda en az 10 yıl süreyle günde 2-3 paket olmak üzere daha yoğun sigara içme anamnezi gözlenmektedir. DİP 40'lı yaşlarda görülür, hastaların %90'nının sigara içtiği tespit edilmiştir. Her iki hastalıkta erkeklerde daha sıktır. RB-İAH ve DİP hastalarının alveollerinde pigmente makrofaj birikimi olur. Bu birikimin tütün maruziyetine bağlı idyosenkratik reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Kahverengi pigmentli alveolar makrofajlara "sigara içenlerin pigmenti" de denilmektedir. RB'te sadece bronşiyollerde alveolar makrofaj birikimi (bronşiyolit) saptanırken, RB-İAH'ında bronşiyolit yanı sıra interstisyel inflamasyon ve daha nadir olarak peribronşiyoller parankimde fibrozis gelişimi gözlenir. RB-İAH'ında patoloji birinci ve ikinci respiratuvar bronşiyollerde iken, DİP alveolleri yaygın olarak tutar, panlobuler tutulum saptanır, %15 oranında hafif veya orta derece fibrozis gelişir. Sonuç olarak, histopatolojik olarak RB-İAH bronşiyolosentrik tutulum gösterirken, DİP diffüz tutulum gösterir. Radyolojik bulgular açısından RB-İAH'ında yaygın yamalı buzlu cam görünümü ve sigara içenler için tipik olan sentrilobüler amfizem saptanır. DİP'te ise genellikle akciğerlerin bazallerinde ve periferik alanlarında buzlu cam paterni ve retiküler çizgiler vardır. RB-İAH ve DİP saptanan hastaların histopatolojik bulgularını inceleyen bir çalışmada, interstisyel fibrozis, lenfoid follikül ve eozinofilik infiltrasyonun DİP hastalarında RB-İAH olanlara göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada RB-İAH bulunan 29 hastanın 27'si (%93) sigara içerken, 20 DİP hastasının 12'si (%60) sigara içmekteydi. Hastaların sigara içme durumuna göre histopatolojik bulgularında bir fark saptanmamıştır. DİP hastalarının yaşam sürelerine bakıldığında sigara içenlerde yaşam süresi sigara içmeyenlere göre daha az olmakla birlikte (7 ve 8.8 yıl), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Başka çalışmalarda RB-İAH olan olguların alveolar makrofajlarında saptanan pigment derecesinin sigara yüküyle doğru orantılı olduğu ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde sigara içen hastalarda daha fazla langerhans hücre birikimi olduğu gösterilmiştir. Sigaranın bırakılması bu hastalıkların temel tedavisidir, hastaların büyük bir kısmında yarar sağlar. Bazı kişilerde sigara bıraktıktan sonraki dönemde, tütünün neden olduğu kronik inflamasyonun devam etmesine bağlı olarak semptomlar uzun süre devam edebilir. Tekrar sigaraya başlayan hastalarda nöksler olabilmektedir. Sigara içimine devam eden DİP'lerde hastalığın ilerlemesi kaçınılmazdır (1,6,36-38).

### **İdyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)**

Akciğerlere sınırlı kronik fibrozan İPF olup, nedeni bilinmemektedir. Patolojisinde olağan (usual) İP tablosu saptanır. Tütünün İPF gelişmesiyle de ilişkisi gösterilmiştir; hastalık sırasında ve öncesinde sigara içenler arasında İPF gelişme oranı daha yüksektir ve çeşitli çalışmalarda İPF hastalarında sigara içme oranı %41-83 arasında değişmektedir (36). Sigara içenlerde İPF gelişme riski 1.6 kattır, sigara yükü daha fazla olanlarda (21-40 paket-yıl) olası risk 2.3 kata yükselmektedir (39). Tütünün hastalığın doğal seyrine etkisi tam açıklık kazanmamakla birlikte;

ileri patolojik evre, erkek cinsiyet ve ileri yaşla birlikte sigara içme öyküsü varlığının hastalığın uzun dönem mortalitesini etkileyen önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (4). İPF hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörleri inceleyen bir çalışmada sigara içenlerde (116.4 ay); eskiden sigara içenlere ve sigara içmeyenlere (25.3 ve 27.2 ay) göre yaşam süresi daha uzun bulunmuştur. Bu durum, sigara içenlerin semptomları daha erken başladığı için doktora daha erken başvurmaları ile açıklanmıştır. Ayrıca sigara içenlerde alveolar alanda makrofaj birikimi ve inflamasyonun artması, artan akciğer volümü ve hastalığın amfizemle birlikteliğinin hastalığın prognozunu değiştirebileceği bildirilmektedir. Ancak kanaatimce, bu çalışmada sigara içen İPF olgularında yaşam süresinin daha uzun olduğu sonucunu genel varsayım olarak kabul etmek doğru değildir. Çünkü çalışmada alınan 238 hastanın 33'ü halen, 121'i önceden sigara içerken ve 84'ü sigara içmiyor. Çalışmada tüm İPF hastaların yaş ortalaması 61.4, hiç sigara içmeyenlerin ve önceden sigara içenlerin yaş ortalaması 62.3 ve 62.6 iken, sigara içenlerin yaş ortalaması 54.7'dir. Hiç sigara içmeyen ve sigara içen grupların yaşları arasındaki istatistiksel farklılık yaşam sürelerini sigara içen hastalar lehine etkileyebilir, 62 yerine 54 yaşında ortalama 7 yaş daha erken hastalığa yakalanma yaşın getireceği ek morbiditelere bağlı mortaliteleri azaltacaktır. İkinci olarak bu çalışmada İPF'nin cinsiyet dağılımı erkek/kadın (E/K) 152/86 (%64, %36), halen sigara içenlerde E/K dağılımı 23/10 (%70, %30), önceden sigara içenlerde E/K dağılımı 96/25 (%79, %21), sigara içmeyen 84 hastada E/K dağılımı 33/51 (%39, %61) olarak bulunmuştur. Halen ve önceden sigara içen hastaların daha çok erkek olması ve sigara içmeyen hastaların daha çok kadın olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Erkekler ve kadınlar arasında yaşam süresi arasında istatistiksel bir fark bulunmasa da, 30 ve 39 ay olarak saptanan yaşam süreleri arasındaki 9 aylık fark zaten yaşam süresi ortalama 3 yıl olan bu hastalık için önemlidir. Çalışmadan çıkan sigara içmeyenlerde yaşam süresinin az olduğu sonucu, bayan hasta popülasyonunun bu grupta daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmada İPF hastalarında yaşam süresi şikayetler başladıktan sonra 81 ay, doktor başvurusundan sonra 35 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca sigara içenlerde çomak parmak daha sıktır, pulmoner hipertansiyon sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazla görülmüştür (40).

Halen veya önceden sigara içen İPF hastalarında, eşlik eden KOAH nedeniyle akciğer volümleri diğer İPF hastalarına göre daha yüksek saptanmaktadır (36,37).

### **Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis**

Pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH) genç sigara içen kişilerde görülen nadir bir hastalıktır. PLHH tek başına görülebileceği gibi deri, kemik ve hipofiz bezi tutulumu şeklinde birçok sistemi ilgilendiren bir sendromun parçası olabilir. Hastaların %90'ından fazlası sigara içmektedir. Hastalığın patogenezini tam bilinmemektedir. Terminal ve respiratuvar bronşiyol epitellerinde akciğere

özgü histiyositler olan langerhans hücrelerinin aşırı birikimi görülür. Buna yol açan neden tam bilinmese de, histopatolojik incelemelerde hastalığın bronşiyoller dağılımından dolayı inhaler bir antijenin neden olduğu düşünülmektedir. Tütünün nöroendokrin hücrelerden bombesin benzeri peptidlerin salınımını artırdığı, bunların da monosit kemotaksisine, sitokin salınımına ve epitelyal hücre ve fibroblast yapımına yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca tütün içeriğinde bulunan tütün glikoproteinlerinin anormal T hücre çoğalmasına katkıda bulunarak hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Nikotinin sigara içenlerin alveolar makrofajlarında osteopontin ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) salınımına yol açtığı, bununda langerhans hücre ve makrofajların birikimine neden olduğu öne süren yeni çalışmalar da vardır. Hastaların BAL örneklerinde CD1a pozitif hücreler görülür. Yoğun sigara içenlerde ve bazı İAH'da da bu hücreler görülmekle birlikte, %5'in üzerinde görülmesi PLHH için önemlidir. Sigaranın bırakılması en önemli ve tek tedavi yaklaşımıdır. Kortikosteroid ve immunsüpresiflerin tedavideki yeri tartışmalıdır. Prognoz sigara bırakanlarda iyidir. Sigara bırakanlar arasında tam radyolojik düzelmenin görüldüğü olgular sıktır (26,36,37,41,42).

### **Good-Pasture Sendromu**

Good-Pasture sendromu akciğer ve renal tutulumun beraber görüldüğü otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %60-80'ni erkekler oluşturur. Hastalık 20-30 yaşlarda erkeklerde daha sık, ileri yaşlarda her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir. Good-Pasture sendromu %5-10 oranında sadece akciğer yakınmalarıyla klinik vermektedir. Tütün Good-Pasture sendromlu olgularda diffüz alveolar hemorajinin (DAH) gelişmesine neden olur. DAH, sigara içen Good-Pasture sendromlularda %100 görülürken, sigara içmeyen Good-Pasture sendromluların %20'sinde ortaya çıkmaktadır. Sigarayı bırakanlarda DAH nökslerinde azalmalar saptanır. Tütün, kapiller permeabiliteyi artırarak, hastalığa yol açan antibazal membran antikolların alveolar bazal membrana geçişlerini sağlamaktadır (43).

### **Diğer İnterstiyel Akciğer Hastalıkları**

Pulmoner alveolar proteinozis sigara içenlerde daha sık görülür. Yirmi dört olgulu bir seride sigara içme oranı %75, sigara yükü 29 paket-yıl olarak bulunmuştur (44). Ayrıca tütün romatoid artrit olan hastalarda belirgin pulmoner fibrozis gelişmesi için risk faktörüdür (45).

### **Enfeksiyonlar**

#### **Nonspesifik Enfeksiyonlar ve Pnömoni**

Tütün solunum sistemi enfeksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Tütün alveol ve bronşiyollerde inflamasyon ve fibrozise, mukozal geçirgenlikte artışa, mukosilyer klirenste yetersizliğe, solunum epitelinde harabiyete, hücresel ve humoral immun sistem fonksiyonlarında çeşitli değişikliklere yol açmaktadır. Sirkü-

le eden Ig seviyelerinde, antijene antikor yanıtında, yardımcı T hücre (CD4 lenfosit) sayısında, fagositoz aktivitesinde ve proinflamatuvar sitokin salınımında azalma olmaktadır (1).

Tütünün erişkinlerde toplum kökenli pnömoni (TKP) için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. TKP gelişmesinde sigara içimine atfedilen riskin %32.4 olduğu bildirilmiştir. Tütün, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumoniæ* enfeksiyon riskini artırır, orofarenks epitelinde *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* adhezyonunu artırmaktadır. KOAH'lılarda sigara içilmesi pnömokoksik pnömoni (*Streptococcus pneumoniae*) gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Tütün sağlıklı erişkinlerde invaziv pnömokokkal hastalıkla ilişkilidir. Pnömoni riski sigara içenlerde, pasif sigara maruziyeti olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca her iki durumda da pnömoni riski sigara içmeyen ve sigara maruziyeti olmayanlara göre daha yüksek gözlenmektedir. Pnömokoksik pnömoni riski sigara bırakıldıktan 10 yıl sonra sigara içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Tütün, influenza, grip, varisella gibi viral enfeksiyonların gelişmesini artırmaktadır. İnfluenza sigara içenlerde daha şiddetli seyretmekte, daha fazla iş kaybı gözlenmektedir. Sigara içen ve kronik bronşiti olan hastalarda önceki 3 ayda antibiyotik kullanımı solunum florasında değişikliğe yol açmakta, daha agresif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Sigara bırakma sürelerinin pnömoni riskini etkilediği, dört yıldan uzun süredir sigarayı bırakmış olanlarda pnömoni riskinin bir yıldan az süredir bırakmış olanlara göre daha fazla azaldığı gözlenmektedir. Hiç sigara içmeyen 65 yaşından büyük kişilerde pasif sigara maruziyetinin de TKP için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (46-48).

### **Tüberküloz**

Hindistan'da tütünün tüberküloz prevalansını 2-4 kat artırdığı; hem günlük içilen sigara adetinin (10 adetten az ise 1.75 kat, 10-20 adet ise 3.17 kat, 20 adetten fazla ise 3.68 kat), hem de sigara içme süresinin (10 yıldan az ise 1.72 kat, 11-20 yıl arası ise 2.45 kat, 20 yıldan fazla ise 3.23 kat) tüberküloz gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (49). Hindistan'da 43000 erişkin erkek ölümünün incelendiği retrospektif çalışmada, tüberküloza bağlı mortalitenin sigara içenlerde 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Hindistan'da tüberküloza bağlı ölümlerin yarısının nedeni tütün olup, tüm orta yaş erkek ölümlerinin ¼'nü tüberküloz oluşturmaktadır (50). İspanya'daki bir çalışmada 15 yaşından önce çocuklarda tüberküloz gelişmesinde ebeveynin sigara içiminin rolü olduğu gösterilmiş, tek ebeveynin sigara içmesinin tüberküloz riskini 4.2 kat, hem annenin hem babanın sigara içmesinin 7.2 kat artırdığı gösterilmiştir (51). Tütünün bir enfeksiyon hastalığı olan tüberküloza etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte, T hücre aracılığı bağışıklık gelişme kapasitesinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,4,51).

Tüberkülozda tütünün etkisini araştıran 1988-2006 yılları arasında yayınlanan 34 makalenin verileri ve bu verileri inceleyen derlemenin sonucuna göre; tütün, *Mycobacterium tuberculosis* ile enfeksiyon ve tüberküloz hastalığı gelişme riskini, tüberküloza bağlı mortaliteyi artırmakta, daha ağır hastalık formlarının gelişmesine neden olmaktadır (51).

### **Primer Spontan Pnömotoraks**

Erkek sağlıklı içiciler arasında yaşam boyu pnömotoraks gelişme riski %12 iken, sigara içmeyen erkeklerde bu risk %0.1'dir. Kadın sağlıklı sigara içiciler arasında daha az düzeyde olmakla birlikte böyle bir eğilim vardır. Spontan pnömotoraks gelişen hastaların %91'inde sigara içme öyküsünün olduğu görülmüştür. Sigara içenlerde spontan pnömotoraks oranı sigara içmeyenlere göre 7-102 kat daha fazladır. Spontan pnömotoraks akciğer apekslerinde yer alan subplevral amfizematöz bleplerin rüptürüne bağlı gelişmektedir (52,53).

### **Kortikosteroid Farmakokinetiğine Etkisi**

Histon deasetilazların (HDAC) kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkisine aracılık ettiğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Hücre çekirdeğinde bulunan histon asetiltransferaz (HAT) ve HDAC, kromatin yapısını değiştirerek inflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenleyen çekirdek enzimleridir. HAT uyarıldığında DNA sarmalı açılarak gen transkripsiyonu artmakta, HDAC uyarıldığında DNA sarmalı kapanmakta gen transkripsiyonu azalmaktadır. Proinflamatuvar gen transkripsiyonunda artma/azalma inflamatuvar sitokin yapımını artıracak veya azaltacaktır. Tütün, hücre çekirdeğindeki histon asetilasyonu-deasetilasyonu arasındaki dengeyi bozarak, akciğerlerde proinflamatuvar genlerin aşırı transkripsiyonuna yol açar.

Sigaraya maruz kalan rat akciğerlerinde HAT aktivitesi artmakta, HDAC2 aktivitesi azalmaktadır, bu da NF-kB aktivitesinde artışa ve inflamatuvar gen salınımına yol açmaktadır. Normal sigara içenlerin alveolar makrofajlarında HDAC aktivitesi ve HDAC2 salınımında azalma olmakta, inflamatuvar stimulusla TNF- $\alpha$  ve IL-8 salınımı artmaktadır. Tütündeki peroksinitrit ve isoprostan gibi oksidanlar HDAC aktivitesini azaltarak sigara içen KOAH olgularında kortikosteroidlerin etkisini azaltmaktadırlar. Sigara içen astımlıların bronş biyopsilerinde sigara içmeyen astımlılara göre HDAC aktivitesinde belirgin azalma olmaktadır. Bu nedenle sigara içen astımlılarda hastalık daha ağır olmakta ve steroid direnci gelişmektedir. Teoflin tedavisi yanısıra anti-oksidanlar ve nitrik oksit sentaz inhibitörleri bu etkileri azaltabilir. Sigarayı bırakmak kortikosteroid yanıtını düzeltereğinden, KOAH ve astım hastalarında sigaranın bırakılması sağlanmalıdır (32,54).

### **Cerrahi Girişim Sonrası Komplikasyonlar**

Sigara içen kişilerde cerrahi sonrası pulmoner komplikasyonlar, sigara içmeyen kişilere göre daha sık görülmektedir. Akciğer ve kalp hastalığı olmayan sigara

içen kişilerde de pulmoner komplikasyonlar görülebilmektedir. Yaşlı ve fazla sigara içenlerde komplikasyonlar daha fazla gelişmektedir. Sigara içenlerde cerrahi sonrası komplikasyon sıklığı %15 iken, sigara içmeyenlerde bu oran %6'dır. Belirgin bir hastalığı olmayan sigara içenlerde karboksi hemoglobin düzeylerinin artması doku oksijenlenmesini etkilemektedir. Sekiz hafta süresince sigarayı bırakanlarda cerrahiye bağlı pulmoner komplikasyonlar daha az görülmektedir. Bu nedenle elektif cerrahi yapılacak hastalara cerrahiden 8 hafta önce sigaranın bırakılması önerilmelidir (55, 56).

### KAYNAKLAR

1. Benowitz NL, Brunetta PG. Smoking hazards and cessation. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:2453-68.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Guidelines: workshop report. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. Updated 2006 and 2008. Accessed December 2006 and December, 2008.
3. American Thoracic Society-European Respiratory Society. Guidelines: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. <http://www.thoracic.org/sections/copd>. Updated 2004. Accessed March, 2008.
4. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor. Aralık 2004; 1-477.
6. Wise RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Course and Management In: Fishman AF; chief ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2008:729-46.
7. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. (European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group). An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59:120-5.
8. Pelkonen M, Notkola I-L, Nissinen A, et al. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD and chronic bronchitis in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130:1129-37.
9. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61:935-9.
10. Pelkonen M. Smoking: relationship to chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and mortality. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008; 14:105-9.
11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-8.
12. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32:844-53.

13. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2005:10-27.
14. Pelkonen M, Notkola I-L, Tukiainen H, et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax* 2001; 56:703-7.
15. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:985-90.
16. Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1115-67.
17. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18:Suppl.34, 50-9s.
18. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, et al. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. *Chest* 2006; 129:779-885.
19. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:926-32.
20. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:32-9.
21. Gu D, Kelly TN, Wu X, et al. Mortality Attributable to Smoking in China. *N Engl J Med* 2009; 360:150-9.
22. Anthonisen NR, Manfreda J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, Jr.; eds. Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:203-22.
23. Alberg AA, Yung RC, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1328-56.
24. Strauss GM, Rathore R. Lung cancer. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, Jr.; eds. Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:787-57.
25. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69:207-10.
26. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: Suppl 1, 21S-49S.
27. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328:1529-33.
28. Rennard SI, Hepp LM, Daughton DM. Cigarette Smoking and Disease. In: Fishman AF; chief ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2008:747-61.
29. Takahashi T, Sidransky D. Biology of lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1311-27.
30. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43:1-5.

31. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. Updated 2008. Accessed December, 2008.
32. Hylkema MN, Sterk PJ, de Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J* 2007; 29:438-45.
33. Campbell IA. Smoking. In: Seaton A, Seaton D, Leitch AG;eds. *Crofton and Douglas's Respiratory Diseases*. 5th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2000:311-23.
34. Rom WN. Asbestos-related lung diseases. In: Fishman AF; chief ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2008:943-58.
35. Alfonso HS, Fritschi L, de Klerk NH, et al. Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung function in a crocidolite exposed cohort in Western Australia. *Thorax* 2004; 59:1052-6.
36. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17:122-32.
37. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:299-306.
38. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45:275-82.
39. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:242-8.
40. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Scoring System and Survival Model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171-81.
41. King TE Jr. Pulmonary Langerhan's-Cell Histiocytosis. In: Fishman AF; chief ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2008:1245-54.
42. Prasse A, Stahl M, Schulz G, et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol* 2009; 174:1683-91.
43. Schwarz MI, Collard HR, King TE Jr. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA;eds. *Murray and Nadels' Textbook of Respiratory Medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1656-78.
44. Goldstein LS, MD, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Clinical Features and Outcomes. *Chest* 1998; 114:1357-62.
45. du Bois RM, Wells AA. The lungs and connective tissue diseases. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA;eds. *Murray and Nadels' Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005:1609-33.
46. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116:375-9.
47. Goetz MB, Rhew DC, Torres A. Pyogenic bacterial pneumonia, lung abscess and empyema. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA;eds. *Murray and Nadels' Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:920-78.
48. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-80.
49. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57:964-96.



50. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003; 362:507-15.
51. Hassmiller KM. The association between smoking and tuberculosis. *Salud Publica Mex* 2006;48 suppl 1:S201-16.
52. Henry M, Arnold T, Harvey J, et al. BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58: Suppl II:39-52.
53. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987;92:1009-12.
54. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25:552-63.
55. Vintch JRE, Hansen JE. Preoperative evaluation and relation to postoperative complications. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE Jr; eds. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:113-32.
56. Wiener-Kronish JP, Albert RK. Preoperative evaluation. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:781-94.

# KALP-DAMAR SİSTEMİ VE TÜTÜN

Özgür ASLAN

Sigara içilmesi aterosklerotik kalp-damar hastalıklarıyla doğrudan ilişkilidir ve sigaranın bu hastalıkların en önemli önlenilebilir nedenlerinden biri olduğu kabul edilir (1-3). Burada sözü edilecek olan aterosklerotik kalp-damar hastalıkları; kronik koroner arter hastalığı (kararlı angina), akut koroner sendrom veya ani kardiyak ölüm tablosuyla karşımıza çıkabilen koroner arter hastalıkları (koroner kalp hastalıkları)'dır. Sigaranın koroner arter hastalıklarıyla ilişkisini gösteren klinik/epidemiolojik verilerden yola çıkarak bu zarar verici/hastalık yapıcı ilişkinin nedenleri de deneysel araştırmalarla ortaya konulmuştur. Sigara bu hastalık tablolarında hem hastalık oluş sürecinin bir parçası hem de hastalığın seyri ve klinik sonuçları için olumsuz etkileri olan bir faktör durumundadır. Sigaranın etkileri hem doğrudan hem de dumanı aracılığıyla olmakta, dolayısıyla da sigara içmek kadar sigara dumanına maruz kalmak ta kalp damar sistemi yönünden olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Bu bölümde önce sigara ve sigara dumanının koroner arter hastalıklarıyla nedensel ilişkisini ve bu hastalıkların klinik seyir ve sonuçlarına etkilerini ortaya koyan klinik/epidemiolojik veriler gözden geçirilecektir. Ardından, sigara ve sigara dumanının kalp damar sistemindeki olumsuz etkilerin fizyopatolojisi ele alınacaktır.

## **Sigaranın (Tütünün) Koroner Arter Hastalıklarıyla İlişkisi: Klinik ve Epidemiyolojik Veriler**

Sigara içilmesiyle koroner arter hastalıklarının ortaya çıkma olasılığı 2-3 kat artar (3,4). Sigaranın koroner arter hastalığının sıklığı ve seyrine etkisi doz-bağımlıdır. Olumsuz etkiler günde 1 sigara içmekle bile ortaya çıkabilirse de günde 20'den

fazla sigara içilmesinin (ağır içicilik) etkisi çok daha fazladır (5). Sigaranın risk yaratıcı etkileri genç ve orta yaşlarda daha belirgindir. Bunun nedeni olasılıkla bu yaşlarda sigara içmeyen bireylerde kalp-damar hastalığı riskinin oldukça düşük olmasıdır. Günde 20'den fazla sigara içen orta yaşlı erkeklerin miyokard infarktüsü ya da kararsız angina gibi majör bir koroner olay yaşama olasılığı sigara içmeyen yaşlılarına göre 2-3 kat daha fazladır (5). Sigaranın kalp sağlığı yönünden etkisi, sigara içme alışkanlıklarının benzer olması durumunda kadın ve erkeklerde farklı değilse de doğum kontrol haplarının kadınlarda sigaraya bağlı riskleri çok artırdığı bilinmektedir (5). Bu durum olasılıkla sigaranın ve doğum kontrol haplarının benzer biçimde trombotik olayları artırıcı etkilerinin olmasından kaynaklanır.

Tütün kullanımının akut miyokard infarktüsü (AMİ) riskini yaklaşık 3 kat artırdığı büyük ölçekli "INTERHEART" çalışmasıyla da gösterilmiştir (6). Bu çalışmanın verilerine göre sigaranın AMİ riski için etkisi gençlerde daha belirgin iken bu risk artışı erkek ve kadınlarda benzerdir ve içilen sigara sayısı ile riskin büyüklüğü arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (7). Eskiden sigara içmiş olanlar hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek riske sahipken sigaranın bırakılmasının üzerinden zaman geçtikçe bu risk azalmaktadır. Sigaranın bırakılması AMİ riskini 1-3 yıl içinde hızla azaltır ve 5 yıl içinde risk "eskiden sigara içenler" düzeyine iner (8). Sigarayı az sayıda içenlerin (<10 adet/gün) sigarayı bırakmalarından sonra 3-5 yıl içinde risk artışı kalmazken "ağır içiciler" in riski 20 yıl sonra bile azalarak devam eder (7).

Kalp-damar hastalıkları nedeniyle ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık dörtte birinden sigaranın sorumlu olduğu tahmin edilir (9). Koroner arter hastalığı nedeniyle ölüm riski sigara içenlerde içmeyenlere göre en az iki kat fazladır ve miyokard infarktüsü (Mİ) gibi akut koroner sendromlara bağlı ani kardiyak ölümlerin üçte ikisi sigara içenlerde gerçekleşir (3,10-12).

Sigara dumanına maruz kalmanın da (ikinci el içicilik, pasif içicilik, çevresel tütün maruziyeti) aktif olarak sigara içmek gibi koroner arter hastalığı riskini artırdığı seksenli yıllardan beri bilinir (13-18). Böyle bir ilişkinin olmadığını ya da etkinin çok az olduğunu öne süren araştırmaların önemli bir bölümü ya endüstri tarafından doğrudan desteklenen ve yöntemleri ciddi biçimde eleştirilen araştırmalardır ya da bu araştırmaların yazarlarının sigara endüstrisiyle çıkar bağlantıları olduğu ortaya konulmuştur (19-21). Risk, maruz kalınan sigara dumanının miktarıyla paralel biçimde artar (22). İşte ya da evde sigara dumanına maruz kalmakla genel olarak koroner arter hastalığı riskinin yaklaşık %20-50 arasında arttığı, akut miyokard infarktüsü riskinin ise %30 civarında arttığı gösterilmiştir (17,23,24). Aktif sigara içicilerinde kalp-damar hastalığı gelişme riski 65 yaşında %80 civarıyken, pasif içicilerde bu risk %30 civarındadır (25).

Sigara dumanına maruz kalmakla koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki çeşitli modellerle açıklanmaya çalışılmış (14,16,22) ve etkinin doğrusal olmayan bir doz-yanıt ilişkisi biçiminde olduğu gösterilmiştir (26,27). Pasif içicilik durumunda maruz kalınan sigara içeriği aktif olarak sigara içilmesindekinin onda biri kadar olmasına karşın kalp-damar hastalığı risk artışı “hafif içiciler”e (<10/gün) yakındır (1.3 kat vs 1.7 kat) (16,17).

Pasif içiciliğin de tıpkı aktif sigara içiminde olduğu gibi kalp-damar sistemine olumsuz etkilerinin protrombotik, proinflamatuvar, oksidatif ve endotel işlevlerini bozucu etkilerinden kaynaklandığı kabul edilir (14). Pasif içicilik durumu, kalp damar hastalıklarının akut biçimlerini (akut koroner sendromlar) kolaylaştırır ve akut koroner sendrom hastalarının klinik seyirlerini olumsuz yönde etkiler (25). Sigara dumanına maruz kalmak hemen her zaman evde ve işyerinde düzenli ve tekrarlayan biçimde gerçekleşmesine rağmen bu durumun damar ve trombosit işlevlerine etkisi daha çok akut bir etki olarak ortaya konulmuş ve akut koroner olayların potansiyel bir tetikleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (25,28).

Sigara yasaklarının hem sigara içilmesini hem de toplumsal olarak kalp damar hastalığı ve Mİ riskini olumlu yönde azalttığını gösteren veriler vardır (28,29) . Tütün endüstrisinin, bir yandan zarar azaltıcı yeni ürünler geliştirmeye çalışırken bir yandan da sigara yasağıyla mücadele etmek için “pasif içicilik”in kalp ve damar hastalıklarına neden olduğuna ilişkin kanıtları küçümseyerek tartışmaya açmak yönünde girişimleri olduğu bilinmektedir. Sigara şirketlerinin iç yazışmalarını da içeren belgeler üzerinden yapılan bir değerlendirmede, pasif içicilik durumunun kalp damar hastalıklarıyla ilişkisi hakkında yeterli kanıt olmadığı sonucuna varan derleme yazıların sigara endüstrisi tarafından nasıl parasal olarak desteklendiği ortaya konulmuştur (21).

Nikotini azaltılmış sigaraların ya da dumansız tütünlerin de kalp-damar hastalığı riskini artırdığını gösteren veriler olduğu (30,31) gibi böyle bir ilişkinin olmadığını iddia eden veriler de vardır (32). Dumansız tütünlerin kalp-damar hastalıklarıyla ilişkisini inceleyen titiz değerlendirmeler; böyle bir olumsuz etkinin olabileceği, bu etkinin sigaraya göre oldukça düşük düzeyde kaldığı ancak bu konuda kesin sonuçlara varmak için daha fazla kanıt gereksinim olduğu sonucuna varmışlardır (33,34).

### **Sigaranın (Tütünün) Kalp-Damar Sistemine Etkilerinin Fizyopatolojik Zemini ve Olası Mekanizmalar**

Sigaranın kalp-damar sistemine olumsuz etkilerinin klinik ve epidemiyolojik kanıtları yukarıda açıklandığı gibi epeyce çoksa da bu etkilerin mekanizmaları kesin olarak belirlenmiş değildir. Deneysel kanıtlara dayanılarak, sigaranın etkilerinin temelde ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve tromboz üzerinden olduğu kabul edilir (25,35).

### **Sigara, Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz**

Damarda aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi lipid metabolizmasındaki sorunlar, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun etkileştiği ve sonuçta yapısal değişikliklerin ortaya çıktığı bir süreçtir (36). Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde rol oynayan hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi faktörler, sigara ile birlikte etki yapmaktadırlar.

Endotel, damarın işlevsel bütünlüğünde önemli bir role sahiptir. Damarın kasılma ve gevşeme işlevlerini düzenleyen nitrik oksid (NO) ve prostaglandinler endotel tarafından salgılanırken tromboz, tromboliz, monositlerin yapışması ve damar düz kası proliferasyonu gibi işlevler de endotel tarafından kontrol edilir (36). Endotelin hasarlanması ateroskleroz için önemli bir başlatıcı süreçtir ve sigaranın tek başına ya da diyabet ve hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte endotelin işlevsel bütünlüğünü bozduğu gösterilmiştir (37).

Aterosklerozun ilk bulgularından biri damarın genişleyebilme yeteneğinin bozulmasıdır ve bu durum endotel işlev bozukluğunun bir yansımasıdır. Sigara dumanına 30 dakika bile maruz kalmak sonraki 24 saat içinde damar biyolojisinde önemli değişikliklere ve sonuçta endotel disfonksiyonuna neden olur (38). İster doğrudan ister pasif olarak olsun, sigaraya maruz kalmanın damarın genişleyebilme yeteneğini özellikle de endotele bağımlı vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (39-42). Endotele bağımlı vazodilatasyon nitrik oksid (NO) aracılığıyla gerçekleşir. Sigaranın vazodilatasyon yeteneğini azaltıcı etkisi olasılıkla özellikle nikotinin NO düzeylerini ve kullanımını azaltıcı etkisiyle ilişkilidir (35,39,42).

Sigara dumanına maruz kalmak çocukluk çağında bile endotel disfonksiyonuna neden olabilir (43).

Sigara içenlerin serum kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri içmeyenlere göre belirgin ölçüde daha yüksek, HDL düzeyleri ise daha düşüktür (44,45). LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü günlük tüketilen sigara miktarı ile orantılıdır (46). Bu durumun nedeni henüz tam anlaşılmış değilse de en azından HDL düşüklüğünün insülin direnci ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (47). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz sürecinin önemli bir bileşenidir ve sigaranın LDL'nin oksidasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir (48). Bu alan henüz yeterli verinin olmadığı araştırmaya açık bir alandır.

### **Sigara ve İnflamasyon**

Sigara içilmesi, C reaktif protein (CRP), interlökin-6, TNF-alfa gibi inflamasyon belirteçlerinin düzeyini artırır (49-51). İçilen sigara arttıkça CRP düzeyi de artar (50). Sağlıklı bireylerde hs-CRP düzeyinde hafif artışlar bile, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler olaylarda artışa yol açar (52).

Lökositlerin endotel yüzeyinde tutulması aterosklerozun erken evrelerinde görülür. Lökositlerle endotelin etkileşmesini artıran VCAM-1, ICAM-1, E selektin gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi sigara içenlerde daha yüksek bulunmuştur (49).

### **Sigara ve Tromboz**

Damarların hasarlanmış kısımlarında ya da aterom plağının yırtıldığı yerlerde trombositlerin aktivasyonu, agregasyonu ve sonuçta tromboz oluşması akut koroner sendromunun fizyopatolojisinde temel basamaklardan birisidir. Sigara içilmesinin aterosklerotik plağın parçalanması ve lipidden zengin aterom plağının akut tromboz ile sonlanmasına neden olduğu gösterilmiştir (53).

Sigara içmek ve/veya sigara dumanına maruz kalmak trombosit işlevlerini, trombozla ilişkili diğer faktörleri ve fibrinoliz sürecini etkileyerek “pro-trombotik” bir zemin oluşturur (25). Sigara içenlerin trombositlerinde daha çok agregasyon ve sonuçta da damarlarında daha çok tromboz gözlenmiştir (54). Bu süreçte sigaranın trombositlerin NO'ya duyarlılığını azaltmasının da rolü vardır (55). Sigara içenlerin trombositleri aktive olmuş durumdayken sigara içmeyen pasif içicilerin trombositleri sigaraya her maruz kalışlarında ortaya çıkan pro-trombotik etkilere açık haldedirler (35). Ayrıca, pasif içicilerin plazmalarında platelet faktör 4, tromboglobulin gibi faktörlerin düzeylerinin artmış olduğu bunun da süregiden bir trombosit aktivasyonunun işareti olduğu bildirilmiştir (56). Pasif içicilik durumunda ortaya çıkan trombosit disfonksiyonu etkilerinin tütün ve tütün ürünlerinden çok, koku ya da dumana maruz kalmanın yarattığı stres ile ilişkili bir durum olduğu öne sürülmüştür (57), ancak bu verilerin büyük ölçüde endüstri etkisiyle üretildiği düşünülmektedir (21). Aktif sigara içiminin adrenal epinefrin salgısını artırarak trombosit aktivasyonuna katkıda bulunduğu düşünülürse de pasif içicilerin serumlarında bulunan nikotin miktarının epinefrin salgısını artırmayacak kadar az olduğunu bu nedenle de başka mekanizmaların söz konusu olması gerektiği de öne sürülmüştür (57). Aktif ya da pasif sigara içilmesi ile tromboz arasındaki doğrudan ilişkinin yanında sigara nedeniyle işlevleri bozulmuş endotelin pıhtılaşmaya yatkınlık yaratan bir zemin olması da dolaylı olarak bu sürece katkıda bulunuyor olabilir (25).

Sigara içenlerin plazmalarında trombin, doku faktörü ve fibrinojen gibi pıhtılaşma faktörleri ile trombolizisi azaltan plazminojen aktivatör-inhibitörünün (PAI-1) düzeyleri yüksek bulunmuştur (58,59). Fibrinojen düzeyleri içilen sigara sayısı ile orantılı biçimde artarken sigara bırakıldığında sigara içmeyenlere benzer düzeylere iner (60). Dolaşan doku faktörü aktivitesi sigara içilmesinden sonraki 2 saat içinde artar (61). Fibrin oluşması bu şekilde kolaylaşırken fibrinoliz için gerekli olan t-PA etkinliği de sigara içilmesiyle azalır (62). Bunlara sigara içenlerde eritrosit sayısının ve hematokritin yüksek ve kan viskozitesinin artmış olması ile inflamasyon sürecinin eklenmesi sözü edilen

“pro-trombotik” süreci potansiyalize eden diğer faktörler olarak düşünülebilir (35). Sigara maruziyeti ile tromboz ilişkisi de daha fazla araştırmaya açık bir alan olarak durmaktadır.

### **Sigara ve Diğer Fizyopatolojik Değişiklikler**

Sigaranın zararlı etkilerinin nikotinin etkisinde daha çok sigara dumanındaki oksidatif hasar yapıcı maddelerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (63). Sigara dumanındaki karbon monoksitin (CO) ateroskleroz ve tromboz ile ilişkisi tartışmalıdır (64). Nikotin, kalp hızının ve kalp debisinin dolayısıyla da kan basıncının artmasına neden olursa da nikotinin ateroskleroz ve tromboz sürecine etkileri de tartışmalıdır (65,66). Nikotinin, anjiyogenezi uyardığı ve endotelial nikotinic asetilkolin reseptörlerini uyarmak yoluyla aterosklerotik plak neovaskülarizasyonuna katıldığı bilinmektedir (67). Nikotinin sigara bağımlılığını yaratan madde olduğu düşünülürse nikotinin doğrudan etkilerinden çok sigara içilmesinin sürdürülmesiyle diğer zararlı etkilere sürekli maruz kalınmasına neden olması başlıbaşına bir sorun olarak kabul edilebilir.

Aktif sigara içiminin kalp hızını ve kan basıncını artırdığı bilinir (68). Pasif içicilik durumunda da adrenerjik etkinliğin arttığı (69), kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gözlenmiştir (70). Bu etkilerden kısmen nikotinin sorumlu olduğu düşünülür. Sigaranın adrenerjik etkilerinin sigara dumanının ve kokunun yarattığı stres ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (71).

Sigara içilmesi serbest radikallerin oluşmasına neden olarak oksidatif stres yoluyla aterosklerozun gelişmesinde rol oynar (35). Endotel disfonksiyonu, damar duvarındaki proinflatuvar etkiler, protrombotik etkiler ve lipid peroksidasyonu gibi anormallikler sigarayla birlikte artan oksidatif stresin etkileriyle ilişkili olabilir (72). Antioksidan maddeler ile oksidatif stresi azaltan ajanların sigara içenlerde bütün bu anormallikleri iyileştirdiği ya da geriletmediği gösterilmiştir (73).

### **KAYNAKLAR**

1. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arşivi* 1991; 19:139-77.
2. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:11-29.
3. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years’ observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328:1519-28.
4. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, et al. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39:197-209.
5. Niaura R, Goldstein MG. Smoking. In *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Topol E.J. (Ed). Second Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2002, pp 123-38.

6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
7. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368:647-58.
8. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation. *Myocardial infarction and stroke. Circulation* 1997; 96:1089-96.
9. McGinnis J, Foege W. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993; 270:2207-17.
10. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96:3243-7.
11. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-82.
12. Onat A, Dönmez K, Keleş İ, ve ark. Sigara içiminde koroner ölüm riski boyutu ve Türk erkeklerinde basiret, kadınlarında olumsuz gidiş: TEKHARF Çalışması kohortunun 5 yıl izlenmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24:243-50.
13. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, et al. Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:645-50.
14. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. *JAMA* 1995; 273:1047-53.
15. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease-a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340:920-6.
16. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:31-8.
17. Barnoya J, Glantz. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111:2684-98.
18. Husten CG, Thorne SL. Tobacco: health effects and control. In: Wallace RB, Kohatsu N, eds. *Public Health and Preventive Medicine*. 15th ed. New York, New York: McGraw-Hill, 2008:953-98.
19. LeVois M, Layard M. Publication bias in the environmental tobacco smoke-coronary heart disease literature. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1995; 21:184-91.
20. Enstrom JE, Kabat GC. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease mortality in the United States: a meta-analysis and critique. *Inhal Toxicol* 2006; 18:199-210.
21. Tong EK, Glantz SA. Tobacco Industry Efforts Undermining Evidence Linking Secondhand Smoke With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2007; 116:1845-54.
22. Whincup PH, Gile JA, Emberson JR, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004; 329:200-5.
23. Steenland K, Thun M, Lally C, Health CJ. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94:622-8.



24. Kawachi I, Kolditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95:2374-9.
25. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006; 27:386-92.
26. Howard G, Thun MJ. Why is environmental tobacco smoke more strongly associated with coronary heart disease than expected? A review of potential biases and experimental data. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 6):853-8.
27. Pechacek TF, Babb S. How acute and reversible are the cardiovascular risks of secondhand smoke? *BMJ* 2004; 328:980-3.
28. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004; 328:977-80.
29. Meyers DG, Neuberger JS. Cardiovascular Effect of Bans on Smoking in Public Places. *Am J Cardiol* 2008; 102:1421-4.
30. Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994; 84:399-404.
31. Rani M, Bonu S, Jha P, et al. Tobacco use in India: prevalence and predictors of smoking and chewing in a national cross sectional household survey. *Tob Control* 2003; 12: e4 (<http://www.tobaccocontrol.com/cgi/content/full/12/4/e4>)
32. Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *Am J Coll Cardiol* 1999; 34:1784-90.
33. Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2004; 11:101-12.
34. Lee PN. Circulatory disease and smokeless tobacco in Western populations: a review of the evidence. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36:789-804.
35. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: An Update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731-7.
36. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
37. Puranik R, Celermajor DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:443-58.
38. Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1760-71.
39. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1161-7.
40. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996; 78:668-72.
41. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, et al. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:811-5.
42. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial

- nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107:2342-7.
43. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year old healthy children. *Circulation* 2007; 115:3205-12.
  44. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784-8.
  45. Onat A, Baflar Ö, Erer B, ve ark. Yetişkinlerimizde sigara içiminin sıklığı, HDL ile ilişkisi ve koroner olaylara etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:493-8.
  46. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: A meta- analysis. *Prev Med* 2003; 37:283-90.
  47. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardio-vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1044-7.
  48. Pech-Amsellem MA, Myara I, Storogenko M, et al. Enhanced modifications of low-density lipoproteins (LDL) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1996; 31:975-83.
  49. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89:1117-9.
  50. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003; 138:891-7.
  51. Alyan Ö, Kaçmaz F, Özdemir Ö, ve ark. Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlılık C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:368-75.
  52. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204.
  53. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-82.
  54. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93:271-8.
  55. Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40:571-6.
  56. Imaizumi T, Satoh K, Yoshida H, et al. Effect of cigarette smoking on the levels of platelet-activating factorlike lipid(s) in plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 1991; 87:47-55.
  57. Smith CJ, Fischer TH, Sears SB. Environmental tobacco smoke, cardiovascular disease, and the nonlinear dose-response hypothesis. *Toxicol Sci* 2000; 54:462-72.
  58. Matetzky S, Tani S, Kangavari S, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000; 102:602-4.
  59. Hioki H, Aoki N, Kawano K, et al. Acute effects of cigarette smoking on platelet-dependent thrombin generation. *Eur Heart J* 2001; 22:56-61.
  60. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1006-10.

61. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107:973-7.
62. Pretorius M, Rosenbaum DA, Lefebvre J, et al. Smoking impairs bradykinin-stimulated t-PA release. *Hypertension* 2002; 39:767-71.
63. Milei J, Grana DR. Mortality and morbidity from smoking-induced cardiovascular diseases: the necessity of the cardiologist's involvement and commitment. *Int J Cardiol* 1998; 67:95-109.
64. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1633-8.
65. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med* 1997; 26:412-7.
66. Rubenstein D, Jesty J, Bluestein D. Differences between mainstream and sidestream cigarette smoke extracts and nicotine in the activation of platelets under static and flow conditions. *Circulation* 2004; 109:78-83.
67. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7:833-9.
68. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999; 33 (1 Pt 2):586-90.
69. Hausberg M, Mark AL, Winniford MD, et al. Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy nonsmokers. *Circulation* 1997; 96:282-7.
70. Pope CA III, Eatough DJ, Gold DR, et al. Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environ Health Perspect* 2001; 109:711-6.
71. Smith CJ, Scott SM, Ryan BA. Cardiovascular effects of odors. *Toxicol Ind Health* 1999; 15:595-601.
72. Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, et al. Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers: mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1320-7.
73. Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, et al. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003; 107:410-5.

# GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE TÛTÛN

MÛjde SOYTÛRK

TÛtÛn, gastrointestinal (Gİ) sistem ÷zerinde çok sayıda olumsuz etkiye sahiptir. Ancak birkaç hastalık için olumlu etkilerinin bulunabileceğini dÛşÛndÛren veriler mevcuttur (Tablo 1). Bu b÷lÛmde uzun sÛreli tÛtÛn kullanımının Gİ sistem hastalıkları ÷zerindeki etkilerinden, bu konuda gÛnÛmÛzde mevcut bilgi birikimi temel alınarak mekanizmaları ile birlikte bahsedilecektir.

## ÖZOFAGUS VE TÛTÛN

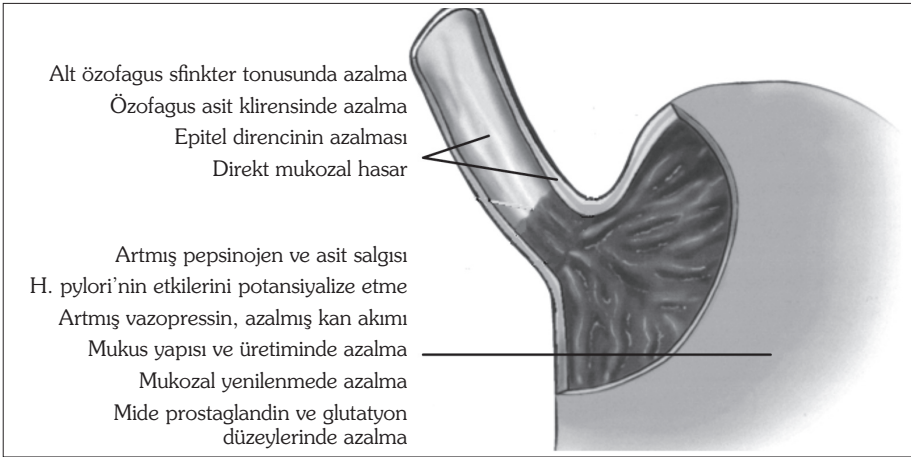
TÛtÛnÛn ÷zofagusla ilgili en önemli etkileri gastro÷zofageal reflÛ hastalığı (GÖRH) ve ÷zofageal kanser ÷zerinedir. Gİ kanserler ve tÛtÛn ilişkisine ilerleyen b÷lÛmlerde değinilecektir.

Gastro÷zofageal reflÛ, mide içeriğinin çaba harcanmaksızın ÷zofagusa geri kaçıdır. GÖRH ise sık ve aşırı miktardaki gastro÷zofageal reflÛye karşı normalde koruyucu rolÛ olan antireflÛ bariyerin yetersizliği ile ortaya çıkar. Başlıca GÖRH semptomları; retrosternal yanma, ağrı ve/veya regÛrjitasyondur.

AntireflÛ bariyerin en önemli bileşenlerinden birisi “alt ÷zofagus sfinkter” (AÖS) tonusudur. Çok sayıda çalışmada tÛtÛn kullananlarda, kullanmayanlara g÷re AÖS tonusunun azaldığı g÷sterilmiştir (1). TÛtÛnÛn bu etkisinden nikotinin sorumlu olduğu dÛşÛnÛlmektedir. AÖS’nde nikotin aracılı nitrik oksit (NO) salınımı olduğu ve bu nedenle sfinkter tonusunun azaldığı varsayılmaktadır. Sonuç olarak tÛtÛn kullanımı, AÖS tonusundaki azalmayla birlikte reflÛ sıklığı ve retrosternal ağrı ve yanma yakınmasında artışa neden olur (1,2).

Özofagusun savunma mekanizmalarından bir diğeri ÷zofagustaki asidin etkisizleştirilmesi ve temizlenmesidir. TÛtÛn kullananlarda bu işlevin sÛresi uzamak-

<b>Tablo 1. Tütün kullanımıyla ilişkili gastrointestinal hastalıklar</b>	
<b>OLUMSUZ ETKİ</b>	<b>OLUMLU ETKİ</b>
Gastroözofageal reflü hastalığı	Ülseratif kolit
Dispepsi	Primer sklerozan kolanjit?
Mide ve duodenum ülseri	Poşit?
Crohn hastalığı	Çölyak?
Karaciğerde enflamasyon ve fibroziste artış?	
Gastrointestinal kanserler	
Özofagus kanseri	
Skvamöz hücreli	
Adenokarsinom	
Mide kanseri	
Kolorektal kanserler	
Pankreas kanseri	
Hepatosellüler karsinom	



**Şekil 1.** Tütünün özofagus ve midedeki etkileri

ta, tükürüğün miktarı ve bazı özellikleri azalmaktadır. Sigara kullanan ve GÖRH semptomları bulunmayan bireylerin dahil edildiği bir çalışmada; sigara içmeden geçen 12 saatlik süre sonunda 15 ml 0.1 N hidroklorik asidin özofagustan temizlenmesi için ortalama 11 kez yutkunmak gerekirken, sigara içiminden hemen sonra ortalama 21 kez yutkunmak gerektiği gösterilmiştir (3).

Tütün içimiyle ortaya çıkan maddeler, tükürükte kana oranla 10 kat fazla birikir. Böylece epitelle direkt temas edebilir, epiteli hasar vererek asit reflüsüne duyarlı hale getirebilir ve mukozal direnci zayıflatabilirler (4). Bütün bunlara ek olarak nikotinin mide asit salgısı, pepsinojen, mukus, prostaglandinler ve duodenogastrik reflü üzerindeki etkileri de GÖRH'na katkıda bulunabilir. Bu etkilerden yazın ilerleyen kısımlarında daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Bu bilgiler ışığında

GÖRH bulunan hastalara tütün kullanmaması önerilmektedir. Tütünün özofagus ve mide üzerindeki etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir.

## MİDE VE TÜTÜN

Peptik ülser toplumda sık görülen bir hastalıktır ve tütün kullanımıyla birlikteliği söz konusudur. Bu nedenle nikotinin çeşitli mide fonksiyonları, asit salgısı, mide savunma mekanizmaları ve motilitesi üzerindeki etkileri çok sayıda araştırmannın konusu olmuştur (Şekil 1).

### Tütünün Mide Üzerindeki Etkileri

#### a) Tütünün Mide Savunma Mekanizmaları Üzerindeki Etkisi

Peptik ülserasyon, asit ve pepsinin yakıcı etkilerinin mukozanın direncini aşması durumunda ortaya çıkar. Bir başka deyişle saldırgan faktörler olan mide asidi, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu, pepsinojen ve vazopressin, midenin savunma mekanizmalarına baskın gelir. Midenin savunma mekanizmaları 3 ana kategoride toplanır; preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal. Hücre yüzeyini örten mukus ve bikarbonattan zengin su tabakası temel preepitelyal savunma mekanizmasını oluşturur. Asit ve pepsin bu tabakaları geçerse bu defa epitelyal savunma mekanizması devreye girer. Apikal hücre membranları ve yüzey hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksi, hidrojen iyonlarının mukozaya içine difüzyonunu kısıtlar. Ortamda aşırı hidrojen iyonu varsa epitel hücrelerine girer ve bazolateral hücre membranındaki iyon pompaları ile ortadan kaldırılabılır. Eğer bu da aşılsa hücreler asit-pepsin hasarıyla ölür. Bu hücrelerin yerini hızlı bir şekilde sağlıklı hücreler alır. Bu durum “epidermal büyüme faktörü” ve “fibroblast büyüme faktörü” gibi büyüme faktörleri ile düzenlenir. Burada hücre bölünmesi değil hücre migrasyonu söz konusudur. Büyük peptik lezyonların iyileşmesi sırasında ise rejenerasyon söz konusudur ki bu durumda da büyüme faktörleri rol oynar ancak burada yeni hücreler, hücre bölünmesi ile meydana getirilir. Kan akımı postepitelyal savunma mekanizmasını oluşturur. Mukus üretimi ve bikarbonat sekresyonu gibi koruyucu epitelyal hücre işlevlerinin etkinliği ve epitelyal hücre bütünlüğünün devamı için gerekli maddeleri ve enerji sağlar. Hasarlanmış mukozadan açığa çıkan asidi temizler, bikarbonat transportunu sağlar (5).

Prostaglandinler, mide asit sekresyonunu azaltarak, mukus üretimini, mukozal kan akımını ve bikarbonat sekresyonunu artırarak mide savunma mekanizmalarının önemli bir parçasını oluşturur. Nikotin oral yolla verildikten sonra mide mukozasında prostaglandin E2 düzeyini bir çalışmaya göre %27-81 oranında azaltır ve mide saldırgan faktörlere daha dayanıksız hale gelir (6).

Daha önce bahsedildiği gibi epitelyal savunma mekanizmalarından olan hücre yenilenmesinde, büyüme faktörlerinin önemli rolü vardır. Tütün kullanımıyla epidermal büyüme faktörü düzeyi azalmaktadır. Benzer şekilde mukozal NO sentaz aktivitesi de azalır ve buna ikincil olarak dokudaki serbest radikal üretimi ar-

tar. Nikotin etkisiyle, serbest radikalleri ortadan kaldırma görevi bulunan glutatyon düzeyi de azalmakta ve sonuçta mide hücreleri oksidatif stresin neden olduğu hasara açık hale gelmektedir. Tütün kullanımının mide kan akımını hem korpus hem de antrumda azalttığı bilinmektedir (4). Böylece midenin postepitelyal savunma mekanizması zayıflamaktadır. Mide kan akımında, anjiyogenez ve hücre çoğalmasındaki bu olumsuz değişiklikler ülser iyileşmesinin de gecikmesine neden olmaktadır.

*H. pylori*, gastrit, mide ve duodenum ülseri, mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ile nedensel ilişkisi gösterilmiş gram negatif bir bakteridir. Türkiye'deki prevalansı bölgelere göre değişmekle birlikte yaklaşık %80 civarındadır. Özellikle mide ve duodenum ülseri patogenezinde tartışılmaz bir rolü vardır. *H. pylori* ile enfekte kişilerde yapılan çalışmalarda; tütün kullananlarda mide mukozasındaki interlökin 8 ve diğer sitokin düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Nikotinin ise *H. pylori*'nin vakuolize edici toksin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, tütün kullanımının *H. pylori*'ye bağlı gastrik inflamasyonun şiddetine katkıda bulunduğunu göstermektedir (7). Yine *H. pylori* ile enfekte ve tütün kullanan kişilerde mide sitoproteksiyonunda önemli rolü olan yüzey aktif fosfolipidlerin daha polar alt sınıfının yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum mukozayı asit ataklarına karşı daha duyarlı hale getirmektedir (8). Tütün kullanımıyla pilorun yetersizliği sonucu duodenogastrik reflü de artmaktadır.

Midenin asit içeriği duodenumda biliyer ve pankreatik salgılarla etkisizleştirilir. Tütün kullananlarda bazal ve sekretinle uyarılan pankreatik salgının azaldığı gösterilmiştir. Bu durumda duodenumda asit nötralizasyonu azalacak, mukoza hasarı ve *H. pylori*'nin yerleşmesine olanak tanıyan bir ortam oluşacak, sonuç olarak da duodenal ülser gelişimi kolaylaşmış olacaktır (9).

### **b) Tütünün Mide Asit Sekresyonu Üzerindeki Etkisi**

Yukarıda değinildiği gibi midede saldırgan faktörler ve bunlara karşı koruyucu savunma mekanizmaları vardır. Bu savaş saldırgan faktörler lehine sonuçlanırsa peptik ülser ortaya çıkabilir. *H. pylori* keşfedilene dek peptik ülserle ilgili "asit yok, ülser yok" paradigması uzun yıllar kabul görmüştür. *H. pylori*'nin keşfinden ve hem mide hem de duodenum ülseri oluşumundaki rolünün kesin olarak gösterilmesinden sonra bu paradigma zayıflamıştır. Ancak *H. pylori* ile de olsa başka nedenlerle de olsa asit ve pepsinin ülser oluşumundaki rolü tartışılmazdır. Özellikle duodenal ülser patogenezinde temel rolü oynar. Duodenal ülser hastalarında kontrol grubuna göre asit salgısının artmış olduğu bilinmektedir. Tütünün erkeklerde hem bazal hem pentagastrinle uyarılmış asit salgısını, kadınlarda ise sadece uyarılmış asit salgısını artırdığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Üstelik asit salgısı tütün kullanımının miktarı ve süresi ile korele bulunmuştur (10,11). Nikotin mide şef hücrelerini nAChR üzerinden aktifleyerek pepsinojen salınımını uyandır (12).

### c) Tütünün Mide Motilitesi Üzerindeki Etkisi

Tütünün ve nikotinin mide motilitesi üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Akut tütün kullanımı sonrasında serum nikotin konsantrasyonu ile ilişkili olarak mideden katı gıda boşalmasının geciktiği Teknesyumlu sintigrafi ile gösterilmiştir. Kronik olarak tütün kullananlarda da mide boşalmasının geciktiğine dair kanıtlar vardır. Buna karşılık aktif sigara içimi sırasında hem katı hem sıvı gıdalar için mide boşalmasının hızlandığını söyleyen çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda sigara kullananlarda gösterilen mide boşalma gecikmesine, nikotin sakızı veya transdermal nikotin bandı kullananlarda rastlanmamıştır (4). Bir başka deyişle mide boşalması üzerindeki etkilerin, tütündeki nikotinden farklı maddelerle oluştuğu görüşü de mevcuttur. Sonuç olarak, tütünün mide boşalması üzerindeki etkileri günümüzde hala tam olarak aydınlanmamıştır.

### Dispepsi, Ülser ve Tütün

Dispepsi, üst karın bölgesi ile ilgili farklı yakınmaların (hazımsızlık, şişkinlik, erken doyma, yanma, ağrı vb.) bir veya birden fazlasının bulunduğu durumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Fonksiyonel (ülser dışı) dispepsi ise bu yakınmaları açıklayacak organik patolojinin bulunmadığı bir dispepsi alt grubudur. Fonksiyonel dispepsinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik, çevresel, psikososyal ve fizyolojik faktörlerin etkileşimiyle oluşan bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Toplumda görülme sıklığı %25-40 arasından değişmektedir.

Fonksiyonel dispepside tütünün rolünü araştıran çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte aralarında bir ilişki olduğunu gösteren daha çok kanıt mevcuttur. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada 20 adet/gün'den fazla sigara tüketmenin fonksiyonel dispepsi gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13). Benzer bir başka çalışmada da tütün kullanımının dispepsi gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (14).

Tütün kullananlarda mide ve duodenal ülser sıklığının arttığı ve tütünün ülser iyileşmesini geciktirdiği uzun yıllardır bilinmektedir. Tütün kullanımıyla ülser kenarındaki kan akımının, anjiyogenezin, hücre çoğalmasının ve mukus sentezinin azalması iyileşmeyi geciktiren ana nedenlerdir. NO sentaz üretiminin ve aktivitesinin azalması da hem ülser gelişimine hem de iyileşmedeki gecikmeye katkıda bulunabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tütünün peptik ülser komplikasyonlarını da artırdığı gösterilmiştir (15). Tütün kullanımının H. pylori eradikasyon tedavisinin etkinliğini azalttığına dair kısıtlı veri vardır (16).

### BARSAK VE TÜTÜN

Tütünün inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ile oldukça ilginç bir ilişkisi vardır. Crohn hastalığında olumsuz etkiye sahipken, ülseratif kolitte koruyucu etki söz konusudur. Bu durum ve özellikle patogenezi, çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Tütünün İBH ile olan ilişkisini daha iyi anlayabilmek için; immun sistem, sitokinler, inflamasyon, endojen glukokortikoidler, kolon motilitesi ve mu-



kus salgısı, intestinal geçirgenlik ve kan akımı üzerindeki etkilerinden kısaca bahsetmek iyi olacaktır.

Konunun başında da bahsedildiği gibi tütün kullanımının ve nikotinin immun supresif etkileri vardır. Kronik tütün kullanıcılarında ve sigara dumanı veya nikotine uzun süre maruz bırakılan hayvanlarda antikor yanıtının ve T hücre proliferasyonunun azaldığı, antijen-reseptör aracılı sinyallerin iletiminin bozulduğu gösterilmiştir. Nikotin hipotalamopituiter adrenal aksı aktive ederek glukokortikoid salınımını artırır, ayrıca otonom sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir ve makrofaj yanıtını da değiştirir (17).

Parasempatik sistem, kolinerjik antiinflamatuvar yolak olarak da adlandırılır ve aktivasyonu sistemik immun yanıtı zayıflatır. nAChR gen ailesi 10  $\alpha$ , 4  $\beta$  ve tek  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$  subünitelerini kodlar.  $\alpha 7$  subünitesinden oluşan nAChR, inflamasyonun ve immun reaksiyonların düzenlenmesinde rol alan makrofaj, dendritik hücre ve mikroglial hücrelerin yüzeyinde bulunur. Gİ kanalda, nikotin tarafından aktive edilebilen bu  $\alpha 7$  pozitif hücrelerin bulunması özellikle ülseratif kolit açısından ilgi odağı olmuştur. Çünkü bu reseptörlerin asetil kolin veya nikotinle uyarılmasıyla makrofajlardan salınan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeyi azalır. Nikotin, dendritik hücre işlevini de bozar ve böylece T hücrelerinin yardımcı T (Th1) hücrelerine farklılaşmasını azaltır (17). Nikotinin ve tütün kullanımının Th1/Th2 oranını etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir. Bu önemli bir araştırma konusudur çünkü bilindiği gibi Crohn hastaları Th1, ülseratif kolit hastaları ise Th2 sitokin profili sergiler. Nikotinin, inflamasyonda görev alan mediyatörler üzerinde de etkileri vardır. İn vitro koşullarda interlökin-2 ve TNF- $\alpha$  üretimini, in vivo koşullarda ise farelerde kolon dokusunda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düzeylerini, ülseratif kolitli hastalarda IL-8 ekspresyonunu azaltır (18,19).

Ülseratif kolitli hastalarda kolonik mukusun hem miktarının hem de niteliğinin azaldığı bilinmektedir. İn vitro şartlarda nikotinin kolonik mukus üretimini artırdığı gösterilmiştir (17,19). İn vivo çalışmaların sonuçları ise tutarsızdır. Bu durumun klinik önemi henüz açık değildir. Nikotinle ilgili hayvan çalışmalarında Gİ kanalda ve insanda sigmoid kolonda, NO salınımıyla düz kas relaksasyonu geliştiği görülmüştür. Ülseratif kolitli hastalara nikotin verilmesiyle dışkı sıklığı ve aciliyetinin azalması bu etkilerle açıklanabilir. Tütün kullanımı ve nikotin adrenokortikoid salınımını uyarır. nAChR, bazal ve stresin neden olduğu adrenokortikal yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Endojen kortikosteroid miktarındaki bu artış, ülseratif kolitli hastalarda tütünün olumlu etkisini açıklayan etkilerden biri olabilir. Tütün kullanımıyla rektal kan akımı ve intestinal geçirgenliğin azaldığına dair çalışmalar bulunsa da bu durumun klinik önemi bilinmemektedir (17).

### Ülseratif kolit

Tütün kullanımının ülseratif kolit gelişme riskini azalttığı çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre hastalığın gelişme riski %40 daha azdır. Bu etkilerin en azından önemli bir kısmından nikotinin sorumlu ol-

duğu düşünölmektedir. Aktif hastalıkta, faydalı etkileri olduğundan nikotin bantları kullanılabilir. Tanı konduktan sonra sigara içmeye başlayanlarda atak sayısı azalmaktadır (20). Tütün kullanımının proktokolektomi geçirmiş ülseratif kolitli hastalarda poşit riskini azaltabileceğine dair az sayıda kanıt bulunmaktadır (21). Tütün kullanımıyla çölyak hastalığı arasında da ülseratif kolite benzer bir ilişki olabileceği varsayılrsa da bu konudaki kanıtlar çok yetersizdir.

### **Crohn hastalığı**

Ülseratif kolitin tersine Crohn hastalarında sigara içme oranı yüksektir. Sigara içenlerde Crohn hastalığı gelişme riski 2 kat fazla ve özellikle kadınlarda daha belirgin olacak şekilde hastalık rekürrens riski de içmeyenlere göre daha yüksektir. Sigaranın bırakılmasıyla atak sıklığı azalır. İlginç bir diğer gözlem ise sigara kullananlarda kolonik tutulumun daha az görülmesidir. Crohn ve ülseratif kolitte tütün kullanımının oluşturduğu bu farklı etkilerin sebebi tam olarak bilinmemektedir.

Crohn hastalığının lümenindeki bakterilere karşı oluşun bozuk immün yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünölmektedir. Crohn hastalarında ülseratif kolitli hastalara ve kontrollere göre çok daha sık CARD15 (NOD2) gen mutasyonu bulunmaktadır. Bu mutasyonlar, antimikrobiyal peptidlerin üretimindeki azalma ile ilişkili gibi görünmektedir (22). Crohn hastalığının tütün kullanımından negatif etkilenmesinin, makrofajlar üzerindeki immüsupresif etkisine bağlı olabileceği varsayılmaktadır. Tütün içimiyle maruz kalınan diğer maddeler (oksidlenmiş kimyasallar gibi) mikrodamar anormalliklerine ve sonuçta iskemiye neden olarak hastalığı olumsuz etkiliyor olabilirler.

“Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu” (ECCO)’nun kılavuzlarında da Crohn hastalığında tütün kullanımının hem relaps hem de postoperatif rekürrens için risk faktörü olduğu ve Crohn’lu hastaların tütün kullanmaması gerektiği açıkça belirtilmiştir. Bu hastalarda osteoporoz riski de fazladır ve tütün kullanımıyla bu risk daha da artar (23,24).

### **İrritabl barsak sendromu**

Çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte çalışmaların çoğunda -ülkemizde yapılan bir çalışma da dahil olmak üzere- tütün kullanımı ile iritabl barsak sendromu arasında ilişki saptanmamıştır (25).

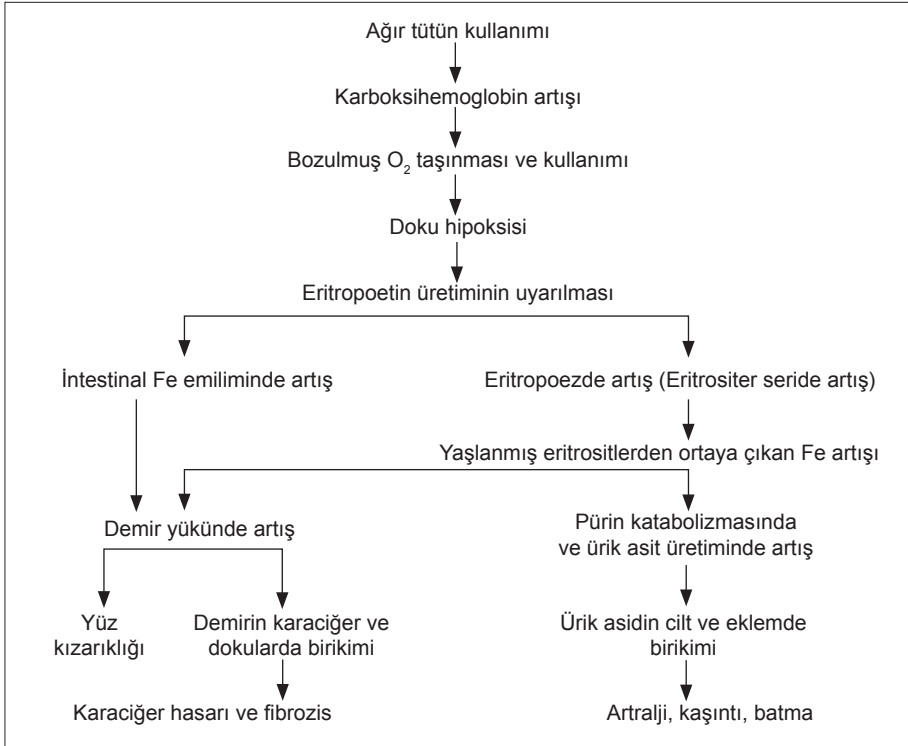
### **KARACİĞER VE TÜTÜN**

Tütün kullanımı karaciğere toksik, immunolojik ve onkojenik etkilerle zarar verebilir. Tütün kullananlar, sitotoksik potansiyeli olan kimyasal bileşiklere maruz kalırlar. Bunlar lipid peroksidasyonu ile giden oksidatif strese yol açar. Bunun sonucu stellat hücre aktivasyonu ve fibrozistir. Bunlara ek olarak tütün kullanımıyla, karaciğer hücre hasarında rolü olan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) üretiminde artış olur. Kronik hepatit C’li hastalarda tütün kullanımının histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skorundaki artışla birlikte olduğu bildirilmiştir.

Ağır tütün kullanıcılarında karboksihemoglobin düzeyleri yükselir, doku hipoksisi oluşur, bu eritropoetin üretimini artırarak sekonder polisitemiye neden olur. Yaşlı eritrositlerden açığa çıkan demir miktarı ve intestinal demir emilimi artar. Bu da vücutta demir yükünün artmasına neden olur. Artan demir zamanla karaciğerde birikir ve oksidatif strese ve sonuçta karaciğer hücre hasarlanmasına neden olur (Şekil 2) (26).

Tütün karaciğerde bazı ilaçların metabolizması ve vücuttan uzaklaştırılması için gerekli olan mikrozomal enzimlerden sitokrom P-448'i indükler. Tütün kullananlara teofilin ve pentazosin gibi ilaçların daha düşük doz verilmesi yeterli olabilir. Tütünün vazopressin salınımını uyarabildiği bilinmektedir. Asitli hastalarda sodyum ve su tutulumunu artırarak durumu kötüleştirebilir.

Primer sklerozan kolanjit (PSK), ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarında inflamasyon, fibrozis ve yıkımla giden kronik kolestatik bir hastalıktır. En önemli özelliklerinden biri ülseratif kolitle olan birlikteliğidir. Ülseratif kolite benzer şekilde tütün kullananlarda (beraberinde ülseratif kolit olmasından bağımsız olarak) daha az sıklıkta rastlanmaktadır. PSK'li hastalarda transdermal nikotin bantı uygulamasının etkinliğinin değerlendirildiği randomize plasebo kontrollü bir çalışmada klinik fayda görülmemiştir (27).



Şekil 2. Ağır tütün kullanıcılarında polisitemi ve buna ikincil patolojilerin gelişimi

## GASTROİNTESTİNAL KANSERLER VE TÜTÜN

Tütün kullanımı Gİ sistemde özofagus, mide, kolon, pankreas ve karaciğer kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür. Sigara dumanında karsinojenik kabul edilen yaklaşık 60 kimyasal bileşik mevcuttur ve tütün kullanan kişiler çok sayıda karsinojenik ajana (N-nitrozaminler gibi) maruz kalırlar. Bu maddeler özellikle tütün dumanının katranında yoğunlaşmış olarak bulunur. Sigara karsinogenezde doza bağlı etki gösterir, başka bir deyişle miktarı ve süresi arttıkça kanser riski de artar. Unutulmaması gereken bir diğer durum da şudur; tütünün bırakılmasıyla kanser riski azalır ancak tamamen ortadan kalkmaz (28).

Nikotinin karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır ve tek başına kanser riskini artırdığına dair kesin bir kanıt yoktur. Bunun önemli bir örneği; dumansız tütün kullananlar yüksek düzeyde nikotin aldığı halde bu kişilerde kanser riskinin arttığına dair veri bulunmamasıdır. Bazı çalışmalar indirekt kanıtlarla nikotinin kanser gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Nikotin apopitozu baskılayabilir ve mutasyon birikimine neden olabilir. İn vitro koşullarda karaciğerde mutajenik olabileceği ve kolon kanseri hücre serilerinde çoğalmayı ve tümör büyümesini destekleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Buna benzer olarak özellikle solid tümörlerin büyümesinde önemli bir rol oynayan anjiyogenezin, endotelial hücre büyümesinin ve fibrovasküler büyümenin nikotin ile arttığı gösterilmiştir (17).

Nikotine başka bir gözle bakmak da mümkündür. Eğer tütün alışkanlığının tedavisinde yardım amacıyla kullanıldığını düşünürsek, başarılı olduğu takdirde kanser riskinde azalmaya yol açan bir madde haline gelecektir.

### Özofagus Kanseri

Özofagusun skuamöz hücreli kanserinin etyolojisinde tütün kullanımı ve alkolün ana risk faktörü olduğu çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Tütün ve alkol, baş boyun kanserlerinde de önemli risk faktörleridir ve bu nedenle hastaların yaklaşık %10-15'inde, özofagus kanserine baş boyun tümörleri eşlik eder (29). Japonya'da yakın zamanda yapılmış bir kohort çalışmada, ortalama 8 yıllık izlem sonrasında, 20 adet/gün sigara tüketen erkeklerin hiç tüketmeyenlere göre özofagus kanseri olma riski belirgin derecede yüksek bulunmuştur (30). Yine Japonya'dan bir çalışmada 12 yıllık izlemin ardından tütün ve alkolün birlikte risk faktörü olduğu saptanmıştır (31). Çin'de yapılmış vaka sayısı oldukça yüksek bir olgu kontrollü çalışmada ise tütün kullanımının her tip özofagus kanseri için risk faktörü olduğu, bu riskin tüketilen sigara miktarı ve süresi ile korele olarak arttığı bildirilmiştir (32).

Özofagus adenokanseri gelişiminde tütünün risk faktörü oluşu ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Toplum tabanlı kohort çalışmalar ve vaka kontrollü çalışmalar özofagus adenokanseri gelişiminde tütün kullanımının zayıf-orta bir risk fak-

törü olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguyu destekleyen bir başka gözlem ise şudur; son yıllarda sigara kullanımının azalmasıyla erkeklerde akciğer kanseri insidansında azalma gözlenirken, özofagus adenokanser insidansı artmaktadır. Bu da tütün kullanımının bu kanserin gelişiminde en azından anahtar rol oynamadığını düşündürmektedir (33).

Yakın zamanda İsveç'te ülke çapında yapılmış bir olgu kontrollü çalışmada skuamöz hücreli özofagus kanserli hastalarda önceden tütün kullanmış olmanın kötü prognostik bir gösterge olduğu ortaya konmuştur. Aynı bulgu özofageal adenokanserli hastalarda saptanmamıştır (34).

### **Mide Kanseri**

Mide kanseri gelişiminde rol oynayan çok sayıda faktör tanımlanmıştır; *H. pylori*, diyet, genetik faktörler, alkol, düşük sosyoekonomik durum vb. Tütün kullanımının da bu risk faktörlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Çok sayıda olgu kontrollü çalışmayla bu savın doğruluğu sınanmıştır. Bu konudaki en önemli kaynaklardan biri 40 çalışmanın irdelendiği bir metaanalizdir. Çalışmanın sonucuna göre mide kanseri riski sigara içenlerde içmeyenlere göre 1.5–1.6 kat artmaktadır. Buna göre dünya çapında yılda 80.000 mide kanseri tütün kullanımıyla ilişkilendirilebilir (35). Daha sonra Avrupa ülkelerinde yapılan, 500.000'den fazla nüfusun dahil edildiği geniş bir kohort çalışmada, en az 4 yıllık izlem süresinden sonra mide kanserlerinin yaklaşık %18'i tütün kullanımına atfedilmiştir. Bu çalışmanın ilgi çekici bir diğer sonucu da sigaranın bırakılmasından en az 10 yıl sonra kanser riskinin azalıyor olmasıdır (36). Japonya'da yapılmış bir çalışmada içmeyenlere göre sigara içen erkeklerin 1.8, kadınların 1.2 kat artmış mide kanseri riskine sahip olduğu bildirilmiştir (37). Sonuç olarak görüldüğü gibi tütün kullanımıyla mide kanser riskinin her iki cinste de arttığını gösteren kuvvetli kanıtlar mevcuttur.

### **Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanserlerle tütün kullanımı arasında zayıf da olsa bir ilişki var gibi durmaktadır. Japonya'da yapılmış vaka kontrollü bir çalışmada tütün kullanımı ile kolon kanseri arasında bir ilişki bulunamamış ancak rektal kanserle zayıf bir bağlantı saptanmıştır (38). Amerika'da yapılmış büyük bir vaka kontrollü çalışmaya göre ağır sigara kullanıcıları (günde 1 paketin üzerinde) yaklaşık %40 artmış kolon kanseri riskine sahip bulunmuştur (39).

### **Pankreas Kanseri**

Pankreas kanseri ile tütün kullanımı arasında oldukça kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Çok sayıda kohort ve vaka kontrollü çalışmanın sonucuna göre tütün kullananlar pankreas kanseri gelişimi açısından kullanmayanlara göre en az 1.5 kat artmış riske sahiptir. Diğer kanserlerde olduğu gibi bu risk sigara sayısı ve kullanım süresi ile paralel olarak artış göstermektedir.

Tütün kullanımının pankreatik kanserlerin yaklaşık %30'unda sorumlu etken olduğuna ve CYP1A1 genotipi ve p53 polimorfizmine sahip olanlarda bu riskin özellikle yüksek olduğuna inanılmaktadır (40). Japonya'daki bir şehirde 100.000'in üzerinde kişide yapılmış kohort bir çalışmada, 7 yılın üzerinde izlem süresinin ardından sigara kullananlar arasında pankreas kanseri gelişimi için rölatif risk erkeklerde 1.6, kadınlarda 1.7 bulunmuştur (41). Vaka kontrollü bir başka çalışmada sigaranın bırakılmasından 2 yıl sonra pankreatik kanser riskinin %48 azaldığı, 10-15 yıl sonra ise sigara kullanmayanlarla aynı düzeye indiği görülmüştür (42). Teorik bir senaryoya göre, eğer Avrupa'da sigara tamamen bırakılsa, 2015 yılında pankreas kanseri sıklığı erkeklerde yaklaşık %40, kadınlarda %30 azalabilir (43).

### **Hepatosellüler Karsinom (HCC)**

HCC gelişiminde, Hepatit B virüs ve Hepatit C virüs enfeksiyonlarının yanı sıra alkol ve siroz önde gelen risk faktörleridir. Tütünün hidrokarbonlar, nitrozaminler, katran ve vinil klorid gibi onkojenik potansiyeli olan kimyasal ürünleri vardır. Özellikle HCC için nedensel bir risk faktörü kabul edilen 4-aminobifenil'in başlıca kaynağıdır. Tütün içimiyle tümör baskılayıcı gen olan P53'te azalma söz konusudur. Daha önce bahsedildiği gibi ağır sigara içicilerde karaciğerde demir birikimi olmakta bu da inflamasyon ve fibrozisi indüklemektedir (26). Tütünün tüm bu sayılan etkileri HCC gelişimini kolaylaştırmaktadır.

HCC gelişimi ile tütün kullanımı arasında herhangi bir ilişki saptamayan çalışmalar olmakla birlikte çok sayıda çalışmada da tersine bulgular elde edilmiştir. Vaka kontrollü bir çalışmada HCC gelişimi açısından sigara kullanımının tek başına risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kişinin alkol kullanması ve aşırı kilolu olması ise sigarayla sinerjistik etki yapmaktadır (44).

Tütün kullanımı viral hepatitli hastalarda HCC riskini artırmaktadır. Karaciğer kanseri gelişiminde hepatit B ve hepatit C ile birlikte kofaktör kabul edilmektedir. Yakın zamanda Çin ve Tayvan'dan yapılan yayınlara göre tütün kullanımının HCC ile hepatit B varlığından bağımsız bir ilişkisi söz konusudur (26). Bir metaanalizde, incelenen 12 kohort çalışmanın 9'u, 11 vaka kontrollü çalışmanın 5'inde sigara içimiyle HCC arasında birliktelik saptanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında kanser görülme riski ile sigara içimi arasında doza bağlı bir ilişki bulunmuştur (45). Daha birçok farklı ülkede yapılan çalışmaların çoğunda sigara içimiyle HCC arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak; tütünün HCC için bir risk faktörü olduğu yönünde kuvvetli kanıtlar mevcuttur.

### **KAYNAKLAR**

1. Kahrilas PJ. Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 1992; 10:61-71.
2. Smit CF, Copper MP, van Leeuwen JA, et al. Effect of cigarette smoking on gastropharyngeal and gastroesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110:190-3.

3. Kjellin G, Tibbling L. Influence of body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13:283-8.
4. Massarrat S. Smoking and Gut. *Arch Iranian Med* 2008; 11:293-305.
5. Cryer B, Spechler SJ. Peptik ülser hastalığı. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH; eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 6:1091-104.
6. Lindell G, Bukhave K, Lilja I, et al. Acute effects of high dose intragastric nicotine on mucosal defense mechanisms: an analysis of nicotine, prostaglandin E2, phospholipase A2, and phospholipids. *Dig Dis Sci* 1997; 42:640-4.
7. Cover TL, Vaughn SG, Cao P, Blaser MJ. Potentiation of *Helicobacter pylori* vacuolating toxin activity by nicotine and other weak bases. *J Infect Dis* 1992; 166:1073-8.
8. Wenner J, Gunnarsson T, Graffner H, Lindell G. Influence of smoking and *Helicobacter pylori* on gastric phospholipids. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1648-52.
9. Murthy SNS, Dinosi VP Jr, Clearfield HR, et al. Simultaneous measurement of basal pancreatic, gastric acid secretion, plasma gastrin, and secretin during smoking. *Gastroenterology* 1977; 73:754-64.
10. Massarrat S, Enschai F, Pittner PM. Increased gastric secretory capacity in smokers without gastrointestinal lesions. *Gut* 1986; 27:433-9.
11. Lanas A, Hirschowitz BI. Influence of smoking on basal and on vagally and maximally stimulated gastric acid and pepsin secretion. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:208-12.
12. Okayama N, Itoh M, Joh T, et al. Nicotine stimulates pepsinogen secretion from guinea pig gastric chief cells in monolayer culture. *Life Sci* 1995; 56:169-77.
13. Ristensen M, Hansen JM, De Muckadell OB. Risk factors for dyspepsia in a general population: nonsteroidal antiinflammatory drugs, cigarette smoking, and unemployment are more important than *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:149-54.
14. Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, et al. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1998; 158:1427-33.
15. Leung FW. Risk Factors for Gastrointestinal Complications in Aspirin Users: Review of Clinical and Experimental Data. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2604-15.
16. Chey WD, Wong BCY and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-25.
17. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of Disease: nicotine -a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:536-44.
18. Madretsma GS, Donze GJ, van Dijk AP, et al. Nicotine inhibits the in-vitro production of interleukin-2 and tumour necrosis factor alpha by human mononuclear cells. *Immunopharmacol* 1996; 35:47-51.
19. Louvet B, Buisine MP, Desreumaux P, et al. Transdermal nicotine decreases mucosal IL-8 expression but has no effect on mucin gene expression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:174-81.
20. Fraga XF, Vergara M, Medina C, et al. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:683-7.

21. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:362-4.
22. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
23. Travis SPL, Stange EF, Le'mann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1):16-35.
24. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1):36-58.
25. Karaman N, Turkay C, Yonem O. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14:128-31.
26. El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6098-101.
27. Vleggaar FP, van Buuren HR, van Berge Henegouwen GP, et al. No beneficial effect of transdermal nicotine in patients with PSC: results of a randomized double-blind, placebo-controlled cross over study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:171-5.
28. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002; 21:7307-25.
29. Morita M, Kuwano H, Ohno S, et al. Multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract associated with esophageal cancer: reference to smoking, drinking, and family history. *Int J Cancer* 1994; 58:207-10.
30. Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, et al. Smoking, alcohol drinking, green tea consumption, and the risk of esophageal cancer in Japanese men. *J Epidemiol* 2006; 16:185-92.
31. Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, et al. JAAC Study Group. Smoking, alcohol drinking, and esophageal cancer: findings from the JAAC Study. *J Epidemiol* 2005; 15 (Suppl 2):212-9.
32. Jiang JM, Zeng XJ, Chen JS, et al. Smoking and mortality from esophageal cancer in China: a large case-control study of 19,734 male esophageal cancer deaths and 104,846 living spouse controls. *Int J Cancer* 2006; 119:1427-32.
33. Lagergren J. Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20:803-12.
34. Sundelo M, Lagergren J, Ye W. Patient demographics and lifestyle factors influencing long-term survival of oesophageal cancer and gastric cardia cancer in a nationwide study in Sweden. *Eur J Cancer* 2008; 44:1566-71.
35. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and metaanalysis. *Int J Cancer* 1997; 72:565-73.
36. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107:629-34.
37. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:800-7.
38. Minami Y, Tateno H. Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case-control study. *Cancer Sci* 2003; 94:540-7.



39. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, et al. NAT2, GSTM-1, cigarette smoking, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:1079-84.
40. Wang XL, Wang J. Smoking-gene interaction and disease development: relevance to pancreatic cancer and atherosclerosis. *World J Surg* 2005; 29:344-53.
41. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. JACC Study Group. Japan Collaborative Cohort. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 2002; 13:249-54.
42. Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 2004; 28:451-2.
43. Mulder I, Hoogenveen RT, van Genugten ML, et al. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1343-53.
44. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco, and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42:218-24.
45. Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:445-56.

# ÜROGENİTAL SİSTEM VE TÜTÜN

Ahmet SOYLU

Bazı ülkelerde sigara içimi azalmakla birlikte halâ dünya üzerinde yaklaşık 1,2 milyar kişi sigara içmektedir. Genel olarak erkeklerin %57'si kadınların ise %10'u tütün ve tütün ürünlerini kullanmaktadır. En çok tüketilen tütün ürünü sigara olup 1990-2000 yılları arasında dünyada yıllık yaklaşık 5,5 trilyon sigara tüketilmiştir ve bu da kişi başına 1000 sigaraya denk gelmektedir. Günlük 15 milyardan fazla sigara içilmektedir (1).

Sigara yıllık 1 milyondan fazla kansere bağlı ölüme neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki tüm kanser ölümlerinin %30'u, gelişmekte olanların %13'ü sigaraya bağlıdır (1).

Üroloji erkek ve kadın üriner sistemi ile erkek genital ve üreme sistemi hastalıklarını inceleyen bilim dalıdır. Ürogenital sistemin pek çok benign ve malign hastalıkları, tütün ve sigara ile ilişkilidir. Bu bölümde ürogenital sistem ve tütün konusu irdelenecektir.

## **Ürogenital Sistem Malign Hastalıkları ve Tütün**

### **Böbrek Kanseri**

Böbrek kanseri, prostat kanseri ve transisyonel hücreli mesane kanserinden sonra üçüncü sırada görülen üriner sistem kanseridir. 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tanı konan kanser olgularının %4'ünü böbrek ve renal pelvis kanseri oluşturmaktadır. İnsidansı son 30 yılda özellikle gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 2 kat artmıştır. Olguların %80'i 40-69 yaşlar arasında görülür. En yaygın görülen böbrek kanseri türü renal hücreli karsinom-

dur (RHK) ve böbrek kanserlerinin %85'ini oluşturur. RHK gelişimini ile sigara arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (2,3).

Sigara içenlerde RHK risk oranı yaklaşık 2,3 kat artmaktadır. İçilen sigara sayısı ile direkt ilişkili, alışkanlığın başlangıcı ile ters orantılı olarak insidans artmaktadır. Bazı çalışmalarda RHK için en önemli risk faktörü olarak tütün gösterilmiş ve olguların %20'sinde tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalar, RHK'un, karsinogen olduğu bilinen dimetilnitrozamin ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sigara içimi sadece RHK gelişimine neden olmamakta, cerrahi sonrası hastalığın progresyon riskini de 2,8 kat artırmaktadır (3-5).

Parker ve arkadaşları 1990-2002 yılları arasında RHK nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen 2242 böbrek kanseri olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında tanı anında aktif sigara içenlerde RHK'e bağlı ölüm oranını içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ek olarak sigara içimi ile ileri evre ve metastatik hastalık arasında da anlamlı ilişki vardır (6).

DNA onarıcı gen polimorfizmi ile RHK gelişimi ve progresyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; gen polimorfizmi ile RHK gelişimi arasında bir ilişki olmadığı ancak özellikle sigara içenlerde sigaranın tanı anında RHK'un klinikopatolojik karakterini veya progresyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Buna gen polimorfizminin DNA onarım kapasitesini değiştirmesinin neden olabileceği ifade edilmiştir (7).

20 yıl veya daha fazla, günde 1 paket ve üzeri sigara içenlerde kanser riskinin içmeyenlere göre anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir (2). Özellikle evde 20 yıl ve üzeri çevresel tütün dumanına maruz kalanlarda da hiç dumana maruz kalmayanlara göre RHK risk 2-4 kat artmaktadır. Öte yandan sigarayı bırakanlarda süre 10 yılı geçtikten sonra bırakmanın koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (2). Bu veriyi destekleyen bir çalışmaya göre sigarayı bırakma süresi 10 yılı geçtiğinde RHK gelişme riskinin %30, bir diğer çalışmaya göre bırakmanın üzerinden 30 yıl geçtiğinde riskin içenlere göre %50 azaldığı bildirilmiştir (8,9).

### **Mesane Kanseri ve Üriner Yol Kanseri**

Mesane kanseri, ABD'deki en yaygın 5. kanserdir ve tüm kanser olgularının %5-10'unu oluşturur. Genellikle 65 yaş üstü kişileri etkiler. Yaşam boyu mesane kanserine yakalanma riski erkeklerde %3.6, kadınlarda %1.1'dir. Mesane kanserlerinin %90'dan fazlası epitelial transisyonel hücreli karsinomdur (THK). Yeni tanı konan olguların yaklaşık %55-60'ı düşük grade'li, yüzeysel, noninvaziv papiller THK'dur. Bununla birlikte rekürrens oranı oldukça yüksektir. Hastaların %80'inde 1 veya daha fazla rekürrens görülür ve bunun %16-25'i yüksek grade, kasa invazyon gösteren tümördür. Üriner yol THK'lerinin büyük bir kısmı mesane de görülürken az bir kısmı renal pelvis ve ureterlerde görülür (10).

Pek çok çevresel faktör mesane kanseri etyolojisinde rol almaktadır. Genel olarak kabul edilen en başta gelen risk faktörü sigara içimidir. Üriner sistem kanserleri içerisinde sigara ile en kuvvetli ilişkisi olan kanser THK'dir. Tahminen erkeklerde görülen mesane kanserlerinin %65'i, kadınlarda görülenlerin %20-30'u sigara içimiyle ilişkilidir. Sigaranın bırakılması kanser riskini %30-60 oranında azaltmaktadır. Sigara dumanı aromatik aminler gibi 60'tan fazla karsinogen madde içermektedir. Aromatik aminlere mesleki olarak maruz kalmanın mesane kanserinde bir risk faktörü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (10).

Sigaranın üriner yol kanseri riskine karakteristik etkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde 43 epidemiyolojik çalışma incelenmiş ve sigaranın üriner yol kanseri riskini sigara içmeyenlere göre 3,3 kat gibi anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (11). İçilen sigara miktarı ve süresinin artması ile üriner yol kanser riski artışı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Sigaranın bırakılması ve sigaraya ilk başlama yaşı ile üriner yol kanser riski arasında negatif ilişki bulunmaktadır. Mesane kanserine yakalanan erkeklerin yaklaşık %50'sinde, kadınların ise üçte birinde kanser nedeni olarak sigara içimi gösterilmiştir. Sigara dumanı içerisindeki pek çok kimyasal ajan üriner yol kanser riskini artırsa da 2-naftilamin ve 4-aminobifenil, spesifik etyolojik kimyasal ajan olarak ön plana çıkmaktadır (11).

Mesane kanseri gelişiminde, sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında sigara içenlerde mesane kanseri başlangıcı erkeklerde 6.1 yıl, kadınlarda 5.9 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (12). Ayrıca tanı anında sigara içenlerde, tümör evresi anlamlı olarak daha yüksek bulunmaktadır. Londra'da 1960'ların sonlarında 17363 erkekte başlayan ve bazı hastaların 38 yıla varan takiplerinin yapıldığı Whitehall Çalışmasında sigara içmeyenlere göre sigaranın mesane kanserine bağlı ölümleri anlamlı derecede artırdığı bir kez daha doğrulanmıştır (13).

Üroloji kliniklerine başvuran hastalarda, sigara içimi ve mesane kanseri arasında bir ilişki olduğunun farkında olanların oranı sadece %36'dır. Özellikle erkeklerde ve eğitim seviyesi düşük olanlarda bu farkındalığın daha az olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, toplumun sigara ile ilişkili kanserler konusunda bilgi düzeyinin artırılmasının sigara ile mücadelede önemli olduğunun altını çizmek açısından dikkate değer bir bulgudur (14). Stroepe ve Montie, 1975-2007 yılları arasındaki sigara içimi ve mesane kanseri ile ilişkili literatürü değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların sigaranın mesane kanseri ve kansere bağlı ölüm riskini artırdığını ve sigarayı bırakmanın riski azalttığı konusunda yeterince bilgi sahibi olmadığını, bu nedenle ürologların hastalarını sigaranın riskleri konusunda bilgilendirmesinin hayati rolü olduğunu belirtmişlerdir. Yazıya editöryal yorum yapan Litwin bu bilgilendirmeyi yapmanın Hipokrat Yemininin bir zorunluluğu olduğunu vurgulamıştır (15).

### **Prostat Kanseri**

Prostat kanseri non kutanöz tümörler hariç tutulduğunda erkeklerde en sık görülen kanser grubunu oluşturmaktadır ve tüm dünyadaki erkekler için, özellikle

de ABD ve Avrupa gibi batı toplumlarında önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de 2008 yılında 186320 yeni prostat kanseri olgusu görüleceği tahmin edilmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenlerinde ise ikinci sırada olup, 2008 yılında tahmini 28660 ölümlle kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturacağı öngörülmektedir (16). Prostat kanseri epidemiyolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır.

Sigara içiminin prostat kanseri gelişimi üzerine etkisi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Sigara içiminin prostat kanseri riskini artırdığını bildiren araştırmaların yanı sıra etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (17-19). Ancak bazı çalışmalar, sigara içimi ile ileri evre prostat kanseri arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Giovannucci ve arkadaşları, 1369 prostat kanseri olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında, tanı anından önceki son 10 yıl içerisinde sigara içenlerde metastatik prostat kanseri riskinin sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Ayrıca içilen sigara miktarının artışıyla, metastatik ve fatal kanser arasında paralellik olduğu da bulunmuştur (20).

Genç prostat kanserli hastalarda sigara içimiyle ekstraprostatik yayılım ve yüksek riskli hastalık (Gleason skoru 7 veya üzeri) insidansı arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir. İçilen sigara sayısı ve süreyle bu riskin kümülatif olarak arttığı gösterilmiştir (21). Whitehall Çalışmasında sigara ile ilişkisi net belli olmayan prostat kanserli hastalarda, sigara içiminin kansere bağlı ölüm oranını sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede artırdığı bildirilmektedir (13).

Sigara içiminin dolaşımdaki androjen seviyesini artırması, kadmiyum salınımına yol açması ve önemli hücrel oksidatif strese neden olması prostat kanseri riskini artırmasındaki olası nedenler olarak düşünülmektedir (22). Sigara içiminin prostat kanserli hastalarda metilasyona özgü genlerde CpG hipermetilasyonunu sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak artırdığı gösterilmiş ve bunun progresyon ve prognozda etkili olabileceği ifade edilmiştir (23). Prostat kanserinde sigara içiminin Glutatyon S transferaz (GST) gen değişikliklerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, GSTM3 (AB+BB) genotipinde prostat kanser riskinin 2.5 kat arttığı, sigara içiminin de GSTM3 genotipiyle anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (24).

### **Penis Kanseri**

Penis kanseri 6. dekatta insidansı artan 80 yaş civarında pik yapan, agresif bir ileri yaş hastalığıdır. Penis kanseri Afrika, Güney Amerika ve Hindistan'da tüm kanserlerin %10-20'sini oluştururken, sünnetin yaygın olduğu müslüman ve yahudi toplumlarında oldukça seyrek görülen bir kanserdir. Özellikle yenidoğan sünneti yapılanlarda hemen hemen hiç görülmemektedir. İnsidansı sünnet olmama, kötü hijyen, fimozis, seksüel partner sayısının fazlalığı, Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu ve tütün ürünlerinin kullanımıyla artmaktadır (25).

Sigara içimi ile skuamöz hücreli penis kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren önemli çalışmalar vardır (26-30). Hellberg ve arkadaşları, sigara içimiyle penil kanser riskinin arttığını, içilen sigara sayısının ve sigara içme süresinin artışıyla risk artışının doğru orantılı olduğunu ifade etmişlerdir. Bu risk fimozis tedavi edildiğinde bile azalmamaktadır (26). Sigaranın yanı sıra enfıye, tütün çiğnenmesi gibi diğer tütün ürünleri kullanımı ile de penis kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (28). Sigaranın HPV enfeksiyonunda ya da bakteriyel kronik enfeksiyon da malign transformasyonu artırdığı düşünülmektedir.

## **Ürogenital Sistemin Benign Hastalıkları ve Tütün**

### **Böbrek Yetersizliği**

Böbrek yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. ABD'lerinde 2003 yılı verilerine göre tahmini 8 milyon kronik böbrek yetersizliği (KBY) hastası olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık 440 bini son dönem böbrek yetersizliğidir. KBY gelişiminde diyabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite iyi bilinen risk faktörleridir. Sigara içimi ve alkol kullanımıyla KBY arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Winkonsin'de yapılan toplum kökenli bir çalışmada sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre KBY gelişme riski 1,97 kat artmış bulunmuştur (31). Sigara içimi ile son dönem böbrek yetersizliği arasında da anlamlı ilişki vardır. Çeşitli çalışmalarda hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayanlarda sigara içiminin KBY gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (32-35).

Sigara içilmesi, renal ateroskleroz geliştirerek, sistemik ve renal hemodinamileri değiştirerek ve endotelial fonksiyonları etkileyerek böbrek hasarına neden olabilir. Ayrıca sigara idrarla albümin atılımını artırır ve kan basıncını yükseltir. Sigara içen böbrek transplantlı hastalarda graft sağ kalım süresi olumsuz yönde etkilenebilir (31).

### **İnmemiş Testis (Kriptorşizm)**

İnmemiş testis erkeklerde en sık görülen konjenital genital malformasyondur. Batı ülkelerinde full-term doğan yeni doğanların yaklaşık %2-5'inde görülür. İnmemiş testis, testis kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Spesifik genlerde defekt (örneğin INSL3), düşük doğum ağırlığı, prematürite, düşük parite ve ikiz gebelik inmemiş testis gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır (36).

Hamilelikte veya öncesinde sigara içimi ile inmemiş testis arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra aralarında ilişki olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur. Hamileliğinde günde 10 ve daha fazla sigara içen kadınların erkek çocuklarında bilateral kriptorşizm riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bu ilişkinin gösterilmemesine rağmen bu çalışmada anlamlı ilişki bulunmasının nedeni olarak içilen sigara miktarının fazla olması bildirilmiştir. Sigara içenlerde hormon seviyelerinin değişmesi inmemiş testis nede-

ni olabilir. Sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre human koryonik gonadotropin ve epidermal growth faktör düzeylerinin azalmış olduğu belirtilmektedir (37). Hamilelik döneminde nikotin bandı kullanan kadınların erkek çocuklarında inmemiş testis riskinin 3.04 kat arttığı gösterilmiştir (37).

Danimarka yenidoğan grubunda yapılan uzun dönem takip çalışmasında annenin veya babanın ağır sigara içicisi olmasıyla inmemiş testis riskinin anlamlı olarak arttığı bulunmuş ve ilginç olarak bu çocukların çoğuna tanı 18. aydan sonra konmuştur (38).

### **Benign Prostat Hiperplazisi**

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) erkeklerde yaşlanmayla birlikte sıklığı ve şiddeti artan, neden olduğu alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle hastaların günlük aktivite ve uyku düzenlerinde meydana gelen bozulmayla yaşam kalitelerini ciddi anlamda olumsuz etkileyen benign bir patolojidir.

Sigara içenlerde prostat cerrahisinin muhtemelen daha düşük olduğu, bunun nedeni olarak sigara içenlerde sigaraya bağlı gelişen hastalıklardan dolayı cerrahiye bağlı komplikasyon risklerinin arttığı ve cerrahların bu nedenle cerrahi tedavi seçeneğinden uzaklaştıkları ifade edilmiştir. Hahn, sigara içiminin transüretal prostat rezeksiyonu sırasında anlamlı olarak geniş ölçekli sıvı absorpsiyonuna yol açtığını göstermiştir. Sigara içiminin prostat içerisinde damar büyümesine yol açmasını bunun nedeni olarak açıklamıştır (39).

Yaşları 40-75 arası 29386 erkekte yapılan bir izlem çalışmasında günlük 35 ve üzeri sigara içenlerde BPH gelişiminin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Bu artışa neden olarak ağır sigara içenlerde artmış plazma testosteron seviyesi gösterilmiştir (40). Bir erkek yaşlanması çalışmasına göre sigara içenlerde tüm seks hormonu (testosteron, serbest testosteron, dihidrotestosteron ve östron) seviyeleri, sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksektir. Ancak sigara içimiyle BPH gelişimi arasında artmış ilişki saptanmamıştır (41). Köpeklerde yapılan bir çalışmada nikotinin intraprostatik dihidrotestesteron (testosteronun 10 kat daha aktif formu) akümülyasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (42). Sigara kullanımının nikotin seviyesine bağlı olarak hem testosteron hem de östrojen düzeyini artırdığı, böylece BPH gelişimi üzerinde pozitif ve indükleyici etkisi olduğu düşünülmektedir. Sigara içimi ile AÜSS/BPH arasında bir ilişki varsa bile bu muhtemelen zayıftır ve klinik önemi sınırlıdır.

### **Eretil Disfonksiyon**

Eretil disfonksiyon (ED) başarılı bir cinsel performans için yeterli ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve sürdürülmesinde yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Cinsel yaşam açısından eşlerin her ikisinin de ortak tatminini başarmada yetersizliğe neden olan ED, eşlerin mutluluğunu, erkeğin kendine saygı-

sını, toplumsal ilişkilerini zedeleyen ve ciddi psikolojik sorunlar oluşturabilen bir patolojidir. Bu konuda yapılmış toplum kökenli ilk çalışma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması'nda 40-70 yaş arasındaki erkeklerin %52'sinde hafif, orta veya ağır derecede ED olduğu gösterilmiştir (43). Ülkemizde 40 yaş üstü erkeklerde ED %69.2 gibi oldukça yüksek orandadır (44). ED ile ilişkili pek çok risk faktörü vardır. Vasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, şişmanlık, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi gibi sistemik hastalıklar, ilaçlar, psikolojik nedenler, alkol ve sigara başlıca risk faktörleri olarak sayılabilir (45).

Sigara içimi ile ED gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma vardır. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması sonuçlarına göre 10 yıllık izlem sonucunda sigara içimi orta veya şiddetli ED gelişmesi riskini ikiye katlamaktadır (43). Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarına göre hem pasif hem de aktif sigara içenlerde ED insidansı sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksektir (46).

Boston'da 30-79 yaş arası 2301 erkekte yapılan çalışmada, 20 yıl veya daha fazla, günde 1 paket ve üzeri sigara içenlerde ED riskinin 2.3 kat arttığı gösterilmiştir (47). Genç erkeklerde, ağır sigara içiminin (>20 sigara/gün) şiddetli ED riskini, hafif sigara içimine göre 2.5 kat artırdığı ve ED gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (48). Çeşitli araştırmalar, sigara içimi ile ED gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunduğunu ve bu ilişkinin içilen sigara miktarına bağlı olarak güçlendiğini bildirmekte, bu etkinin özellikle genç erkeklerde ortaya çıktığını vurgulamaktadır (49-51). Aktif veya pasif sigara içimi, ED etyolojisinde çok önemli rolü olan endotelial disfonksiyona neden olarak veya çok önemli risk faktörleri olan damarsal hastalıklar ve KAH gelişimini anlamlı olarak artırarak ED'a neden olabilmektedir (51,52).

### **İnfertilite**

Sigara içiminin hem kadınlarda hem de erkeklerde üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi vardır. Sigara erkeklerde doğurtkanlık ve sperm fonksiyonlarını anlamlı derecede azaltmaktadır (53). Sigara içen erkeklerde içilen sigara miktarının artışıyla birlikte, sperm maturasyonu, sperm konsantrasyonu, semen volümü, total semen sayısı ve sperm hareketleri anlamlı olarak azalmakta, bu da eşlerinde hamilelik oranlarını anlamlı derecede düşürmektedir. Sigara genotoksiktir ve germ hücrelerinde DNA hasarına neden olup, anöploidi riskini anlamlı olarak artırarak, genetik değişikliklere yol açabilmektedir (53).

Sonuç olarak; tütün ve tütün ürünleri, ürogenital sistemin birçok malign ve benign hastalığının gelişiminde önemli bir olumsuz risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar üroloji polikliniklerine başvuran hastaların büyük bir kısmının tütünün ürogenital sistem üzerine olan bu olumsuz etkilerinden haberdar olmadığını göstermektedir. Sigara ile mücadelede tütünün ürogenital sistem üzerine etkilerinin iyi bilinmesi ve bunun topluma anlatılması önemli bir rol oynayacaktır.



**KAYNAKLAR**

1. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:603-13.
2. Theis RP, Dolwick Grieb SM, et al. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2008; 24; 8:387.
3. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008:782381.pages 1-7.
4. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:115-23.
5. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176 (6 Pt 1):2353-8.
6. Parker A, Lohse C, Chevile J, et al. Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2008; 15:304-8.
7. Sakano S, Hinoda Y, Okayama N, et al. The association of DNA repair gene polymorphisms with the development and progression of renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18:1817-27.
8. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, et al. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol* 2003; 13:245-51.
9. Yuan J-M, Castela J, Gago-Dominguez M, et al. Tobacco Use in Relation to Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:429-33.
10. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol* 2008; 26:451-64.
11. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89:630-9.
12. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2009; 16:64-9.
13. Batty GD, Kivimaki M, Gray L, et al. Cigarette smoking and site-specific cancer mortality: testing uncertain associations using extended follow-up of the original Whitehall study. *Ann Oncol* 2008; 19:996-1002.
14. Nieder AM, John S, Messina CR., et al. Are patients aware of the association between smoking and bladder cancer? *J Urol* 2006; 176 (6 Pt 1):2405-8.
15. Strobe SA, Montie JE. The causal role of cigarette smoking in bladder cancer initiation and progression, and the role of urologists in smoking cessation. *J Urol* 2008; 180:31-7; discussion 37.
16. Cancer Facts and Figures 2008, American Cancer Society, 2008
17. Levi F, La Vecchia C. Tobacco smoking and prostate cancer: time for an appraisal. *Ann Oncol* 2001; 12:733-8.
18. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23:115-25.
19. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol* 2005; 44:277-81.
20. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8 (4 Pt 1):277-82.

21. Roberts WW, Platz EA, Walsh PC. Association of cigarette smoking with extraprostatic prostate cancer in young men. *J Urol* 2003; 169:512-6; discussion 516.
22. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101:2371-490.
23. Enokida H, Shiina H, Urakami S, et al. Smoking influences aberrant CpG hypermethylation of multiple genes in human prostate carcinoma. *Cancer* 2006; 106:79-86.
24. Kesarwani P, Singh R, Mittal RD. Association of GSTM3 intron 6 variant with cigarette smoking, tobacco chewing and alcohol as modifier factors for prostate cancer risk. *Arch Toxicol* 2008 Jul 31. [Epub ahead of print]
25. Pettaway CA, Lynch DF, Davis JW. Tumors of the penis. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia, Pa:Saunders Elsevier; 2007:Chapter 31.
26. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *BMJ* 1987; 295:1306-8.
27. Maden C, Sherman KJ, Beckman AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19-24.
28. Harish K, Ravi R: The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75:375-7.
29. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135:180-9.
30. Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, et al. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol* 2008; 34:587-91.
31. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164:263-71.
32. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *JAMA* 1997; 278: 2069-74.
33. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17:126-31.
34. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the Aus Diab Kidney Study. *Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study*. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:704-12.
35. Jones-Burton C, Vessal G, Brown J, et al. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1950-4.
36. Damgaard IN, Jensen TK; Nordic Cryptorchidism Study Group, et al. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS ONE* 2008; 3:e3051.
37. Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol* 2006; 176:734-7.
38. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, et al. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology* 2007; 18:220-5.
39. Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001; 166:162-5.
40. Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1999; 149:106-15.
41. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:935-44.

42. Meikle A, Liu X, Taylor G, et al. Nicotine and cotinine effects on 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase in canine prostate. *Life Sci* 1988; 43:1845-50.
43. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts male ageing study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
44. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol* 2002; 41:298-304.
45. Soylu, A., C. Baydınç, "Cinsel Fonksiyon Bozuklukları ve Epidemiyoloji", *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3:1-8.
46. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging study. *Prev Med* 2000; 30:328-38.
47. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between Smoking, Passive Smoking, and Erectile Dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol* 2007; 52:416-22.
48. Natali A, Mondaini N, Lombardi G, et al. Heavy smoking is an important risk factor for erectile dysfunction in young men. *Int J Impot Res* 2005; 17:227-30.
49. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ, et al. Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2005; 161:346-51.
50. Millett C, Wen LM, Rissel C, et al. Smoking and erectile dysfunction: findings from a representative sample of Australian men. *Tobacco Control* 2006; 15:136-9.
51. Xie Y, Garban H, Ng C, et al. Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. *J Urol* 1997; 157:1121-6.
52. Steenland K. Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992; 267:94-9.
53. Soares SR, Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:281-91.

# KADIN SAĞLIĞI, GEBELİK, İNFERTİLİTE VE TÜTÜN

Yeşim UNCU

Tütün, günümüzde dünyadaki trafik kazaları, AIDS, alkol, uyuşturucu gibi birçok önlenilebilir ölüm nedenlerinin hepsinden daha ölümcül olanıdır. Erişkin ölümlerinin her 10 tanesinden biri, yani yılda 5 milyon ölüm, sigaraya bağlı nedenlerle olmaktadır. Daha da önemlisi önümüzdeki 20 yılda bu bedelin artacağı ve 2030 yılındaki yaklaşık 10 milyon ölümün sigaraya bağlı nedenlerle olacağı öngörülmektedir (1).

Tütün kullanımı ABD, Kanada, İngiltere gibi birçok gelişmiş ülkede, son 40 yılda yarı yarıya azalmıştır. Ne yazık ki gelişmekte olan ülkelerde azalmak bir yana, sigara kullanımı her geçen gün daha da yaygınlaşmaktadır. Tütünün zararlarına kadın sağlığı açısından baktığımızda, tüm dünyada kadınlar arasında sigara kullanımının yaygınlaşıyor olması korkutucudur (2). 2009 yılında yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre İsveç'te ilk defa kadınların erkeklerden daha fazla sigara içtikleri ortaya konmuştur (3).

Sigara endüstrisinin son 30-40 yılda benimsedikleri yeni satış stratejilerinde hedef olarak gelişmekte olan ülkeleri, özellikle de kadın ve çocukları almaları kadınlar arasında sigara kullanımının yaygınlaşmasında önemli rol oynamıştır. Gelişmekte olan ülkelerde kadınların ve gençlerin sigara içme oranlarına bakıldığında sigara endüstrisinin hedeflerine ulaşmakta başarılı oldukları görülmektedir. Kabaca oranlandığında dünyada erkekler kadınlardan 4 kat fazla sigara bağımlısı iken, genç erkekler ile genç kızların sigara içme oranları 2/1'dir (4).

Amerika Kanseri Birliği'nin 2006 yılında yayınladığı Dünya Tütün Atlası'na göre ülkemizde nüfusun ortalama sigara içme sıklığı %31,2 (erkekler %49,4; kadınlar %17,6) olarak verilmektedir. Ülkemizde sigaraya başlama yaşı ortalama 15

civarında ve gençler arasında sigara içme sıklığı erkekler için %11,2 ve kızlar için de %3,1 olarak gösterilmiştir (5). Oysa, 2009 yılında yayınlanan, Dünyada sigara ve tütün kullanım özellikleri raporunda Türkiye’de sigara içme oranları erkeklerde %53,3’e yükselirken, kadınlarda da %20,5 olarak bildirilmektedir (Tablo 1) (2).

Sigaranın tarihçesine baktığımızda 1880’lerin başından yakın zamana dek, sigara endüstrisinin hedefinde erkeklerin olduğunu görmekteyiz. Uzun yıllar erkekleri hedef alan satış stratejileri, 1926 yılından itibaren seçici olarak kadınları hedef almaya başlamışlardır. 1968-1977 arası dönem ise özellikle kadınlara yönelik pazarlama stratejilerinin hız kazandığı ve birinci öncelikte ergen kızlara yönelik stratejilerin kullanıldığı dönem olarak görülmektedir (6).

Sigara firmalarının uzun yıllar erkekleri hedef grup olarak almaları ile birlikte, sigaraya bağlı sağlık problemleri de uzun yıllar yalnızca erkeklerle özgül problemler olarak kabul edilmiştir (7). Birçok ülkede halen erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların sigara içme sıklıkları oldukça düşüktür. Ayrıca sigara içmenin yaygınlaşması ile birlikte sağlık problemlerinin ortaya çıkışı arasında belirli bir zaman aralığının olması sigaranın kadın sağlığı üzerine olan olumsuz etkilerinin günümüzde yeterince önemsenmemesine yol açmaktadır.

Tütünün sağlık üzerine olan olumsuz etkileri konusunda ilk bilimsel araştırmalar Wynder ve Graham’ın JAMA’da yayınlanan çalışmaları ve eş zamanlı ve Doll ve Hill’in BMJ’de yer alan çalışmalarıdır (8,9). Sigaranın sağlığa zararlı olduğu ile ilgili ilk resmi rapor ise, 1950 yılında yayınlanan ABD Sağlık Raporu’dur (Surgeon General Report). Bu raporda sigaranın; erkeklerde akciğer ve gırtlak kanseri ile olan kesin ilişkisi, kadınlarda akciğer kanseri ile olan muhtemel ilişkisi,

Ülkeler	Herhangi bir tütün mamulü (%)		Sigara kullanımı (%)	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
ABD	25.7	20.3	25.7	20.3
Arjantin	34.6	24.6	34.3	22.7
Bulgaristan	44.6	21.8	44.6	21.8
Çin	60.8	4.2	60.8	4.2
Fransa	34.4	22.7	34.4	22.7
İsveç	19.8	22.7	19.8	22.7
İtalya	30.6	16.4	30.6	16.4
Küba	44.8	29.6	37.0	27.3
Nijerya	11.7	0.9	9.0	0.2
Tanzanya	21.2	3.3	18.8	1.4
Tunus	51.0	1.7	47.4	1.0
<b>Türkiye</b>	<b>53.3</b>	<b>20.5</b>	<b>53.3</b>	<b>20.5</b>
Ürdün	61.7	7.9	61.4	7.9

kronik bronşitin en önemli etkeni olduğu ve zararları konusunda uyarı gerekliliği ortaya konmuştur. ABD ve tüm dünyada tütün kontrolü çalışmaları bu raporun yayınlanmasından sonra başlamıştır (10).

Tütün kullanımı, bugün artık dünyada tek başına, en önemli önlenebilir ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Cinsiyetler arasındaki kadınların lehine olan fark ise gün geçtikçe kapanmaktadır. Dünya genelinde 236 milyondan fazla kadın sigara içmektedir. Kadınlar arasında sigara içme oranlarının düşük olduğu bölgelerde ise pasif içici olarak sigaranın zararlı etkilerine maruziyet söz konusu olmaktadır.

Sigara kullanımı sosyal faktörlerden çok fazla etkilenmekle birlikte, yapılan hayvan deneyleri göstermiştir ki, cinsiyet farklılığına bağlı biyolojik etkiler sigara/nikotin bağımlılığını etkilemektedir (11). İkiz ve evlatlık edinilen çocuklar arasında yapılan çalışmalarda, sigara bağımlılığı ve bağımlılığın sürdürülmesinin genetik geçiş özelliği gösterdiği ortaya konmuştur. Bu konuda kadınlar erkeklere göre daha büyük genetik yatkınlık göstermektedirler. Genetik özellik açısından kadınların sigaraya başlama oranları %66 iken, erkekler için bu oran %49'dur. Sigara bağımlılığın sürdürülmesinde cinsiyetler arasında fark gözlenmemiştir, ancak relaps oranları yine kadınların aleyhine fazladır (11).

Kadınların bağımlılık açısından fark göstermesine benzer biçimde sigaranın zararları konusunda da kadınlar ile erkekler arasında bir takım farklılıklar vardır. Sigaraya bağlı hastalıklar konusunda kadınlar daha duyarlıdır. Özellikle myokard infarktüsü ve akciğer kanseri, sigara bağımlısı kadınlar için erkeklere göre daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır (11). Kadınlar arasındaki kardiyovasküler ölümlerin %55'i sigaraya bağlı ölümlerdir ve 1987 yılından beri akciğer kanseri, meme kanserine göre her yıl giderek kadınlar arasında daha fazla ölüme yol açmaktadır (1).

### **Gebelik ve Tütün**

Son 25 yılda yapılan çok sayıda araştırmada sigaranın fetus üzerine olan olumsuz etkileri gösterilmiş, gebeleri bilgilendirmeye ve fetusu dumandan korumaya yönelik birçok çaba yürütülmüştür. Buna rağmen, dünya geneli ve ülkemizde gebe kadınların ortalama %20'sinin gebelikleri süresince sigara içmeye devam ettiği bilinmektedir. Sigara içen kadınların ancak %25'i gebelikleri döneminde sigarayı bırakabilmektedirler. Üstelik sigarayı bırakanlar genellikle günde 1 paketten daha az sigara içenlerdir. Gebelikleri süresince sigaraya devam eden kadınların %28'i günde 20'den fazla sigara içmekte, sigarayı bırakan kadınların 1/3'ü de doğumdan sonraki 3 ay içerisinde tekrar sigara içmeye başlamaktadırlar (1,12).

Gebelerin sigara içmelerinin yanı sıra bir diğer önemli nokta da, kadınların gebelikleri döneminde pasif olarak sigara dumanına maruz kalmaları ve fetusta buna bağlı oluşan olumsuz etkilerdir. 2006 yılında yayınlanan "Surgeon General" raporu pasif sigara içiciliğinin (istemsiz sigara içimi, ikinci el sigara içiciliği) önemi

ve etkileri üzerinedir. Bu raporda; ABD'de 1991'den 2001'e gelindiğinde pasif içici durumundaki insanların sıklığında %70'lik bir azalma tespit edilmesine rağmen, sigara kullanmayan Amerikalıların %43'ünün idrarında ölçülebilir düzeyde kotinin saptandığı bildirilmiştir (13).

Almanya'da yapılan bir araştırmada, gebelerin yaklaşık dörtte birinin gebelikleri boyunca sigara içmeye devam ettiklerini ve bu nedenle, yılda 150.000 yeni doğanın sigaranın olumsuz etkilerine intrauterin maruz kaldığı gösterilmiştir (14). Çin'de yapılan bir çalışmada ise kadınlar arasında sigara içme oranı %14 civarında bulunmakla birlikte, gerek evde gerekse iş yerlerinde çok yüksek oranlarda (%39.5) pasif içici konumunda oldukları bildirilmiştir (2,15). Hindistan'da bu oran %91.6, Kongo Cumhuriyeti'nde ise %17.1 olarak verilmiştir (16). Mekonyum analizi ile Güneydoğu Asya ülkelerinde pasif içiciliği saptamaya yönelik yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre; Porto Riko'da %69.8, Bangkok'da %58.6, Singapur'da %42 olarak fetusun intrauterin sigara dumanına maruz kaldığı tespit edilmiştir (17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, gebelikleri döneminde sigara içen kadınların oranı %15 ila %25 arasında değişmekte iken pasif içicilik oranının %50 civarında olduğu gösterilmiştir (18-20).

Nikotin plasentadan geçer, fetal dolaşımında ve amniyos sıvısında bulunur. Yapılan incelemelere göre sigara içenlerde anne kanında bulunan nikotinin %88'i, amniyos sıvısında da tespit edilmektedir (21). Kotinin ise anne kanındaki miktara yakın miktarlarda fetusta tespit edilebilmektedir. Hayvan çalışmaları sonucu nikotinin uterin arterde kan akımını azalttığı ve umbilikal arter kan akımında değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak fetusun oksijenasyonu bozulmakta, asit-baz dengesi bozuklukları görülmekte, fetal kalp hızı artmakta ve ortalama arter basıncında artış olmaktadır. Damarlarda yaptığı vazokonstriksiyona bağlı olarak da, plasental kan akımını azaltmaktadır. Nikotinin damarlar ve dolaşım üzerine olan bu etkilerinin yanı sıra fetusu olumsuz yönde etkileyen bir diğer madde de, karbon monoksittir (CO). CO plasentaya geçer ve fetal dolaşımında anne kanında bulunduğu miktarların daha üzerinde bulunur. Fetusun hemoglobinine bağlanarak karboksihemoglobine dönüşür. Sonuç olarak sigara içen gebelerde, fetusun dokularında oksijenasyon, gerek dolaşım bozukluğundan gerekse yeterli oksijen olmaması nedeniyle yetersiz olur.

Gebelik döneminde kadının sigara içmesinin bebekte doğum kilosunda azalmaya yol açtığını ilk defa 1957 yılında Simpson yayınlamıştır (22). Bu çalışmadan sonra biyolojik mekanizma tam olarak aydınlanmamış olmasına rağmen, gebe kadınların sigara içmesinin fetusta spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, prematürite, perinatal ve neonatal mortalitede artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (23). Prematuritenin her üç parametresi; gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, düşük doğum kilosu (DDA) ve erken doğum, sigara içenlerde içmeyenlere göre fazla görülmektedir (24). 40.000 gebe üzerinde yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre günde içilen fazladan her 10 sigara

ile OR, 1.51 artmaktadır (%95 CI, 1,44-1,57). Sigara; görülen gebelik yaşına göre düşük doğum kilosu (SGA) vakalarının %39'undan, DDA vakalarının %35'inden ve preterm doğumların %11'inden sorumlu tutulmuştur (24). Sigara içen annelerin bebeklerinin doğum kilolarında 150-300 gr arası bir azalma olduğu rapor edilmektedir. Wang ve arkadaşları, ortalama 377 gr arası bir azalma olduğunu tespit ederken, Habek ve arkadaşları ise, günde 5 ila 20 arası sigara içen annelerin bebeklerinde ortalama 250 gr, 20 sigaradan fazla içenlerin bebeklerinde ise 350 gr bir azalmadan bahsetmektedirler (25-27).

Pasif sigara içiciliği ile ilgili yapılan çalışmalarda sigara içen annelerin bebeklerinde doğum kilosunda ortalama 35-90 gr arası bir azalma olduğu söylenmektedir. Ancak bu etkinin çok sınırlı bir etki olduğunu savunan görüşler de vardır. Windham ve arkadaşları, 1999 yılında yayınladıkları bir derlemede 16 çalışmanın verilerini incelemişler ve ortalama 1.2 (%95 CI, 1.1-1.3) civarında bir risk değeri elde etmişlerdir (28). Prospektif ve retrospektif 54 çalışmanın incelendiği başka bir derleme yazısında DDA ile pasif sigara içiciliğinin ilişkili olduğuna dikkat çekilmiş, ancak bu etkinin zayıf bir etki olduğunu ileri sürülmüştür. Sigara içen annelerin bebekleri, sigara içmeyen annelerin bebeklerine göre prospektif çalışmalarda 37 gr, retrospektif çalışmalarda 40 gr daha düşük kiloda doğmuşlardır (29).

Önemli bir diğer bulgu ise sigara içen ve gebelik döneminde sigarayı bırakan kadınların bebeklerinde herhangi bir risk artışı saptanmamasıdır. Gebeliklerinin ilerleyen dönemlerinde sigarayı bırakanlarda ise riskin azaldığı tespit edilmiştir (24).

Sigara kullanımının yol açtığı bir diğer gebelik komplikasyonu spontan abortustur. Doza bağlı olarak riskin iki katına kadar çıktığı bildirilmektedir. Armstrong ve arkadaşları, 2 yıl süren ve 56.000 gebe arasında yaptıkları çalışmada günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde görülen düşüklerin %11'inden sigaranın sorumlu olduğunu göstermişlerdir (30). Gebelikte sigara kullanımı ile spontan abortus arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda idrar kotinin düzeyinin saptanması yöntemi ile elde edilen veriler, kadınların beyanına göre yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre daha kuvvetli bir ilişki göstermiştir. Bu bulgu kadınların gebelik döneminde sigara konusunda doğru bilgi vermektan kaçındıklarını göstermektedir (31,32). Bir başka çalışmada ise, gebelikte sigara içmenin spontan abortus riskini artırıcı etkisinin kromozom bozukluğu olan gebelikler için de geçerli olup olmadığı araştırılmış ve kromozom yapısı normal olan fetuslar için annenin sigara içmesinin abortus riskini artırdığı ancak, kromozom defekti olan gebelikler için ilave bir risk oluşturmadığı gözlenmiştir (33).

Annelerin gebelikleri döneminde sigara içmelerinin, ölü doğum ve "intrauterin mort fetalıs" (IUMF) görülme riskini artırdığı bilinmektedir. Daha önce gebelik kayıpları olan kadınlar araştırıldığında sigara içme alışkanlığının, bu vakalar arasında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu gebeliğinde pasif olarak sigara içici konumunda olan gebeler için de geçerlidir (34,35). 2001



yılında yayınlanan ve 25,000 gebenin prospektif olarak incelendiği bir çalışmanın sonucuna göre sigara içen gebelerde ölü doğum yapma riskinin sigara içmeyen kadınlara göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (OR 1.8 CI %95 1.2-2.6). Bir vaka-kontrol çalışmasında, sigara içenlerde içmeyenlere göre %34 daha fazla risk olduğu (OR 1.34, %95 CI 1.26-1.43) ve her fazladan içilen 10 sigara ile olası riskte %14'lük bir artış olduğu gösterilmiştir (36,37). Her yıl ABD'de 1900-4800 arası perinatal bebek ölümünün sigaraya bağlı nedenlerden ortaya çıktığı görülmektedir. Ani bebek ölümü (SIDS) vakalarının ise, 1200-2200 kadarı sigaranın neden olduğu ölümlerdir (38). Sigaranın neden olduğu tüm nedenlere bağlı mortalite artışı %150'dir (39). Eğer tüm gebeler sigara içmekten vazgeçse, gebelik kayıplarının ve yeni doğan ölümlerinin %10 dolaylarında azalacağı ileri sürülmektedir (1).

Sigaranın fetus üzerine olan olumsuz etkileri ile ilgili tartışmalı bir konu konjenital malformasyonlardır. McDonald ve arkadaşları, 100.000'den fazla gebeyi inceledikleri çalışmada sigara ile konjenital defektler arasında bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Üstelik bu çalışmada yer alan gebelerin %30'u ilk trimester boyunca sigara kullandıklarını, %15'i ise günde 20'den fazla sigara kullandıklarını rapor etmiştir (40). Oysa Pauly JR, yaptıkları çalışmanın sonucunda yayınladıkları raporda sigaranın beyin gelişimi üzerine olan olumsuz etkilerinin hem hayvan deneylerinde hem de insan çalışmalarında ortaya konduğunu savunmaktadır (41). Konjenital malformasyonlar ile sigara arasındaki ilişkiyi gösteren bir diğer çalışma Malik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada gebelik öncesi ve ilk trimester sonuna dek sigara içen kadınların çocuklarında, sigara içmeyen kadınlara göre konjenital kalp hastalıklarının (septal defekt) daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (42). Epidemiyolojik çalışmalarda annenin sigara içimi ile fetusta gözlenen kongenital anomali artışına neden olan bir diğer tablo yarık damak-dudak anomalileridir. İçilen sigara sayısı ile yarık damak-dudak sıklığının pozitif korelasyon gösterdiğini Chuna ve arkadaşları, 4 milyona yakın gebeyi izledikleri çalışmada göstermişlerdir (43).

Son yıllarda araştırmaların yoğunlaştığı önemli bir alan da, sigara içen annelerden doğan bebeklerin, doğumda normal görünmelerine karşın yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde karşı karşıya oldukları sağlık riskleridir (44). Sigara içen annelerin çocuklarında, dikkat eksikliği, hiperaktivite sıklığının daha yüksek olduğu ve ortalama IQ değerlerinin de, sigara içmeyen annelerin çocuklarından daha düşük olduğu iddia edilmektedir (sigara içen annelerin çocuklarının ortalama IQ: 104.9 SD:12.3; sigara içmeyen annelerin çocuklarının ortalama IQ: 115.4 SD:12.2) (45). Çocukların kognitif fonksiyonlarının 9-12 yaş arasında incelendiği bir çalışmada, tüm karıştırıcı faktörler ekarte edildikten sonra yapılan değerlendirmelerde sigara içen annelerin çocuklarında kognitif fonksiyonlarında, okuma ve yazma becerilerinin gelişmesinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (46).

Sigaranın gebelik döneminde neden olduğu, spontan abortus riski, ablasyo plasenta riski, DDA, malformasyonlar, SIDS gibi birçok sağlık probleminin

yanı sıra bugün belki de, gebelik döneminde, sigara içilmesi ile ilgili üzerinde durulması gereken en önemli konulardan birisi bağımlılığın yeni nesillere miras bırakılmasıdır. Gebeliği döneminde sigara içen annelerin çocukları, sigara içmeyen annelerin çocukları ile kıyaslandığında 2 kat fazla sigara bağımlısı olmaktadırlar. Unutulmamalıdır ki, sigara bağımlılığı ile birçok sağlık problemi de gebelik döneminde annenin sigara içmesi ile birlikte sonraki nesillere aktarılmaktadır (11).

### **Tütün Kullanımı ve İnfertilite**

Sigara kullanımı, Avrupa ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde eskisi gibi artmamakta ve son yıllarda bir plato çizmekte, ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaşmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, sigara kullanımının özellikle doğurgan çağıdaki kadınlar arasında daha yaygınlaşıyor olması sigaranın üreme fonksiyonları üzerine olan etkisini her geçen gün daha önemli kılmaktadır.

ABD'de doğurgan çağıdaki kadınların %30'u, erkeklerin ise %35'i sigara bağımlısıdır (47). Ülkemizde ise TNSA-2008 sonuçlarına göre kadınların sigara içme oranı ortalama %22 olarak tespit edilmiştir. Bu oran kadınların eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumunun artması ile yükselmektedir. Lise ve üstü eğitim gören kadınların sigara içme oranı en az eğitim düzeyine sahip kadınlardan 2 kat fazladır (sırasıyla %44, %22). Kentsel alanlarda ve İstanbul'da yaşayan kadınlar ve benzer şekilde yüksek refah seviyesine sahip kadınlar daha fazla sigara kullanılmaktadırlar. Ülkemiz açısından diğer bir önemli nokta ise kadınlar arasında sigara içme yaygınlığı giderek artan bir eğilim göstermektedir. TNSA-1993'te %18 olan oran TNSA-2003'te %28'e, TNSA-2008'de ise %30'a yükselmiştir (48).

Doğurgan çağıdaki kadınlar arasında sigara kullanımının giderek yaygınlaşmasının en önemli nedenlerinden birisinin sigaranın üreme fonksiyonları üzerine olan zararlı etkilerinin yeterince bilinmemesi olduğu düşünülmektedir. ABD'de yapılan bir araştırmada, Connecticut Hastanesi'ne başvuran kadınlara, sigaranın sağlığa olan zararlı etkileri sorulmuş ve sigaranın akciğer kanseri ile olan ilişkisini bilenlerin oranı %99, solunum sistem hastalıklarına yol açtığını bilenler %99, kalp hastalıkları ile olan ilişkisini bilenler %96 olarak görüldürken, erken menopoza yol açtığını bilenlerin oranı yalnızca %17 ve infertiliteye neden olabileceğini bilenlerin oranı ise %22 olarak bulunmuştur (49) (Tablo 2).

Sigara içmenin doğurgan çağıdaki kadınlar arasında yaygınlaşmaya devam etmesi ile birlikte günümüzde doğurganlık yaşının da giderek daha ileriye kayması, infertilite potansiyeli olan hastaların, gerek sigarayı bırakmış veya halen içmekte olan aktif içici olarak, gerekse pasif içici olarak, daha uzun süre sigaranın olumsuz etkilerine maruz kalmalarına neden olmaktadır (50).

Bugüne dek yapılan birçok araştırmada kadınların sigara içmesinin üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik araştırmalar özellikle ağır sigara içicilerinde (>20 adet/gün) içilen sigara miktarı ve sü-

**Tablo 2. Kadınların sigaranın sağlık üzerine etkileri ile ilgili farkındalıkları**

<b>Sigara Bağımlılığı Özellikleri</b>	<b>%</b>
Düzensiz içici	14
Hafif içici	17.3
Orta içici	17.3
Ağır içici	7.6
Çok ağır içici	40
<b>Sigaranın neden olduğu sağlık problemleri</b>	<b>%</b>
Solunum yolu hastalıkları	99
Akciğer kanseri	99
Kalp hastalıkları	96
Gebelik komplikasyonları	91
Osteoporoz	30
İnfertilite	22
Erken menopoz	18
Spontan abortus	39
Ektopik gebelik	27
Servikal kanser	24

resi ile ilişkili olarak doğurganlığın azaldığını göstermiştir (51-53). Ayrıca yardımcı üreme tekniklerinin kullandığı infertilite çalışmalarında, sigaranın tedavi başarısı üzerine olumsuz etkilerinin olduğunun bulunması da bu görüşü doğrulamaktadır (19). Bugün için erkeklerin sigara içmelerinin sperm sayılarında azalmaya yol açmakla birlikte, üretkenliklerinde herhangi bir azalmaya neden olmadığı kabul edilmektedir. Ancak bunun tersi görüşü savunan yayınlar da mevcuttur (54). Erkeklerin sigara içiyor olması ile kadınların pasif olarak sigara dumanına maruz kalıyor olmalarının infertilite ile ilişkisi araştırmaya açık konulardandır.

İnfertilite ve sigara ilişkisinin araştırıldığı en kapsamlı değerlendirme, Augood ve arkadaşlarının yaptıkları 1966-1997 yılları arasında kapsayan metaanalizdir (55). Sigara içen 10,928 ve sigara içmeyen 19,179 kadının verilerinin incelendiği bu

metaanalizde, sigara içen kadınlardaki infertilite riskinin sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (OR:1.60 %95CI:1.34-1.91). Kohort çalışmalara göre OR:1.42 (%95CI:1.27-1.58) iken, vaka kontrol çalışmalarına göre OR: 2.27 (%95CI:1.28-4.02) olarak saptanmıştır. Gebelik isteyen kadınların yaklaşık yarısında sigara içmek, beklenen gebelik için ortalama 1 yıl kadar gecikmeye neden olmaktadır (54).

Sonuç olarak sigara içen kadınlarla içmeyen kadınların karşılaştırıldığı çalışmalarda, sigara içen kadınlarda infertilite görülme sıklığının daha yüksek, doğurganlığın daha düşük ve beklenen gebeliklerin daha geç oluştuğu gösterilmiştir.

Kadınlarda üreme fonksiyonlarının en önemli göstergelerinden birisi overlerin döllenmeye hazır oosit salınımını sağlayan Graaf folikülü oluşturma kapasitesidir. Folikül gelişme ve oosit olgunlaşma aşamaları birçok endojen ve ekzojen faktörlerden etkilenmektedir. Sentetik kimyasal etkenlere maruz kalan toplumlar da yapılan çalışmalarda kadınların üreme kapasitesinin azaldığı, infertilite problemlerinin ve gebelik kayıplarının arttığı, over yetmezliğinin daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır.

Sigaranın içinde bulunan binden fazla kimyasal madde arasında en çok araştırılan ve üreme fonksiyonları ile ilişkisi gösterilenler kadmiyum, benzopiren ve nikotinin metaboliti olan kotinindir. Kadmiyum vücutta diğer bir çok organda biriktiği gibi, over folikülünde de birikme yapar. Yüksek dozda kadmiyum hücre

morfolojisinde değişikliğe neden olarak hücre ölümüne neden olur. Buna bağlı olarak sigara içen kadınlarda folikül kaybı içmeyen kadınlara göre daha hızlı olur. Bu etkisi günde 10 sigaradan fazla içen kadınlarda daha belirgindir. Menopoz, sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre ortalama 1-4 yıl daha erken görülmekte ve erken menopoz sigara içen kadınlar arasında %63 daha fazla görülmektedir (56). Menopozun erken görülmesi ile birlikte sigara içen kadınlarda menopozun yol açtığı problemler de daha sık görülmektedir. Sıcak basmaları sigara içen kadınlarda 2 kat fazla görülmektedir. Üriner inkontinans (özellikle motor inkontinans) yine sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre 3 kat fazla görülmektedir. Yaşam boyu kemik kitlesi açısından değerlendirildiğinde sigara içen kadınlarda ortalama %7'lik bir azalma görülmekte ve kırık riski 2 katına çıkmaktadır (1).

Sigara içen kadınlarda ortalama folikül stimulan hormon (FSH) seviyeleri içmeyenlere göre belirgin derecede yüksektir. Cooper ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada aktif sigara içicilerinde FSH yüksekliğinin içmeyenlere göre %66 daha fazla görüldüğünü, pasif içicilerde ise %39 daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır (57,58).

Kadınlarda infertilite nedeni olarak sigara ile ilişkilendirilen bir diğer etki, sigara içen kadınlarda östrojen yapımının sigara içmeyen kadınlara göre 1/3 oranında az görülmesidir ve bu etki sigaranın granüloza hücrelerindeki aromatazi inhibe etmesine bağlanmaktadır (59).

Sigaranın üreme fonksiyonları üzerine etkilerini infertilite tedavisi gören hastaların sonuçlarından da izlemekteyiz. Sigara içen kadınlarda invitro fertilizasyon (IVF) için gerekli gonodatropin dozu içmeyen kadınların ihtiyacı olandan çok daha fazladır (60).

Bir çok çalışmada sigaranın antiöstrojenik etkisinden bahsedilmektedir. Yapılan in vitro deneylerde sigaranın granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini engellediği gösterilmiştir (59). Overlerde steroidogenezi bozan bir diğer madde nikotinin metaboliti kotinindir. Granuloza-luteal hücre fonksiyonunu bozarak korpus luteum yetmezliğine neden olmaktadır. Burada kabul edilen görüş, kotininin granüloza-luteal hücreler üzerindeki antimitotik ve apoptotik etkisinin, progesteron sentezinde azalmaya neden olmasıdır (61). Bir diğer görüş ise nikotinin prostaglandin döngüsünde yaptığı değişikliğe bağlı olarak progesteron salınımını inhibe ettiği ve bir çeşit korpus luteum yetmezliğine neden olduğudur (62). Ayrıca sigara içenlerdeki düşük östradiol düzeyinin, 2-hidroksilasyon hızında yaptığı artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir (19).

Sigaranın zararlı bir diğer etkisi gametogenez üzerine olan etkisidir. İnsan germ hücrelerinin hem kromozomları hem de DNA'sı sigara dumanından etkilenmektedir. İçilen sigaranın miktarı ile ilişkili olarak overdeki "diploid oocyte" oranı artmaktadır. Gebelerin sigara içmesi maternal mayotik "nondisjunction" sonucu trizomi 21 riskinin artmasına neden olmaktadır (63).

Literatürde, sigaranın over fonksiyonları üzerine olan diğer olumsuz etkileri; kumulul ooforus kompleksinin gelişimini bozması, oosit maturasyonunu kötü yönde etkilemesi, oosit/embriyo kalitesini bozması, overin damarlanmasını azaltması olarak sayılabilir (19).

Tütün bileşenlerinin üreme fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkileri yalnızca over fonksiyonları ile sınırlı değildir. Bu etkiler overlere olan etkileri kadar araştırılmış ve ispatlanmış etkiler olmamakla beraber gelecekte ilgi duyulan ve araştırmaya açık konular olmaya devam edecektir.

Sigaranın tuba üzerine olan etkileri gerek hayvan gerekse insan deneylerinde incelenmiştir. Nikotinin tubal endotelyumda siliyer hücre hareketlerini azalttığı, oosit “pick-up” ve infundibular düz kas kontraksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Tüm bu etkilerle gamet-embriyo transferi bozulmakta ve üreyebilirlik azalmaktadır. Embriyo transferindeki potansiyel gecikmeler ayrıca ektopik tubal gebelik oranlarında artışa neden olmaktadır. Günde 20 sigaradan fazla sigara içen kadınlarda ektopik gebelik riski içmeyenlere göre 4 kat artmaktadır ki bu oran, öyküsünde pelvik inflamatuvar hastalık olan kadınlarda görülen risk artışı ile benzer bir orandır (64).

Sigara içmenin uterus üzerine olan etkileri yakın zamana kadar pek bilinmiyordu. Tütün bileşimindeki maddelerin endometriyal reseptivite üzerine etkileri in-vivo ve in-vitro çalışmalarda indirekt olarak gözlenmiştir. Tütün bileşiklerine (benzopiren) maruz kalan insan RL95-2 endometriyal adenokarsinom hücre kültürlerinde hücrelerde adezyon kaybı ve bazal membrana invazyonun azaldığı gösterilmiştir (65). Klinik gözlemlerde istirahat halindeki uterus tonusunda azalma onlarca yıl önce tanımlanmıştır. Buna ilave olarak sigaranın belirgin derecede endometriyal ve subendometriyal damarlanmada azalmaya yol açtığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar İVF tedavisi yapılan hastalarda benzer morfolojide ve sayıda embriyo transferi yapılmasına karşı sigara içen kadınlarda gebelik oranlarının düşük olduğunu ve bunun endometriyal reseptivitede azalmaya bağlı olabileceğini söylemektedirler (66). Bu güne dek yapılan İVF ve GIFT çalışmalarında sigara içen kadınların; over stimülasyonu için daha fazla gonadotropin ihtiyacı gösterdiği, E<sub>2</sub> seviyesinin düşük olduğu, daha az sayıda oosit toplanabildiği, daha fazla sayıda siklus iptalinin olduğu, düşük implantasyon oranlarının elde edildiği ve siklus başarısızlığının daha çok olduğu gösterilmiştir (67).

Amerika Üreme Tıbbi Birliği 2008 yılında yayınladığı raporda sigaranın doğurganlık ve üreme üzerine olan zararlı etkilerinin aşikar ama bu problemin algılanmasının yetersiz olduğunu bildirmişlerdir (47). Oysa yapılan çalışmalar göstermiştir ki, infertil kadınlarda sigarayı bırakma girişimleri, gebelerdeki girişimlerden bile daha başarılı sonuç vermektedir. Bu konuda yapılan bir tek araştırma vardır ve burada 12 aylık bir müdahale döneminden sonra kendiliğinden bırakma oranı olan %4, hekimlerin girişimleri ile %24'e çıkarılabilmektedir (68). Öneri-

len yaklaşım ise hekimin yalnızca bir kaç dakikasına alacak bir yaklaşımdır. Muayene sırasında sigara içme durumunu sormak, danışmanlık vermek, bilgilendirmek ve her vizitte hastayı cesaretlendirmek çok önemlidir.

### **KAYNAKLAR**

1. Nusbaum ML, Gordon M, Nusbaum D, et al. Smoke alarm: A review of the clinical impact of smoking on women. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000; 7:207-14.
2. Hammond SK. Global Patterns of Nicotine and Tobacco Consumption. In: Henningfield JE; eds. *Handbook of Experimental Pharmacology* 192. Berlin: Springer-Verlag, 2009:3-28.
3. Ali SM, Chaix B, Merlo J, et al. A population-based study in southern Sweden. *Scand J Public Health* 2009; Jan 13 [Epub ahead of print].
4. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, et al. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet* 2006; 367:749-53.
5. Mackay J, Eriksen M, Shafey O. *The Tobacco Atlas*. 2nd ed. USA, Georgia: American Cancer Society, 2006:98-105.
6. Pierce JP, Gilpin EA. A Historical Analysis of Tobacco Marketing and the Uptake of Smoking by Youth in the United States: 1890-1977. *Health Psychology* 1995; 14:500-8.
7. Field C. Examining factors that influence the uptake of smoking in women. *Br J Nurs* 2008; 17:980-5.
8. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma, a study of 684 proved cases. *JAMA* 1950; 143:329-36.
9. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* 1950; ii:739-48.
10. *Smoking and Health Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, 1964.*
11. Pogun S, Yarabas G. Sex Differences in Nicotine Action. In: Henningfield JE; eds. *Handbook of Experimental Pharmacology* 192. Berlin: Springer-Verlag, 2009:261-91.
12. Charrier L, Serafini P, Zanetti M, Zotti CM. Smoking habits in pregnant women after the ban: a study on a sample of puerperae in Piedmont region. *Ann Ig* 2008; 20:279-86.
13. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
14. Bergmann RL, Bergmann KE, Schumann S, et al. Smoking during pregnancy: rates, trends, risk factors. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 3:80-6.
15. He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation* 2008; 118:1535-40.
16. Bloch M, Althabe F, Onyamboko M, et al. Tobacco use and secondhand smoke exposure during pregnancy: an investigative survey of women in 9 developing nations. *Am J Public Health* 2008; 98:1833-40.
17. Ostrea EM, Villanueva-Uy E, Ngercham S, et al. An epidemiologic study comparing fetal exposure to tobacco smoke in three Southeast Asian countries. *Int J Occup Environ Health* 2008; 14:257-62.

18. Uncu Y, Ozcakir A, Ercan I, et al. Pregnant women quit smoking; what about fathers? Survey study in Bursa Region, Turkey. *Croat Med J* 2005; 46:832-7.
19. Soares SR, Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:281-91.
20. Kublay G, Terzioğlu F, Karatay G. Gebelik ve Sigara. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı. Ankara:Klasmat Matbaacılık, 2008; 1-18.
21. Kutlu R. Aktif ve pasif sigara içiciliğinin gebelik ve fetus üzerine etkileri. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7:445-8.
22. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73:807-15.
23. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. *Hum Biol* 1994; 66:1059-92.
24. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992; 82:87-90.
25. Meyer MB, Comstock GW. Maternal cigarette smoking and perinatal mortality. *Am J Epidemiol* 1972; 96:1-10.
26. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287:195-202.
27. Habek D, Habek JC, Ivanisevic M, Djelermis J. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17:367-71.
28. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1999; 13:35-57.
29. Rogers JM. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Research (Part C)* 2008; 84:1-15.
30. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and spontan abortion. *Am J Public Health* 1992; 82:85-7.
31. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 340:333-9.
32. Li CQ, Windsor RA, Perkins L et al. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993; 269:1519-24.
33. Kline J, Levin B, Kinney A, et al. Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. *Am J Epidemiol* 1995; 141:417-27.
34. Hotham E, Ali R, White J, Robinson J. Pregnancy-related changes in tobacco, alcohol and cannabis use reported by antenatal patients at two public hospitals in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48:248-54.
35. Peppone LJ, Piazza KM, Mahoney MC, et al. Associations between adult and childhood secondhand smoke exposures with fecundity and fetal loss among women who visited a cancer hospital. *Tob Control* 2008; 27:[Epub ahead of print].
36. Salihu HM, Sharma PP, Getahun D, et al. Prenatal tobacco use and risk of stillbirth: a case-control and bidirectional case-crossover study. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:159-66.
37. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, et al. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of still-birth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154:22-7.

38. DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 1995; 40:385-94.
39. Schneider S, Schütz J. Who smokes during pregnancy? A systemic literature review of population-based surveys conducted in developed countries between 1997 and 2006. *The Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13:138-47.
40. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health* 1992; 82:91-3.
41. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Pediatr* 2008; 97:1331-7.
42. Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008; 121:810-6.
43. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:485-91.
44. Öztuna F. Gebelikte sigara bırakma tedavisi. *Tuberk Toraks* 2008; 56:232-5.
45. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1997; 154:1177-8.
46. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9 to 12 year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20:293-306.
47. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2008; 90:254-9.
48. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
49. Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: assessment of women's knowledge. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:934-9.
50. Dorfman SF. Tobacco and fertility: our responsibilities. *Fertil Steril* 2008; 89:502-4.
51. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *BMJ* 1985; 290:1697-700.
52. Laurent SL, Garrison CZ, Thompson SJ, et al. An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women. *Fertil Steril* 1992; 57:565-72.
53. Bolumar F, Olsen J, Bodsén J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol* 1996; 143:578-87.
54. Hull MGR, North K, Taylor H, et al. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril* 2000; 74:725-33.
55. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13:1532-9.
56. Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol* 2000; 29:845-51.
57. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:502-14.



58. Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, et al. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol* 1995; 85:407-11.
59. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46:232-6.
60. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982; 307:1062-5.
61. Gocze PM, Freeman DA. Cytotoxic effects of cigarette smoke alkaloids inhibit the progesterone production and cell growth of cultured MA-10 Leydig tumor cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93:77-83.
62. Miceli F, Minici F, Tropea A, et al. Effects of nicotine on human luteal cells in vitro: a possible role on reproductive outcome for smoking women. *Biol Reprod* 2005; 72:628-32.
63. Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1995; 10:3213-7.
64. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157:185-94.
65. Shiverick KT, Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta* 1999; 20:265-72.
66. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005; 20:2531-5.
67. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001; 16:1389-90.
68. Hughes EG, Lamont DA, Beecroft ML, et al. Randomized trial of a "stage-of-change" oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. *Fertil Steril* 2000; 74:498-503.

# SİNİR SİSTEMİ VE TÜTÜN

Sibel ALTINAYAR

Tütün içeriğindeki ana maddelerden biri olan nikotinin santral etkileri, farklı beyin bölgelerinde bulunan nikotinic asetil kolin reseptörleri (nAChR) yoluyla olur (1). Nikotinic asetil kolin reseptörlerinin beyinde dikkat, hafıza, duyu ve algılamada rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca gelişim ve nöral plastisitede de etkilidir (2,3).

Asetil kolinerjik nöronlar beyinde yaygın fakat seyrek dağılımdadır. Beyinden nAChR yoğunluğu talamus>bazal ganglia>serebral korteks>hipokampus>serebellum şeklindedir (4). Az sayıda kolinerjik nöronun aktivasyonu geniş nöronal yapıları etkiler. İki ana kolinerjik projeksiyon alt sistemi tanımlanmıştır. Birisi bazal ön beyinden kaynaklanır, korteks ve hipokampusa projekte olur, diğeri pedunkulopontin tegmentum ve laterodorsal pontin tegmentumdaki nöronlardan kaynaklanır ve yaygın desendan innervasyon sağlar. Presinaptik nAChR'nin aktivasyonu presinaptik terminallerde kalsiyum artışını başlatır ve bu da hemen hemen tüm nörotransmitterlerin salınımını artırır. Tütün kaynaklı nikotin, bu yolla pek çok nöronal bölge ve fonksiyonu etkiler (3).

Nikotinin temel dopamin sistemlerinde (kaudat-putamen, nukleus akkumbens, limbik korteks), dopamin salınımını artırdığı bilinmektedir. Nikotin ve sigara içimi endokrin kontrolde önemli olan tuberoinfundibuler dopaminerjik nöronları da aktive etmektedir. Diğer bağımlılık yapıcı ilaçlara benzer şekilde nikotinin, mezolimbik/mezokortikal dopamin sistemini aktive etmesinin ödüllendirici ve güçlendirici etkisinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Mezolimbik yol, motivasyon, duygulanım ve ödül davranışında, mezokortikal yol ise kognitif fonksiyonların kontrolünde önemlidir (2).

Bir sigara içildiğinde arteriyel kan yoluyla beyine yaklaşık 0.1 µM nikotin geçer. Başlangıçta beyin nikotinsizdir ve nAChR kolinerjik sinaptik aktiviteye normal cevap verecektir.

NAChR aktive olduğunda nöronlar depolarize olur ve aksiyon potansiyeli ateşlenir

↓↓↓

Mezolimik terminallerde dopamin nöronları aktive olur

↓↓↓

Dopamin miktarı artar, eksitator glutamaterjik input potansiyalizasyonu ve inhibitör GABA' erjik transmisyonunda depresyon ortaya çıkar (3,5,6)

Hayvan çalışmalarında nikotine (ya da sigara içimine) cevaben prefrontal kortekste glutamat salınımı ve ventral tegmental alanda glutamat ve aspartat salınımı gösterilmiştir. Sigara monoaminooksidaz-A (MAO-A) ve MAO-B aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Bu azalma kronik sigara içicilerinde daha belirgindir. Ayrıca sigara içenlerde periferik MAO-B de azalmıştır. MAO enzimi dopamin, norepinefrin ve serotonin katabolizmasında rol alır. Dolayısıyla sigara dopamin yararlanımını, dopamin salınımı yanısıra MAO inhibisyonu yoluyla da artırır (4).

Sigara içme yoluyla nikotin alındığında dolaşımda ACTH ve kortizol seviyeleri artar. İçilen sigaranın nikotin içeriği yüksekse serum prolaktin ve vazopresin seviyesini de artırır (7).

Ardışık olarak ikiden fazla sigara içildiğinde nAChR desensitize olmaya başlar ve sonraki sigaralar için bir miktar akut tolerans gelişir (3). Uzun süreli nikotin alımı beyindeki nAChR yoğunluğunu artırır. Bu artış özellikle nikotine yüksek affinite si olan reseptör subtipleri için geçerlidir (1,3).

## FÖTAL BEYİN

Tütün, gebelik döneminde spontan abortus ve intrauterin gelişme geriliği, doğum sonrası perinatal ölümler ve ani bebek ölümü sendromu, daha sonraki dönemde de öğrenme güçlüğü, davranış problemleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi hastalıkların gelişiminde rol oynar (8).

Nikotin, nikotinik asetil kolin reseptörlerini (nAChR) spesifik olarak uyaran bir maddedir. Asetil kolin ise memeli beyin gelişiminin tüm evrelerinde kritik bir faktördür. Maternal sigara içimi, fetal yaşam boyunca aşırı kolinerjik stimülasyona yol açar ve beyin gelişimindeki hücre çoğalması, ayrışması ve sinaptik gelişim gibi basamaklarda düzensizliğe yol açabilir (8). Hayvan deneylerinde gebelik dö-

neminde nikotin maruziyeti ile hipokampal CA3 bölgesi ve dentat girusta hücre boyutunda, somatosensoriyel korteksin 5. tabakasında orta büyüklükte piramidal nöronların oranında önemli bir azalma ve daha küçük nonpiramidal hücrelerin oranında ve tüm bölgelerde glia sayısında artma saptanmıştır (8).

Prenatal nikotin maruziyeti gelişmekte olan beyinde farklı biyomarkerlar yoluyla da hasar oluşturur. Nikotin maruziyeti doğumla birlikte sona ermesine rağmen, ornitin dekarboksilaz aktivitesi postnatal dönemde de tüm beyinde artmıştır. Benzer şekilde c-fos aktivitesi uzun bir süre boyunca artmış bulunur ki bu durumun apoptozu uyardığı bilinmektedir. Doğumdan iki hafta sonra programlanmış hücre ölümünde artışı düşündürecek şekilde total hücre sayısındaki azalma daha da kötüleşir. İlaveten, özellikle de nAChR sayısının maksimal olduğu beyin sapında DNA sentezinde inhibisyon olduğu gösterilmiş ve tüm beyin hücrelerinde DNA içeriğinin %10-20 azaldığı bulunmuştur (8,9).

Trofik etkisi olduğu bilinen asetilkolin, gelişmekte olan nöronlarda mitozu artırabilir ve gelişimin daha ileri evrelerinde hücrelerde mitozdan diferansiyasyona kaymaya yol açabilir (8). Prenatal nikotin maruziyeti, beyinde hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu, nörotransmitter sistemlerinin gelişimini, kolinerjik ve katekolaminerjik sinapsları değiştirir. Beyin gelişimindeki bu etkiler fetal gelişimi etkilediğinden daha düşük nikotin seviyelerinde ortaya çıkar. Nikotinin kolinerjik nörotransmitter sistemi üzerindeki etkileri, postnatal dönemi de etkiler (örneğin ani bebek ölümü sendromunda beyin sapında kolinerjik nörotransmitter yollarda değişiklikler gösterilmiştir) (10).

Nikotinic AChR'nin diğer nörotransmitterler üzerinde etkileri nedeniyle prenatal nikotin maruziyeti özellikle nikotinic ve katekolaminerjik sistemleri etkiler ve noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerde hipoaktiviteye yol açar, örneğin hiperaktivite bu değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (9).

Prenatal nikotin maruziyeti, presinaptik nöronal aktiviteyi etkilediği gibi postsinaptik sinyal mekanizmasını da etkiler ve bunun davranışsal anormallikleri ortaya çıkardığı düşünülmektedir (8).

Özetle prenatal nikotin maruziyeti; DNA sentezi inhibisyonu, hasar belirteçlerinin uyarılması ya da apoptozun artışı ile fetal beyin hücresi hasarı ve kaybına, nörotransmitter sistemlerinin etkilenmesi ile davranışsal değişikliklere yol açar. Yani nikotin nöroteratojen bir maddedir (8).

Sigara, nikotin aracılığı ile olduğu kadar içerdiği karbon monoksit (CO) yoluyla da gelişmekte olan beyni etkilemektedir. Karbon monoksit plasentayı geçerek fetal kandaki karboksihemoglobin seviyesini artırarak oksijen içeriğini azaltır. Ayrıca CO'in beyinde bir nörotransmitter gibi davranarak beyni etkilediği yönünde bulgular vardır. Deneysel çalışmalar, prenatal CO maruziyeti ile sigara içenlerdeki benzer şekilde katekolamin aktivitesinde değişiklikler ve total beyin proteininde azalma olduğunu göstermiştir (10).

Çalışmalar, beyin gelişiminin adolesan dönemde de nikotine karşı hassas olduğunu göstermiştir. Adolesan ratlarda yapılan çalışmalarda nikotin maruziyeti, serebral korteks, mezensefalon ve hipokampusta total hücre sayısında azalmaya yol açmaktadır. Gen ekspresyonu, hücre sayısı ve hacmi üzerine olan etkiler, gestasyonel nikotin maruziyetinde görülene göre daha az olmasına rağmen, adolesan beyni de nikotinden benzer şekilde etkilenmektedir. Adolesan dişi ratların hipokampusunda, sigara içimi ile benzer nikotin konsantrasyonlarına ulaşıldığında apoptoz görülmüştür. Dolayısıyla adolesanda, hipokampal hücre gelişimi ve hormonal durum üzerinde nikotinin cinsiyete özel bir etkisi vardır (11).

Nikotin bağımlılığının önemli bir belirteci nAChR konsantrasyonundaki artıştır. Ratlarda yapılan çalışmalarda, adolesanlarda bu artış erişkinlerden daha fazla bulunmuştur. Yani adolesanlarda daha hızlı ve dirençli nikotin bağımlılığı gelişmektedir. Ayrıca erkeklerdeki nAChR artışı, dişilere göre daha dirençlidir (11). Adolesanlarda nikotin maruziyeti spesifik kolinerjik nöronal hasarı uyarabilir. Özetlenirse adolesan dönemde nikotin;

1. Tüm beyinde hücre hasarı ve kaybını uyarmaktadır fakat özellikle dişi hipokampusunda bu etki belirgindir.
2. Erişkinlerden daha farklı ve dirençli nAChR upregülasyonu yapmaktadır ve bağımlılık potansiyeli daha yüksektir.
3. Kolinerjik ve katekolaminerjik yollarda, nöral aktivitenin baskılanması ve kolinerjik cevapların dirençli desensitizasyonu ile sinaptik fonksiyonu değiştirmektedir.
4. Duygudurum regülasyonunda önemli olan serotonin yollarının sayısı ve fonksiyonunda azalmaya yol açmaktadır (11).

## SEREBROVASKÜLER OLAYLAR

İnme, tüm dünyada erişkinlerde en önemli dizabilite nedeni ve 3. en sık ölüm nedenidir. İnsidansı yılda 200/100.000, prevalansı 12/1000'dir. İnmelerin %80'i iskemik, %15'i primer intraserebral kanama, %5'i subaraknoid kanamalardan oluşur. İskemik inmenin temel nedenleri, ateroskleroza ve kardiyogenik embolizmdir. Ateroskleroza bağlı iskemik inmenin temel ve tedavi edilebilir risk faktörleri hipertansiyon, kolesterol yüksekliği, sigara içimi ve diyabettir. Kardiyogenik iskemik inme için ise temel risk faktörleri atriyal fibrilasyon ve iskemik kalp hastalığıdır (12).

### Ateroskleroz

Arterioskleroz bir arterin kalınlaşmış sertleşmesi anlamına gelir. Orta ya da geniş çaplı arterler etkilendiğinde ateroskleroz olarak tanımlanır ve arter duvarında plaklar ile karakterizedir. Ateromatöz plak, lipidler, fibröz doku ve inflamatuvar hücrelerden oluşur. Vasküler arterioskleroz, özellikle kalp, beyin ve periferik arteriyel sistem gibi farklı organları etkileyen sistemik bir hastalıktır. Vasküler yataкта

klirik olarak aterotromboz bulgusu olan hastalarda aslında sadece tespit edilen damarlar değil, tüm vasküler yatakla ilgili iskemik risk vardır (13).

Aterosklerotik lezyonda tromboz gelişimi (aterotromboz), serebrovasküler hastalık, koroner hastalık ya da periferik damar hastalığı gibi klinik tablolara yol açar. Bu tablonun gelişiminde sigara içimi, klasik risk faktörlerinden biridir (13). Birçok çalışmada sigaranın ateroskleroz ile pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Nikotin arteriyel duvarda dejeneratif ya da nekrotik değişiklikleri uyarmaktadır. Ratlarda yapılan bir çalışma, sigara dumanı inhalasyonunun intimal hiperplazi gelişimini artırdığı gösterilmiştir (14). Ekstrakranial karotid arterlerde intima media kalınlığı (İMK), karotis aterosklerozu için subklinik bir marker olarak bilinir. Sigara içimi İMK'nda artışla birlikte ve pek çok çalışmada dozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı normotansif kişilerde yapılan çalışmalarda 10 yıldan fazla sigara içmenin İMK'nda artış ile birlikte olduğu saptanmıştır. Sigara ile İMK arasındaki ilişkinin normotansif kişiler yanı sıra hipertansif, serum lipidleri yüksek kişilerde ve postmenopozal kadınlarda da benzer olduğu gösterilmiştir (15).

Sigara hipertansiyon için de önemli bir risk faktörüdür. Tütün içimi ile birlikte nikotin oral mukozadan hızla emilir, sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımına yol açar. Damar düz kas hücrelerinde alfa adrenoseptörlerin aktivasyonu vasküler dokuda kasılmaya yol açar ve kan basıncı yükselir. Tütün kullanımı sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncı dirençli bir şekilde artmaktadır. Bu artış tütünden 90 dakika sonra hala devam eder. Bu geçici hipertansiyon, kronik kullanımda myokard infarktüsü, hipertansiyon ve serebrovasküler hastalıklara eğilimi artırabilir (14).

Sigara içmeyenlerde transdermal nikotin bantlarının sadece kalp hızı ve arteriyel kan basıncını artırmakla kalmayıp, sigara içenlerdekine benzer şekilde venöz endotelial disfonksiyonu da taklit ettiği gösterilmiştir. Nikotin, invitro, endotelial hücre proliferasyonuna yol açan DNA sentezini uyarır. Bu proliferasyon aterosklerozun karakteristiğidir ve tabii ki ateroskleroz inme insidansı ile ilişkilidir (16).

### **İskemik İnme**

İskemik inme, bir damarın tıkanması sonucu beyin kan dolaşımının bozulması ile oluşur. İnme için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. En büyük ve önlenebilir risk faktörlerinden biri sigara içimidir. Tahminen tüm inmelerin dörtte biri sigarayla ilişkilendirilebilir. Sigara tüm ırklarda, kadın ve erkeklerde inme riskini artırır ve bu artış, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Risk, içilen sigara sayısı ile artmaktadır, ancak sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra risk, sigara içmeyenlerle aynı seviyeye gelir (16).

Sigara içimi diğer risk faktörleri ekarte edildikten sonra, inme riskini yaklaşık 2 kat artırır. İnme riski, ağır sigara içicilerde, az içenlere göre daha fazladır. Pasif sigara içimi de inme riskini artırabilir. Sigara, aterosklerozda rol oynayan, CO ve nikotin gibi pek çok toksik madde içerir. Sigara ayrıca kanda da, trombosit kü-

melenmesi ve adezyon artışı, pıhtılaşma zamanının hızlanması ve viskozitenin artışı gibi pek çok değişiklik yapar (17).

32 ayrı çalışmanın metaanalizinde, sigara içmek ile ilişkili inme RR 1.5 olarak saptanmıştır. Farklı inme subtiplerinde RR da farklı bulunmuştur: iskemik inmede 1.9, serebral hemorajide 0.7 ve subaraknoid kanamada 2.9 olarak saptanmıştır. Sigara ile ilişkili RR yaş ile de değişmektedir: 55 yaşın altında 2.9 iken, 55-74 yaşta 1.8 ve 75 yaş üstünde 1.1'dir. Tüm yaşlarda sigarayı bırakanlarda RR 1.2 bulunmuştur (15).

İskemik inmede vasküler patolojik mekanizmalar; periferik trombus oluşumu, beyin kan akımındaki değişiklikler, kan beyin bariyerinin bozulması ve serebrovasküler endoteldeki değişikliklerdir. Sigara tüm bu yapıları etkiler ve nikotin, bunların bazıları için esas faktördür (16).

#### **a. Trombüs oluşumu**

Sigara içimi, insanda koagülabileteyi artırır. Bu durum, damar endotelinin dejenerasyonunda artışa ve plak oluşumuna yol açan tromboksanların salınımında artış ve trombosit aktivasyonu ile karakterizedir. Bu değişiklikler muhtemelen direkt olarak nikotinin değil, sigaranın yanması ile ortaya çıkan diğer ürünlerin etkisi ile oluşmaktadır (16).

#### **b. Beyin kan akımı (BKA)**

Kronik sigara içiminin beyin kan akımını azalttığı bilinmesine rağmen, çeşitli çalışmalarda akut sigara içimi ya da nikotin verilmesinin beyin kan akımını artırdığı, azalttığı ya da değiştirmedeği rapor edilmiştir. Bu farklılıklar, çalışmalarda kullanılan sigara ya da nikotin dozu, bireylerin sigara içme öyküsü ve farklı ölçüm zamanları ile ilişkilidir. Ayrıca sigara içmenin beyin damarlarına etkisi sadece nikotin kaynaklı değil, sigaranın içerdiği tar, fenol, asetik asit, CO gibi diğer maddeler ile de ilişkilidir. İzole koroner arterlerde, sigara içimi vasküler tonus üzerine bifazik (kontraksiyon-relaksasyon) etkilidir. Koroner ve serebral arterler arasındaki biyofizyolojik farklılıklara ilaveten, in vivo sigara in vitro koşullardan tamamen farklıdır, örneğin in vitro koşullarda hava yolları ve akciğerlerin filtre edici etkisi yoktur (14).

Sigaranın beyin kan akımına etkisi kompleks ve içim süresine bağlıdır. Akut sigara içimi ve akut nikotin verilmesi orta serebral, internal karotid ve vertebral arterler gibi büyük damarlarda kan akımını artırmaktadır. Bununla birlikte pozitron emisyon tomografi kullanarak yapılan çalışmalarda intranazal nikotinle talamus, pons, vizuel korteks ve serebellumda bölgesel kan akımı bilateral artmasına rağmen, sol parahipokampal bölgede azalmış bulunmuştur, bu da beyinin farklı bölgelerinin nikotine farklı duyarlılıkta olduğunu gösterir (16).

Akut sigara içimi serebral arteriyollerin çapında önemli bifazik değişikliklere yol açar. Pial arteriyoller önce daralır, arkasından dozla ilişkili bir vazodilatasyon

meydana gelir. Nikotin infüzyonu ise pial damarlarda başlangıçtaki vazokonstriksiyon olmaksızın vazodilatasyona yol açar. Sigara içimi ile oluşan vazokonstriksiyon bir tromboksan A<sub>2</sub> reseptör blokeri olan seratrodist ile bloke edilmektedir. Bu da vazokonstriksiyondan sorumlu maddenin TXA<sub>2</sub> olduğunu düşündürmektedir (14).

Yamashita ve arkadaşları, BKA'da sigara ile ilişkili değişiklikleri hipokapni ile korele edip, azalmış BKA'nın pulmoner fonksiyonun değişiminden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Karbondioksit, BKA'nı etkileyen en önemli endojen modulatorlerden biridir ve serebral vazodilatör olarak etki eder. Normal koşullarda hipokapni BKA'nı azaltır ve hiperkapni artırır. Bundan başka, pCO<sub>2</sub>'deki değişikliklere karşı serebrovasküler reaktivitenin bozulması karotid arter stenozu olan hastalarda artmış inme riski için bir marker olabilir (16).

### c. Kan beyin bariyeri (KBB)

Kan beyin bariyeri, nonlipofilik moleküllerin beyine geçişini sınırlayan bir yapıdır. Hayvan deneylerinde nikotinin serebral arterlere lokal uygulanması KBB'nin geçirgenliğini artırmıştır. Devamlı subkutan nikotin uygulaması, KBB'nde Na-K-ATPaz enziminin bir izoformunu azaltır. Bu enzim beyinde iyon homeostazında önemli bir mediyatördür. Bu bilgi nikotinin KBB'de iyon transportunu da etkileyebileceği anlamına gelir ve postiskemik beyin ödemi gelişiminde kolaylaştırıcı ve/veya artırıcı bir faktör olabilir (16).

### d. Serebral endotelial fonksiyon

Kronik nikotin tedavisi rat serebral kapillerlerinde serbest t-PA depolarının azalmasına yol açar ve deneysel inmede doku hasarının hacminde önemli düzeyde artışla birliktedir. Hayvan çalışmaları nikotinin, lökosit migrasyonu ve trombozu artırmak yoluyla serebral endoteli etkilediğini göstermiştir. Vasküler endotel, nitrik oksit (NO) salınımı ile vazorelaksasyona kısmen katkıda bulunur. NO düz kaslardaki iyon kanallarını regüle ederek bir vazodilatör gibi etki etmektedir. Uzun süreli nikotin verilmesi NO miktarını azaltır ve endotele bağımlı vazodilatasyonu bozar. Akut nikotin verilmesi kısmen NO salınımına bağlı olan serebral vazodilatasyonu artırır ve NO sentetaz aktivitesini direk olarak uyarır (in vitro) (16). Yüksek konsantrasyonlarda nikotin ise endotel bağımlı vazodilatasyona yol açmaktadır. Bu etkinin serbest oksijen radikalleri aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Nikotin, yine serbest oksijen radikalleri üretimi ile endotelde direkt vasküler reaktiviteyi değiştirerek morfolojik anormalliklere yol açar (14).

Endotelin, bilinen en etkili endojen vazokonstriktörlerden biridir, hayvan deneylerinde adventisyaya endotelin uygulanması serebral perfüzyonu azaltmaktadır. Ayrıca iskemik bir olaydan sonra da doku ve plazmada endotelin konsantrasyonları artmaktadır. Kedilerde endotelin reseptör antagonistlerinin serebral perfüzyonu düzelttiği gösterilmiştir. Kısaca endotelin iskemik inmede potansiyel bir araçtır. Sigara içimi ya da nikotin sakızından sonra venöz plazmada endotelin



konsantrasyonu artar. İlaveten, endotelinin bazal plazma konsantrasyonları sigara içenlerde içmeyenlere göre önemli derecede yüksektir. Yalnızca nikotin verildiğinde de insan endotelial hücrelerinde endotelin salınımı artmaktadır. Endotelin salınımının nikotinin primer etkisi mi, yoksa diğer etkilerine sekonder gelişen bir durum mu olduğu henüz bilinmemektedir (16).

### **Hemorajik İnme**

Klinik önemi, frekansının yüksekliği ve mortalitesinin fazlalığından kaynaklanır. Öncelikle hematoma boyutuna ve yerleşimine bağlı olmakla birlikte, mortalite hızı %25-60 arasındadır. İntraserebral kanamanın ana nedeni hipertansiyondur. Çeşitli çalışmalarda etyolojide %72-81 oranında hipertansiyon saptanmıştır. Kronik sigara içiminin hipertansiyon üzerine etkisi daha önce de anlatıldığı gibi bilinmektedir (18).

### **Subaraknoid kanama**

Tüm strokların %1-7'sini oluşturur, nispeten nadir bir hastalık olmasına rağmen genç yaş grubunda daha çok görülmesi ve sonucun kötü olması önemini artırmaktadır. Sigara içimi SAK için en önemli risk faktörlerinden birisidir. SAK riski sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre 2 kat artmış bulunmuştur (19).

### **HAFIZA ve DEMANS**

Klinik ve deneysel çalışmalar, öğrenme, hafıza ve kognisyonda santral nikotinik sistemlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Nöronal nAChR özellikle frontal korteks, talamus ve hipokampusda bulunur. Bu bölgeler, beyinde dikkat, öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir. Nikotinik AChR sayısı normal yaşlanma ile azalır, bu azalma özellikle frontal korteks ve hipokampusda belirgindir. Alzheimer hastalığı (AH), PH ve Lewy-Body demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda bu azalma daha da belirgindir (20).

Nikotin tüm beyinde, özellikle AH'nda belirgin etkilenen frontal korteks ve hipokampusda nikotinik reseptörleri dramatik olarak artırır (20). Nikotin, nAChR agonistik etkisiyle dikkat ve kognisyonu artırır, presinaptik nAChR ile etkileşerek hafıza ve öğrenme üzerinde etkili nörotransmitterler olan asetil kolin, glutamat, norepinefrin, dopamin, serotonin ve GABA salınımını artırır. Bir çalışmada sigara içmeyen kişilere transdermal nikotin bantı uygulamasıyla dikkatte belirgin düzelme gözlenmiştir. Diğer çalışmalarla nikotinin özellikle hafızanın pekiştirilmesinde etkin olduğu gösterilmiştir (1,21). Kolinerjik sistemlerin işleyen bellekte de (working memory) anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Nikotinin laboratuvar hayvanlarında işleyen belleği artırdığı gösterilmiştir (22). Nikotin ve nikotinik ajanların muhtemelen  $\alpha 7$  nikotin reseptörlerini uyarma yoluyla nöroprotektif etkileri de olduğu düşünülmektedir (1,21).

Alzheimer hastalığının patolojisinde  $\beta$ -amiloid form, senil plakların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Çalışmalarda nikotinin  $\beta$ -amiloid formunun oluşumu-

nu inhibe ederek nöroprotektif etki gösterebileceği öne sürülmüştür. Ratlarda yapılan bir çalışmada,  $\beta$ -amiloid kortikal nöronları etkilediğinde nöronların öldüğü,  $\beta$ -amiloid ile nikotin beraber verildiğinde ise ölen hücre sayısının belirgin azaldığı saptanmıştır (20). Postmortem nöropatolojik çalışmalarda bu bulguyu destekler şekilde, hipokampus, entorinal korteks ve neokortekste senil plak dansitesi, sigara içenlerde içmeyenlere göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur (23).

Alzheimer Hastalığı, en sık görülen demans tipidir ve beyinde kolinerjik innervasyonun bozulması ile karakterizedir. Ne yazık ki bu gün için santral sinir sisteminde kolinerjik nöronları indirekt olarak uyaran kolin esteraz inhibitörleri ve antioksidanlar dışında bilinen bir tedavisi yoktur. Bazı çalışmalarda Alzheimerlı hastalarda patch, subkutan ya da intravenöz yolla nikotin verildiğinde geri çağırma, görsel dikkat, algılama ve duygudurumda belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (21, 24). Bu nedenle nikotin, dikkat, öğrenme ve davranışsal semptomları düzeltme amacıyla kullanılmak istenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda tutarlılık saptanamamıştır. Yani bazı çalışmalarda nikotinin hafızayı düzeltici etkisi gözlenirken, bazılarında etki görülmemiş, bazılarında ise plasebo ile karşılaştırıldığında kötüleşme ortaya çıkmıştır (24). Sonuç olarak nikotinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde sınırlı olumlu etkileri vardır ancak bu gün için bu bilgiyi tedavide kullanma olanağına sahip değiliz.

Demans serebrovasküler olaylardan sonra da gelişir. İlk inmeden sonra sağ kalan kişilerde, ilk yıl içinde demans insidansı, sağlıklı bireylerde beklenenden 9 kat fazladır. Derin penetran arterleri tutan aterosklerotik multipl laküner infarktlar, serebral beyaz cevher ve derin gri cevheri tutan mikrovasküler hastalık da demans ile ilişkilidir. Tüm bu tablolarda tütün önemli bir risk faktörüdür (25). Ayrıca AH her zaman multiinfarkt demans ile birlikte olabilen mikst formlardan ayırt edilememektedir ve multiinfarkt demans oluşumu ile sigara içimi arasında pozitif bir korelasyon vardır (23).

## **PARKİNSON HASTALIĞI**

Parkinson Hastalığı (PH), substantia nigra pars kompaktada progresif dopaminerjik nöron kaybı ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Etiyoloji bilinmemekte, genetik ve çevresel faktörler ile endotoksinlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalıkta substantia nigra ve lateral globus pallidus gibi beyin bölgelerinde demir artışı vardır. Son yıllarda kafein, alkol ve tütünün PH'nın gelişimini geciktirdiği yönünde çalışmalar yapılmıştır, ancak bu maddelerin biyokimyasal ve nörokimyasal yollardaki net etkileri bilinmemektedir (26).

Nikotinin nigrostriatal dopamin salınımı üzerine modulatör etkisi PH ile direkt ilişkilidir (27). Epidemiyolojik çalışmalarda, PH'nın sigara içenlerde ya da yaşamı boyunca bir dönem sigara içmiş olanlarda, hiç sigara içmemişlere göre %50 daha az görüldüğü saptanmıştır. Sigara içimi ve PH arasındaki bu negatif ilişki selektif mortalitenin bir sonucu değildir, sabit ve doz ilişkilidir (2,27). Sigara içen-

lerde PH insidansındaki azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bunun iki muhtemel sebebi vardır:

1. Nikotin, nöronal nikotinic Ach reseptörleri aracılığı ile dopamin salınımını etkiler. Substantia Nigra'ya lokal nikotin verildiğinde nigrostriatal dopaminergic nöronların ateşlenmesi ve striatumda dopamin metabolitlerinin konsantrasyonu artar (26).
2. Nikotin maruziyetinin bazı deneysel modellerde nöronal hasarlanmaya karşı koruyucu etkisi bulunmuştur (27).

Kaudat ve putamende dopaminergic aktivite sigara içenlerde içmeyenlere göre artmıştır. Bir Parkinson hastasında sigara içimi ya da nikotinin parkinsonian kognitif ve motor semptomları (tremor, bradikinezi, rigidite ve enerji yokluğu gibi) hafiflettiği bilinmektedir. Ratlarda nAChR agonistleri lokomotor aktivite ve dopamin "turnover" ını da stimüle eder. Levodopa etkisinin nAChR agonistleri ile potansiyalize edilmesi, hastaların levodopa dozlarını da azaltabilir, böylece uzun süreli levodopa tedavisinin komplikasyonları da gecikebilir (2). Ayrıca sigara içimi, dopamini metabolize eden enzimlerden biri olan MAO-B aktivitesini %40 azaltmaktadır. Benzer etkisi olan MAO-B inhibitörleri PH'nın tedavisinde nöroprotektif olarak kullanılmaktadır (27).

Dopamin replasman tedavisi alan bazı hastalarda dopaminergic ilaçların kompulsif kullanımı ortaya çıkabilir. Bu hastalarda ventral striatal dopamin nörotransmisyonu artmış bulunmuştur. Dopaminergic nigrostriatal yolları selektif olarak aktive eden nAChR agonistleri bu hastaların tedavisinde önemli katkı sağlayabilir (2).

Nikotin, reseptör ilişkili mekanizmalarla bir yandan presinaptik bölgede Ca artışı ile nörotransmitter salınımını uyarırken, bir yandan postsinaptik etki ile trofik faktörlerin (BDNF gibi) üretimini artırır, reseptör ilişkili olmayan mekanizmalarla da mitokondriyal kompleks I i module eder ve antioksidan özellikler gösterir (27).

Parkinson Hastalığının etyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen bazı toksinler nigrostriatal hasara yol açar, nikotin sinir terminalerinde toksinlerle yarışarak nigrostriatal hasarı azaltır. Sigara içenlerin beyinde MAO-A ve MAO-B aktivitesinin azalması, dopaminin enzimatik oksidasyonunu azaltabilir ve dolayısıyla dopaminergic nöronlardaki oksidatif stresi azaltır ya da MAO ilişkili toksik ksenobiyotiklerin formasyonunu bloke edebilir. Sigara içimi ve nikotin tedavisinin nigrostriatal dopaminergic nöronları MPTP'den de koruduğu gösterilmiştir. MPTP sentetik eroinde elde edilen deneysel parkinsonizm oluşturmakta kullanılan bir maddedir. Ayrıca nikotin ve epibatidin dopaminergic nöronların hayatta kalımını kolaylaştırır (2).

Özetlersek; muhtemelen, nikotinle uyarılan dopamin salınımının artışı, akut süreçte PH da motor semptomları hafifleterek, kronik dönemde ise nigrostriatal

hasara karşı koruyarak semptomatik fayda sağlayacaktır (27). Ancak AH'da olduğu gibi, PH'da da nikotin olumsuz etkileri yok edilmeden tedavide kullanılması mümkün değildir.

Bazı çalışmalarda ise sigara içimi, aile öyküsü ve ileri yaş (75 üstü) gibi diğer risk faktörleri ile birlikte olduğunda PH riskinin arttığı gösterilmiştir (23).

### **MULTİPLE SKLEROZ**

Multiple Skleroz (MS) tüm dünyada 17-65 yaş arasında yaklaşık bir milyon kişiyi etkileyen, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen, sinir sisteminde myelinin tutulumu ile karakterize bir hastalıktır (28). Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, fakat myelin komponentlerine karşı gelişen otoreaktif T hücreleri aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir.

Sigara içimi ve MS ilişkisi epidemiyolojik çalışmalarla araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, sigara içimi ile MS riski ve hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (29). Sigara içmek MS'in klinik bulgularını şiddetlendiriyor gibi görünmektedir. MS'li hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sigara içmek, motor fonksiyonda geçici bir kötüleşmeye de yol açmaktadır.

Sigaranın içerdiği nikotin, serbest radikaller ve diğer maddeler, özellikle aksonlar zaten hasarlı ya da demyelinize olduğunda aksonal dejenerasyona sebep olabilir ya da aksonal iletimi bloke edebilir. Bir çalışmada MS riski tütün içenlerde içmeyenlere göre 1.8 kat yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada, sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre MS riskinin arttığı, günde 20-40 sigara içenlerde ise bu oranın daha yüksek olduğu bulunmuştur. İngiltere'de yapılan retrospektif bir çalışmada da, sigara içmenin "relapsing-remitting" formdan sekonder progresif forma dönüşüm riskini artırdığı gösterilmiştir (28,30).

### **BAŞ AĞRISI**

Küme baş ağrısı, nosiseptif yolların spontan aktivasyonu ile ortaya çıkan primer bir baş ağrısı tipidir. Kısa süreli dayanılmaz şiddette, tekrarlayıcı ataklarla karakterizedir. Ağrı, tek taraflı orbital/supraorbital ya da temporal bölgede, 15-180 dakika kadar süren ve günde 5 kereye kadar tekrar eden, şiddetli/çok şiddetli yapıdadır. Bu ağrıya yine tek taraflı nazal konjesyon, burun akıntısı, konjonktival kızarıklık ve lakrimasyon, miyozis ve pitozis eşlik eder. Küme tipi baş ağrısını tetikleyen nedenler arasında sigara içimi ya da sigara dumanı önemli bir yer tutar (31).

Migren, genel populasyonun %15'ini etkileyen, sıklıkla adolesan dönemde başlayan primer bir baş ağrısıdır. Baş ağrısı 24-72 saat sürebilen ataklar halinde seyretmekte ve önemli iş gücü kaybına yol açmaktadır (31). Sigara içimi ya da sigara dumanı, migren tipi baş ağrısı atakları için de önemli bir tetikleyicidir. Migrenli hastalarda inme için rölatif risk 2-2.5 olarak bildirilmiştir. Ancak sigara içen migrenli hastalarda bu risk yaklaşık 3 kat artmaktadır (32).

Sonuç olarak, tütünün içerdiği nikotin ve diğer maddeler, fetal yaşamdan başlayarak tüm yaşam boyunca insan sinir sistemini olumsuz etkilemektedir. Parkinson ve Alzheimer hastalığında sınırlı bazı yararları bildirilmekle birlikte, diğer olumsuz etkilerle beraber değerlendirildiğinde, bugün için tedavide kullanmak mümkün değildir.

### KAYNAKLAR

1. Baron JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. *Br Med Bull* 1996; 52 (1):58-73.
2. Janhunen S, Ahtee L. Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: Implications for drug development. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:287-14.
3. Dani JA, Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70:439-46.
4. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res* 2006; 40:404-18.
5. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53:606-17.
6. Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66:47-64.
7. Pickworth WB, Fant RV. Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23:131-41.
8. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198:132-51.
9. Ernst M, Moolchan E, Robinson M. Behavioral and Neural Consequences of Prenatal Exposure to Nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:630-41.
10. Hagberg H and Mallard C. Antenatal brain injury: aetiology and possibilities of prevention. *Semin Neonatal* 2000; 5:41-51.
11. Slotkin TA. Nicotine and the adolescent brain: Insights from an animal model. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24:369-84.
12. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1638-45.
13. Gállego J, Vila EM, Muñoz R. Patients at High Risk for Ischemic Stroke: Identification and Actions. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24 (Suppl 1):49-63 .
14. Hana ST. Nicotine Effect on Cardiovascular System and Ion Channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:348-58.
15. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:11-29.
16. Hawkins BT, Brown RC and Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23:78-82.
17. Sauerbeck LR. Primary Stroke Prevention. *Am J Nurs* 2006; 106:40-9.
18. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J eds. Tan E, Erdem-Özdamar S çeviri ed. *Neurology in clinical practice*. Birinci basım. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008:1225.

19. Feigin VL, Rinkel GJ.E, Lawes CMM, et al. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies. *Stroke* 2005; 36:2773-80.
20. Murray KN, Abeles N. Nicotine's effect on neural and cognitive functioning in an aging Population. *Aging Ment Health* 2002; 6:129-38.
21. Rezvani AH and Levin ED. Cognitive Effects of Nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49:258-67.
22. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: A role in the cognitive dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behav Brain Res* 2006; 175:201-11.
23. Zanardi A, Leo G, Biagini G, Zoli M. Nicotine and neurodegeneration in ageing. *Toxicol Lett* 2002; 27:207-15.
24. López-Arrieta J, Sanz FJ. Nicotine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:1-13.
25. Gilroy J ed. *Basic neurology*. Third edition. USA: Mc Graw Hill Companies, 2000:259-60.
26. Quik M, Bordia T, O'Leary K. Nicotinic receptors as CNS targets for Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2007; 74:1224-34.
27. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004; 27:561-8.
28. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:248-54.
29. Ascherio A, Munger KL. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part II: Noninfectious Factors. *Ann Neurol* 2007; 61:504-13.
30. Costenbader KH and Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease:what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006; 15:737-45.
31. Leroux E, Ducros A. Cluster headache. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3:20.
32. Bousser MG. Estrogens, Migraine, and Stroke. *Stroke* 2004; 35:2652.

# KAS-İSKELET SİSTEMİ VE TÜTÜN

Özlem BAYSAL

Dünya genelinde en yaygın toplumsal alışkanlıklardan birisi sigara olup, ülkemizde her yıl 70.000-100.000 kişi, sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle ölmektedir (1,2).

Sigara, akciğer kanseri, KOAH ve koroner arter hastalığı gibi birçok öldürücü hastalık ve elliye yakın sağlık sorunu ile ilişkilidir. Bunlar içinde kas iskelet sistemi - kemik, kas, tendon, ligaman ve sinir - problemleri de bulunmaktadır. Literatürde sigaranın kemik mineral yoğunluğu, intervertebral disk sağlığı, kırık iyileşmesi, eklem ve kaslar üzerine etkisinin araştırıldığı birçok makale bulunmaktadır. Bu bölümde literatür verileri eşliğinde kas-iskelet sistemi üzerine sigaranın etkileri tartışılacaktır

## **Sigara ve Osteoporoz**

Osteoporoz postmenopozal kadın ve yaşlı erkeklerde sık görülen, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve buna bağlı femur boynu, vertebra, radiusda kırık ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır (1). Osteoporotik kırıklar gelişmiş ülkelerin önemli halk sağlığı problemi olup gelişmekte olan ülkeleri giderek daha fazla etkilemektedir. Kalça kırığı gelişen hastaların takip edilen 12 ay içerisinde mortalite oranı %33'tür (3,4). Kalça kırıklı hastaların 1/3'ü de hayatını bağımlı olarak sürdürür. Gelişmiş ülkelerde 20 milyon insan osteoporozun klinik belirtilerinden etkilenmektedir. Önümüzdeki 20 yılda populasyonun yaşlanmasına bağlı olarak osteoporoz nedeniyle sağlık hizmeti yükü tüm dünyada belirgin olarak artacaktır. Bu yüzden öncelikli olarak kırıkları önlemek gerekmektedir. Bu amaçla osteoporoz için değiştirilebilir risk faktörleri üzerinde önemle durulmalıdır. Sigara içmenin kemik kaybı ve kırıklar için yaşamsal risk faktörü oldu-

đu 30 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. Sigara içmek ile düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve osteoporotik kırıklar arasındaki ilişki artan bir oranda tanımlanmaktadır (3). Altmış yaş üzerindeki erkek ve kadınların kayıtlarının alındığı bir çalışmada [DOES (Dubbo osteoporoz epidemiyolojik çalışma)], sigara içen erkek ve kadınların kalsiyum alımı ve vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak femur boyun ve vertebra KMY'ları %5-8 oranında daha düşük bulunmuştur (5). 121701 hemşirenin uzun süre takip edildiği prospektif bir hemşire sağlığı çalışmasında, sigara içenlerde içmeyenlere göre doza bağımlı kalça kırığı sıklığı daha yüksektir (6). 50 yaş ve üzerinde 34856 yetişkin ile yapılan 3 yıllık bir Norveç kohort çalışmasında da sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında sigara içen erkek ve kadınlarda kalça kırığı riskinin artmış olduğu saptanmıştır (7). Bu çalışmada ilginç olarak, KMY'dan bağımsız olarak sigara içmenin kırık riski üzerine etkisi, yaş gibi kalça kırığı ile ilişkili çeşitli risk faktörlerinden daha fazla gibi görünmektedir. Bu sebeple sigara içiminin vücut kütlesi ve östrojen seviyesi gibi değişkenleri etkileyerek kırık riskini değiştirebileceği düşünülmektedir (8,9).

Yaş ortalaması 33 olan premenopozal kadınlarda sigara içenlerin femur boyun, lomber omurga ve total vücut KMY'da %4-5 defisit bildirilmektedir. Bu ilişki VKİ 25 ten küçük ve en az bir çocuk emziren kadınlarda daha belirgin olup, spor aktivitesi kemik kaybına karşı koruyucu görünmektedir (10). 20-39 yaş arası sağlıklı genç bayanların 2 yıl takip edildiği başka bir çalışmanın sonuçlarına göre de, sigara içenlerin KMY'ları içmeyenlere göre daha düşüktür (11).

Postmenopozal kadınlarda, VKİ ve postmenopozal süre gözönünde bulundurulduğunda, radiustaki kemik yoğunluğu ve yılda içilen sigara paketi arasındaki ilişki ters orantılıdır. Ayrıca sigara içenlerde yıllık postmenopozal kemik kaybı da daha fazladır (12). Bir araştırmada 45-58 yaşlarında ve menstruel periyodlarının son 2 senesinde olan 2015 kadının lomber omurga, femur boyun ve tüm vücuttaki kemik kaybı ile sigara içimi arasında belirgin negatif korelasyon saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre %3 defisit vardır (13). İnce vücut yapılı premenopozal kadınlarda sigaranın kemik kütlesi üzerine olumsuz etkisi daha belirgindir (10). Erken postmenopozal kadınlarda sigara içenlerin içmeyenlere göre vertebra KMY'ları %4 daha düşüktür (14). Yine postmenopozal kadınlarda eğer sigara içiyorlarsa kalça kırığı riski artmaktadır (15). 60 yaş ve üzeri kadınlarla yürütülen bir araştırmada 16-18 yıl boyunca sigara içenlerde, yaş, egzersiz, alkol kullanımı, VKİ ve östrojen kullanımı gibi değişkenlere göre düzeltme yapıldıktan sonra KMY'ları düşük saptanmıştır (16). Sigara, erken post menopozal kadınlarda nazal östrojen tedavisinin kemik kitlesi üzerine olumlu etkilerini de azaltmaktadır (17).

Erkeklerde sigaranın kemik sağlığı üzerine etkisi ile ilgili az sayıda veri olmasına rağmen, sigara içmenin kemik kaybı için belirgin bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Potansiyel değişkenler düzeltildikten sonra halen sigara içen erkeklerin lomber vertebra KMY'ları, içmeyenlere göre %7.3 daha düşük bulunmuştur



(18). Kohort çalışmaları, sigara içen erkeklerde tüm vücut KMY'unun %4-15.3 daha düşük olduğunu göstermektedir (19). Halen sigara içen erkeklerde, hiç sigara içmemiş ve daha önce içmiş olanlara göre üriner kemik yıkım belirteçleri yüksek çıkmaktadır. Öte yandan daha önce sigara içip bırakmış olanlarda bile kalça, distal ön kol ve tüm vücut KMY'ları hiç içmeyenlerden daha düşüktür (20). Orta ve ileri yaş erkeklerden halen sigara içen ve bırakmış olanların kalkanus ve radiusta KMY daha düşük olup, KMY'undaki azalmanın şiddeti, sigara içme süresi ve içilen sayı ile doğrusal ilişki göstermektedir. Bu sonuçlara göre sigara içmek, her dekat için fraktür riskini %10-30 artırmaktadır (21). 5049 Güney Kaliforniya'lı erkek ile yapılan prospektif bir çalışmada halen sigara içenlerde kalça kırık riski hiç içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (15).

Yapılan çalışmalarda ikizlerin kullanılması çalışmanın değerini artırır. Sigara içen çift yumurta ikizlerinin çalışmaya dahil edilmesinde üç önemli faktör gözönünde bulundurulmaktadır; KMY, yaş, cinsiyet, genetik geçmiş. İkizlerde yapılan kesitsel bir çalışmada, 10 paket/yıl sigara içen ikizlerde içmeyenlere göre, lomber KMY %2 daha düşük, femoral KMY ise %9 daha düşüktür. Yazarlar bu çalışmadan, gençliği boyunca günde 1 paket sigara içen kadınların, menapoz döneminde %5-10 daha düşük KMY'na sahip olacağı sonucunu çıkarmışlardır (22). Yakın zamanda 35-65 yaş arası 146 kadında yapılan kesitsel bir ikiz çalışmasında, ömür boyunca sigara içmenin kalça, vertebra ve tüm vücut KMY'da bağımsız bir gösterge olduğu saptanmıştır. Boy, zayıflık, yağ kütlesi, kalsiyum alımı, fiziksel aktivite ve alkol tüketimi gibi faktörlerin değişken olarak kabul edildiği bu çalışmada, 10 paket-yıl sigara içmenin kalça ve vertebra KMY'da %2.7-3.3 azalmaya sebep olmakla birlikte, bu etkinin postmenopozal kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni eski sigara içicilerde kümülatif tütün etkisinin daha fazla olması ya da menopoz sonrasında sigaraya bağlı kemik kaybına daha duyarlı olunması olabilir. Ayrıca sigara ilişkili KMY defisitlerinin bazıları vücut yağ kitlesindeki farklılıkla açıklanmıştır (3,23).

Literatürde sigaranın kemik üzerine etkisi ile ilgili farklı çalışma sonuçları da dikkati çekmektedir. Bazı çalışmalarda yaş, vücut kütlesi, kas gücü ve östrojen kullanımı gibi faktörlerin de KMY ve kırık riskini etkilediği, sigaranın major bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir (24,25). 60 yaş ve üzeri 769 olgunun katıldığı bir çalışmada sigara içmenin kemik kaybı üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (26). Cinsiyet, yaş, boy, kilo, kalsiyum alımı, menopoz öyküsü ve östrojen kullanımı açısından eş gruplar arasında daha önce yapılan bir kaç küçük çalışma, sigara içen ve içmeyenler arasında kemik kaybı açısından fark olmadığı yönünde sonuçlanmıştır (27,28). Antropometrik ölçümler, fiziksel aktivite seviyeleri ve menarş yaşı açısından eş olan genç kadınlarda da sigara içen ve içmeyenler arasında KMY'ları açısından fark saptanmamıştır (29).

Yayınlanan çalışmaların bu çelişkili sonuçları için farklı açıklamalar vardır. Çalışma olguları genellikle, halihazırda sigara içenler ve hiç içmeyenler olarak sınıf-

landırılır. Bununla birlikte insanların yaşamı boyunca sigara içme açısından bu iki grup arasında geçişler olabilir. Birçok nedenle sigara içenler içmeyi bırakabilir. Günlük içilen sigara sayısı ve/veya içme süresindeki değişiklikler veri toplama da dikkate alınmamıştır. Bu durum doza bağlı ilişkiyi elde etmede güçlüğüne neden olur. Vücut kütlesi, fiziksel aktivite ve alkol alımı gibi faktörler daima gözönünde bulundurulmamıştır. Bu önemli bir problemdir ve KMY'ni etkileyebilecek birçok faktörün çalışma gruplarında dağılımı dengesizdir. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında fiziksel aktivite, düşük kalsiyum alımı ve yüksek alkol tüketimi gibi bazı faktörler içenlerde daha yaygın gibi görünmektedir. Ayrıca kontrol grubu ve hastalar arasında yaş ve menopozal durum bakımından sıklıkla farklılık mevcuttur. Sonuç olarak, özellikle bazı eski çalışmalar, ölçümlerde gruplar arasındaki anlamlı farkı saptamada yeterli güçte değildir (3).

Sağlıklı kemik üzerine sigaranın etkisini göstermeye yönelik son 10 yılda yayınlanan üç metaanaliz mevcuttur (8,30,31). Birinci metaanalizin sonuçları: 1) Kadınlarda görülen kalça fraktürünün 1/8'i sigaraya bağlanabilir. 2) Sigara içenlerde kalça fraktürü rölatif riski, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında yaş ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (70 yaşında sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, içenlerde kalça fraktürü riski %41 daha fazla). 3) Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerin femur boynu, radius ve kalkaneus KMY'lerindeki farklılık yaş ile artmıştır (yaştaki her 10 yıllık artış için KMY, sigara içenlerde içmeyenlerden %2 daha düşüktür). 4) Sigara içme ve düşük KMY arasındaki ilişkinin, vücut kitlesi, menopoz hikayesi, egzersiz düzeyi veya östrojen replasmanındaki değişiklikler ile açıklanamaması sigaranın kemik üzerine direkt etkisini desteklemektedir. 5) Premenopozal kadınlarda östrojenin koruyucu etkisinden dolayı, sigara içmenin KMY üzerine etkisi yoktur. 6) Erkeklerdeki veriler kısıtlı olmasına rağmen, kadınlardakine benzer etkiler olduğu düşünülmektedir. 40753 olgunun katıldığı 86 çalışmanın verileri toplanarak hazırlanan ikinci metaanalizin sonuçları: 1) Sigara içenlerde özellikle kalçada daha fazla olmak üzere tüm bölgelerdeki (kalça, lomber vertebra, önkol ve kalkaneus) KMY ölçümleri daha düşüktür 2) Bu etkiler erkek ve yaşlılarda doza bağımlı olarak daha fazladır. 3) Sigarayı bırakmanın kemik kütlesi üzerine faydalı etkisi vardır. Sigara içmeyenlere göre daha önce içenler orta derecede bir kemik fenotipine sahiptir. 4) Kemik kitlesi farklılığı, yaş ve vücut kitlesi için düzeltildikten sonra da anlamlıdır. 5) Sigara içmek, tüm yaşam boyunca kalça fraktür riskini kadınlarda %31 ve erkeklerde %40, vertebra kırık riskini kadınlarda %13, erkeklerde %32 artırmaktadır 6) Tüm kalça fraktürlerinin %10'undan fazlası sigara içmeye bağlanabilir. Beş kıtada ve 59232 olgunun katıldığı, 10 prospektif kohort çalışmanın kullanıldığı, en son ve en geniş kapsamlı üçüncü metaanalizin sonuçları: 1) Halen sigara içenlerde hiç içmeyenlerle karşılaştırıldığında kırık riski %25 daha fazladır ve en yüksek risk kalça kırığı riskidir. 2) KMY, kalça kırık riskinin sadece %23'ünden sorumludur. 3) VKİ, sigara ilişkili kırık riskinde sadece küçük bir etkiye sahip gibi görünmektedir.

### **Sigara İçmenin Kas Fonksiyonu ve Düşme Üzerine Etkisi**

Kemik kırılma riskini artırmasına ek olarak, sigara içmenin düşme risk faktörünü de artırdığı düşünülmektedir. Yaşın artmasıyla duyu ve kas iskelet yapı ve fonksiyonundaki değişime bağlı olarak düşme ve yaralanma riski artmaktadır. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenler daha güçsüz, dengeleri ve nöromusküler performansları daha düşüktür (32).

Sigara içmenin fiziksel fonksiyonu azaltabildiği ve muhtemelen sarkopeni riskini artırdığı bildirilmektedir (33,34). Bu, sigaranın kas protein metabolizmasına direkt yan etkisinin olduğunu düşündürmektedir ve ileri yaşlarda kas gücünde azalma sonuç olarak dizabilye sebep olabilir. Bununla birlikte sigaranın kas protein metabolizması üzerine olan etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kronik sigara içenlerde kas kan akımı azalır ve kasın beslenmesi bozulur. Böylece gerekli aminoasitlerin transferinin azalmasıyla, protein sentezinin süprese olduğu ileri sürülmektedir (33).

Sigara sıklıkla egzersiz intoleransına neden olan kardiyovasküler ve respiratuvar hastalıklar için önemli risk faktörüdür. Bununla birlikte sigara içimi direkt olarak ta egzersiz performansını olumsuz etkiler (35,36). Yapılan bir çalışmada, sigara içmeyenlerde, 15 sigara içiminden sonra egzersiz kapasitesinde akut bir azalma saptanmıştır (37).

Karbon monoksit (CO) sigara dumanının önemli bileşenlerinden biridir. Kasın  $O_2$  kullanımını ve enerji üretimini 4 muhtemel mekanizma ile engeller. Birincisi; CO, hemoglobin ve myoglobin, sitokrom gibi diğer hem içeren  $O_2$  bağlama bölgeleri ile yarışır. CO'nin hemoglobine affinitesi  $O_2$ 'den 200-250 kat fazladır. Bu nedenle solunan havada düşük oranda CO olsa bile hemoglobine  $O_2$  yerine CO bağlanır ve karboksihemoglobin oluşmasıyla kanın  $O_2$  taşıma kapasitesi azalır (35). İkincisi; CO'e maruziyet durumunda,  $O_2$ 'nin Hb'e olan artmış affinitesini yansıtan  $O_2$  disosiyasyon eğrisi sola kayar (35). Üçüncüsü; CO'nin hemoglobine bağlanması sonucunda karboksimyoglobin oluşur. Myoglobinin intrasellüler  $O_2$  difüzyonunu kolaylaştırır ve kısa süreli  $O_2$  deposu olarak hareket ettiği düşünülür. Böylece kas kontraksiyonu sırasında görülen  $O_2$  basıncındaki değişiklikleri tampon eder. Myoglobinin CO tarafından kısmi inaktivasyonu iskelet kası fonksiyonunu olumsuz etkiler (35). Dördüncüsü, mitokondriyal solunum zinciri enzimi olan sitokrom c oksidaz ile  $O_2$  etkileşiminin, iskelet kası fonksiyonuna engel olabilmesidir. Sigara içme, sadece karboksi hemoglobinin artmasına değil, mononükleer kan hücrelerinde akut ve reverzibl olarak sitokrom c oksidazın aktivitesinin inhibisyonuna neden olur.

Sonuç olarak sigara içme sırasında bozulan kas  $O_2$  kullanımı, kas yorgunluğu ve egzersiz performansındaki azalmanın sebebi gibi görünmektedir (35).

### **Sigara İçmenin KMY ve Kırık Riski Üzerine Etkisinin Olası Mekanizmaları**

Sigara içen ve içmeyenler arasındaki KMY farklılığını açıklamak için birkaç mekanizma ileri sÛrÛlmÛştÛr (3,20,30,31). Fakat sigaranın kemik üzerine nasıl etki ettiğini açıklayan gÛlÛ ve yeterli bilgi yoktur. Sigara içenlerin içmeyenlere gÛre daha zayıf ve vÛcut yağ oranlarının daha dÛşÛk olduğu bilinmektedir (10,20). Sigara içme ile iştahın baskılanması bundan sorumlu olabilir. Bu farklılıklar KMY'da gÛzlenen farklılıkları kısmen açıklamaktadır (9). Yağ kitlesinin KMY'na etkisi birkaç olası mekanizma ile olabilir. Daha yÛksek vÛcut kitlesi sigara içmeyenlerde mekanik yÛklenmenin artmasıyla osteojenik stimulusu sağlayabilir (29). VÛcut yağlarındaki androjenlerin östrojene ekstraovarian aromatisasyonu östrojen miktarını artırır (38). Serum leptin seviyesi postmenopozal kadınlarda vertebra fraktÛrÛ ve KMY için bağımsız faktÛr gibi gÛrÛnmektedir. Bununla birlikte sigara içme ile serum leptin seviyesi arasındaki ilişki tutarsızdır. Sigara içmeyenlerle içenlerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda içenlerin serum leptin seviyeleri dÛşÛk, bazı çalışmalarda ise değişmemiş bulunmuştur (39,40). Sigara içen kadınlarda menopoza yaşının içmeyenlerden 2 yıl erken olması premenopozal ovarian disfonksiyona sebep olduğunu dÛşÛndÛrÛr. Sigara, muhtemelen östradiol 2-hidroksilasyonunu artıran ve dolaşımdan hızlıca temizlenen östrojenik aktivitesi minimal olan bir metabolit Ûreten, östrojen dÛşÛrÛcÛ bir etkiye sahiptir (41). Sigara içen premenopozal kadınlarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonu daha yÛksek ve testosteron seviyeleri daha dÛşÛk bulunmuştur. Nikotin, kotinin ve anabasin gibi sigara bileşenleri aromataz aktivitesini inhibe ederek östrojen Ûretimini azaltabilir. Sigara içmek ayrıca adrenokortikal hormon seviyelerini değiştirerek kemik kaybına etki eder (42,43). Birkaç çalışmada sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde 25-OH D vitamini seviyeleri daha dÛşÛk bulunmuştur, fakat bu ilişkinin mekanizması açık değildir. Olası bir açıklama, sigara içmeye bağlı karaciğer enzimlerinin indÛklenmesini takiben D vitamini metabolitlerinin hepatik metabolizmasının değişmesidir (44,45). Sigara içenlerde kemik kaybını oluşturan diğer bir faktÛr kalsiyum emiliminin bozulmasıdır. Özellikle gÛnde 20 sigara ve üzerinde sigara içenlerde yaş, cinsiyet, kalsiyum desteği ve diyetle kalsiyum ve D vitamini alımı gibi faktÛrler dÛzeltildikten sonra sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında içenlerde kalsiyum emilimi daha dÛşÛktÛr (12,45). Kalsiyum ve D vitamini desteğinin etkisi, Ûriner kalsiyum / kreatinin atılımındaki artışa bakarak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında içenlerde daha dÛşÛk bulunmuştur. Bunun nedeni sigara içenlerin mezenterik kan akımındaki bozulmaya bağlı olarak enterik emilimin azalması olabilir (46). Parathormon seviyesi ile sigara içme arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir. Kemik turnover biyokimyasal belirteçleri birçok çalışmada ÛçÛlmÛş, sigara içen premenopozal ve erken postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda kemik yapımı belirteci olan osteokalsin seviyesi dÛşÛk çıkmıştır. Sigara içen erkeklerde ise ke-

mik yıkım belirteçleri (c-terminal telopeptid, deoksihidroksiprolin) yüksek bulunmuştur (20). Sigara içimi, serbest radikal konsantrasyonlarında artışla kemik yıkımına katkıda bulunabilir. Yaşları 40-76 arasında olan 66651 kadınla yapılan prospektif bir çalışmada antioksidan olan E ve C vitamini alımı düşük olan ve halen sigara içenlerde kalça fraktür riskinin arttığı gösterilmiş, ilginç olarak bu vitaminlerin daha fazla alınmasının kırık riskini belirgin düşürdüğü saptanmıştır. Karoten, selenyum, kalsiyum veya B6 vitamin seviyelerinin fraktür riskine etkisi bulunmamıştır (47,48). Sigaranın hangi komponentlerinin kemik üzerine etkisi olduğu belli değildir. İn vitro çalışmalarda, sigaranın nikotin ve nikotin olmayan bileşenlerine yüksek dozda maruziyetin osteoblast benzeri hücrelerde kollajen sentezinde ve proliferasyonda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (49).

### **Sigara İlişkili Kemik Kaybı Geri Dönüşümlü müdür?**

Postmenopozal kadınlarda sigarayı bıraktıktan 6 hafta sonra hastaların SHBG, DHEA ve üriner N-telopeptid (kemik yıkım belirteci) düzeyleri düşük bulunmuş, diğer biyokimyasal ve hormonal değerlerde bir değişiklik görülmemiştir (50). Birkaç kohort çalışmanın sonuçları sigaranın kemik üzerine etkisinin kısmen reverzibl olduğunu desteklemektedir (5,20). Fakat biyolojik etkiye neden olması için gerekli olan sigarayı bırakma süresinin ne kadar olacağı konusunda yeterli veri yoktur. Büyük kontrollü bir çalışmada, kadın ve erkeklerin kalça KMY'ları ile 16-18 yıl üzerinde sigara içme durumunun değişmesi arasında doza bağımlı ilişki olduğunun saptanması, sigarayı bırakmanın kemik kaybını azalttığını desteklemektedir (16). Bununla birlikte bir hemşire sağlığı çalışmasına göre 10 veya daha fazla yıl önce sigarayı bırakanların fraktür riski azalmaktadır (6). Sonuç olarak sigaranın kemik üzerine etkisi doza bağımlı ve kısmen geriye dönüşümlü gibi görünmektedir. Bu etkiler yaşlılarda ve özellikle de erkeklerde daha fazladır. Sigara ilişkili kemik kaybının mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve kemik kaybının geri dönüşümünü anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bazı veriler, fraktür riski üzerine sigaranın zararlı etkilerinin, düşük KMY'dan başka etki mekanizmalarına bağlı olarak da geliştiğini desteklemektedir (3).

### **Sigara ve Bel Ağrısı**

Bel ağrısı farklı nedenlere bağlı ortaya çıkan, hasta, hekim ve toplum açısından önemli bir sağlık sorunudur. İnsanların %60-80'i hayatları boyunca en az bir kez bel ağrısı ile karşılaşır. Bu hastaların %80-90'ı 4-8 hafta içinde iyileşir. Bununla birlikte bazen ağrı düzelmez ve kronikleşir. Bel ağrısı şiddetli ya da uzun süreli olduğu zaman kişilerin iş ve günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkileyerek, yaşam kalitelerini belirgin derecede düşürebilir. Bel ağrısı etyolojisinde bir çok neden rol oynarken, son yıllarda sigara içmenin de muhtemel rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada bel ağrısı ile sigara içme arasında ilişki gösterilmiştir (1,51-53). Frymoyer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, özellikle kronik öksürüğün eşlik ettiği sigara içicilerde, bel ağrısı yakın-

ması olduğunu saptamışlardır. Yazarlar, sigara içenlerde görülen kronik öksürüğün intradiskal basıncı artırabileceği ve bunun da bel ağrısı semptomuna yol açabileceğini savunmuşlardır. Alternatif olarak, sigara içme veya sigara dumanındaki maddelerden birinin direkt olarak vertebraları etkileyebileceği savunulmuştur (54,55). Bununla birlikte, daha sonra yapılan başka bir çalışmada kronik öksürük ile bel ağrısı arasındaki ilişki saptanamamıştır (56).

Sigara içme direkt bel ağrısı nedeni olmaktan çok, kötü bir sağlık ve hayat şeklinin göstergesi olabilir. Biering-Sorensen ve Thomsen' a göre sigara içimi ile bel ağrısı arasında her ne kadar ilişki varmış gibi görünse de ileri sürülecek ilk önemli neden değildir. Yaklaşık 1000 kişide sigara içmenin bel ağrısı gelişmesine katkıda bulunduğunu saptamışlar fakat rekürren ve ısrarcı bel ağrısında bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Dahası, bel ağrısından çok, genel sağlık durumunun kötü olmasına katkıda bulunduğunu savunmuşlardır (57). Cox ve Trier, sigara içenlerde çok daha fazla bel ağrısı olduğunu ve rutin hayatlarından egzersizi çok daha fazla çıkardıklarını göstermişlerdir (58). Deyo ve Bass'a göre, sigara içmek, sosyal ve kişisel özelliklerin kompleks etkileşiminin bir göstergesi olabilir ki bu da sigara içenlerde arttığı söylenen bel ağrısı riski ile ilişkilidir (59). Bel ağrısının kompleks etyolojisi Heliövaara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada desteklenmiştir. 5500'den fazla kişide yapılan bu çalışmada sigara içme ile bel ağrısı arasında zayıf ilişki gösterilmiş ve kişinin iş kalitesi, yaşam şekli ve sağlık tutumunun bel ağrısı riskinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Özellikle, gruplar arasındaki sigara içme ile bel ağrısı ilişkisi arasındaki farkları, cinsiyet, yaş ve içilen sigara sayısının meydana getirdiğini savunmuşlardır. 50-64 yaş arası günde 20 veya daha fazla sigara içen erkekte ilişki güçlü iken, ilginç olarak 30-49 kadınlarda, içilen sigara sayısı ile bir ilişki saptanamamıştır. Bu ilişki, 20 ve daha fazla sigara içen 50-64 yaş grubu kadınlarda tersine dönmüş ve bel ağrısı gelişme riskinin arttığı gözlenmiş, bu durum genç kadınlarda koruyucu birtakım özelliklerin olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (51). Boshuizen, sigara içme ve bel ağrısı arasındaki ilişkinin kesin olarak açıklanamadığını belirtmektedir (53). Bu ilişkiyi açıklamak için birçok çalışma yapılmış, 424 ikizle yapılan bir çalışmada sigara içme ve bel ağrısı arasında ilişki olduğu, bu ilişkinin anlamlılığının da kronik bel ağrısı şikayeti olanlarda arttığı saptanmıştır. Bel ağrısı şiddetinin, içilen total sigara miktarı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (60).

### **Sigara ve Disk Hastalığı**

Lomber disk hernisi bel ağrısının önemli nedenlerinden biridir. Bazı yazarlar, sigaranın intervertebral diskler üzerine etki ederek, bel ağrısı hastalarında predispozan faktör olduğunu savunmaktadırlar. Uzun süreli sigara içmenin disklerde vasküler ve hematolojik değişikliklere bunun da disklerde beslenme bozukluğuna yol açtığı bildirilmektedir. Vertebra ve vertebral disk gibi dokuların beslenmesinin normalde yetersiz olduğu, kronik sigara içenlerde artan beslenme probleminin kompanse edilemediği ileri sürülmektedir. Zamanla oksijen ve besinlerin ta-

şınmasındaki yetersizlik, diskleri travmalara dayanıksız hale getirir (61). Epidemiyolojik bir araştırmada hekime başvuran hastalardan önceki yıllarda sigara içenlerde, prolabe disk hernisi olma riski artmış bulunmuştur. Hatta düşük dozda sigara içmenin de prolabe disk hernisi için risk olduğu saptanmıştır. Günde içilen her 10 sigara için prolabe diskin artış oranı %20'dir (62). Ciddi radikülopatilere neden olan disk hernilerinin tedavisinde uygulanan lomber diskektomilerden sonra postoperatif başarıyı belirlemede 15 yıldan fazla sigara içme öyküsünün önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir. Operasyon sonrası devam eden bel ağrısı, nikotinin vasküler etkilerinden kaynaklanabilir ve ayrıca diskteki metabolik değişiklikler de mekanik problemlere neden olabilir (63). Farklı sigara içme öyküleri olan tek yumurta ikizlerinin lomber vertebralarnın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde farklılıklar bildirilmektedir; sigara içen ve içmeyen gruplarda görülen bel ağrısı derecesi arasında fark yokken, intervertebral bölgeleri değerlendirmede kullanılan disk dejenerasyon skorları (MR kriteri) farklılık göstermektedir (64). An ve arkadaşlarının çalışma sonuçları sigaranın etkisi olduğuna dair güçlü deliller sunmaktadır. Lomber ve servikal disk hernisi tanıları cerrahi olarak desteklenmiş hastaların sigara içme oranları değerlendirilmiş, sigara içmenin lumbar ve servikal disk hernisinde rölatif risk oranı sırasıyla 2.2 ve 2.9 bulunmuştur. Yazarlar sigara içen gruptan henüz sigarayı bırakanları çıkardıklarında bu riskin 3.0 ve 3.9'a çıktığını tesbit etmişlerdir. Bu araştırmacılar, kesinleşmiş disk hernisi tanısı ile sigara içimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Sigara içmeye devam etmenin disk hastalığına eşlik eden diskojenik ve radiküler semptomları kötüleştirebileceğini bildirmişlerdir (65).

Sigara içmek, vasküler endotelyumun endojen fibrinolitik kapasitesi üzerinde önemli olumsuz etkilere sahip olup, böylece aterotrombotik veya vazookluziv hastalıklarda artışa neden olmaktadır. Fibrinolitik aktivitede azalma, birçok kronik bel ağrısı sendromunda yaygın olarak görülmektedir. Bu mekanizma bir çok sigara içen ve bel ağrısı olan hastada da geçerlidir. Bu öyle bir mekanizmadır ki, sigara içenlerde görüldüğüne inanılan disk metabolizması değişikliklerine olduğu kadar, lumbar vertebralarda lokal hipoperfüzyona da neden olur (66).

### **Sigara ve Kırık İyileşmesi**

Sigaranın damar ve yumuşak doku üzerine etkisi yanısıra kemik kırığı iyileşmesi üzerine de olumsuz etkisi mevcuttur. Otolog iliyak krest kemik grefti kullanılarak yapılan tek seviyeli lumbar füzyon sonrası sistemik nikotine maruz bırakılan tavşanlarda kemik union (kaynaması) görülmemektedir (67). Sigara içen ve içmeyenlerde rölatif nonunion (kaynamama) riskinin değerlendirildiği bir vaka kontrol çalışmasında, ayak bileği artrodezi sonrası nonunionun sigara içenlerde içmeyenlerden 16 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (68). 50 hastada lumbar artrodez cerrahisinde psödoartrodez görülme oranınının araştırıldığı başka bir çalışmada, tesbit edilen %40 oranındaki psödoartrodezli vakanın sadece %8'nin sigara içmediği saptanmıştır. (69). Lumbar vertebra artrodezi, sigara içmeyenlerde

daha başarılıdır. Sigarayı bırakan hastaların devam edenlere göre işe dönüş süresi de daha kısadır (70). Bu bulgular, birçok araştırmacının kemik cerrahisi sonrası iyileşmede genel bir önlem olarak sigarayı perioperatif bırakmayı önermesine neden olmuştur. Olasılıkla osteoporotik olgularda sigara içmek osteoblast fonksiyonunu zayıflatmaktadır. Kemik yıkım oranı normal kalmakta, fakat yapım azalmakta, bu da defektif iyileşmeye sebep olmaktadır (71). Sigaranın etkisi, nikotin vazokonstriktif ve platelet aktive etme özelliği, CO<sub>2</sub>'in hipoksik etkisi ve hidrojen siyanürün hücresel düzeyde oksidatif metabolizmayı inhibe etmesiyle gerçekleşebilir. Sigara içmeyi perioperatif dönemde bırakma konusunda kesin kuralların oluşturulduğu çalışmalar henüz yoktur. Önerilen sürelerin preoperatif 1 gün - 3 hafta, postoperatif 5 gün - 4 hafta arasında olduğu bildirilmiştir. Sherwin, vücudun CO<sub>2</sub>'ten temizlenmesi için kabaca 12 saat gerektiğini vurgulayarak operasyondan en geç 12 saat önce sigaranın bırakılmasını önermiştir (72). Bazı kaynaklar, operasyondan 5 gün önce sigarayı bırakmanın yara iyileşmesi sonuçlarını oldukça olumlu etkilediğini bildirirken (73), farklı görüşlere göre serbest radikallerin ve trombotik komponentlerin farmakokinetikleri temeline dayanılarak bu sürenin 1 hafta olması gerektiği de vurgulanmaktadır (74).

### **Sigara ve Osteoartrit**

Sigara içme ile bel ağrısı, dejeneratif disk hastalığı gibi kronik kas iskelet sistemi hastalıkları arasındaki ilişki bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte yaşlılarda önemli bir sağlık problemi olan semptomatik diz osteoartritinin patogenezi ve progresyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Sigaranın kartilaj metabolizması üzerine olumsuz etkileri olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Sigara içme ile bel ağrısı ilişkisini araştıran hayvan ve in vitro çalışmalarda, sigara dumanı komponentlerinin disklerdeki kondrosit fonksiyonları üzerine zararlı ve hücre proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks sentezini inhibe edici etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, sigara içmenin eklem kırıktağındaki kondrositler üzerine olan potansiyel negatif etkisini desteklemektedir. Ayrıca sigara içmenin osteoartritteki diz ağrısı şiddeti üzerine etkisi de tartışmalıdır. Sigara içenlerde genelde sadece bel ağrısı değil diğer kas iskelet sistem ağrıları da görülebilir. Günümüzde sigara içme ile semptomatik diz osteoartriti arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Hatta bazı çalışmalarda diz osteoartritinde protektif etkisi olduğu savunulmaktadır (75,76). En son Amin ve arkadaşlarının 159 semptomatik diz osteoartritli erkek hastada yaptığı bir prospektif çalışmada, hastalar daha önceki çalışmalardan farklı olarak MRG yöntemi ile değerlendirilmiş ve 30 ay takip edilmiştir (77). Çalışmada halen sigara içenlerde kartilaj kaybının hiç içmeyen ve bırakmış olanlara göre 2.5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ek olarak halen sigara içenlerin ağrı skorunun da içmeyenlerden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar şu teorileri ileri sürmüşlerdir: Sigara; 1) Kırıktağı hücrelerinin yapısını bozabilir ve diz kartilajındaki hücre proliferasyonunu inhibe edebilir. 2) Oksidatif stresi artırarak kartilaj kaybına katkıda bulunabi-



3) Arteriyel kandaki CO seviyelerini artırarak doku hipoksisine, yetersiz oksijenasyon da kartilaj tamirinin bozulmasına neden olabilir

Bu araştırmacılar, diz osteoartritli hastalardaki ağrının, kartilaj dokusu ağrı ileten sinir lifleri içermediği için kartilaj harabiyeti ile ilişkili olmadığını belirtmiş ve bununla da ilgili teoriler ileri sürmüşlerdir: Sigara 1) Diz eklemine ağrı iletiminde rol oynayan diğer yapıları etkileyebilir. 2) Diz veya diğer kas iskelet ağrılarında ağrı eşliğini olumsuz yönde etkileyebilir.

### **Sigara ve Romatoid Artrit**

Sigara içmenin romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynadığını gösteren bir çok araştırma vardır (77,78). Sigara içimi ile romatoid faktör (RF) veya anti-siklik sitrullinated peptid otoantikor” (anti-ccp) üretimi arasındaki ilişki kesinleşmiştir. RA etyolojisinde rol oynayan kanıtlanmış tek çevresel faktördür. Sigara dumanı gibi çevresel kirleticilerin solunum yolu enfeksiyonları riskini artırdığı ve enfeksiyöz ajanların otoimmün cevabı tetikleyen antijenik hedefler haline geldiği öne sürülmektedir. Sigaranın RA’de hastalık aktivitesi, ciddiyeti üzerine etkisi kanıtlanmamış olmakla birlikte, son çalışmalar sigara alışkanlığı ile RA ciddiyeti arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Literatürde sigaranın radyolojik hasarı artırdığını gösteren çalışmalar da dikkati çekmektedir (79,80).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, RF (+) ve (-) RA’lı hastalarda sigara içmenin hastalık aktivitesi, hastalık tedavisinde kullanılan ilaç ihtiyacı ve radyografik eklem hasarı üzerine etkisi araştırılmıştır (81). Bu çalışma sonucunda ise sigara, RF pozitifliği, hastalık ciddiyeti, yüksek doz ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yüksek doz ilaç kullanımına gereksinim, sigara içenlerde daha ciddi ağrı olması ile ilişkilendirilmiştir. Nikotinin beyinde psikostimulan etki ile, ağrı tolerans eşliğini değiştirebileceği tartışılmaktadır. Bununla beraber sigara içen ve içmeyenlerde ağrı tolerans sonuçları değişmektedir. Fazla ilaç kullanımına ihtiyaç, sigaranın bazal metabolizma hızına (BMH) etkisi ile de açıklanmıştır. RA’de görülen sistemik inflamasyon, aşırı yıkım nedeniyle BMH’ni artırmakta, sigara da bu etkiye katkıda bulunmaktadır. Artmış BMH nedeniyle anti romatizmal ilaçların biyoyararlanımı azalacağından ilaca olan ihtiyaç artabilir (81).

Sonuç olarak; sigaranın kas-iskelet sistemi üzerine olumsuz etkileri de toplum için ciddi tıbbi ve sosyal sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle kas-iskelet sistemi hastalıklarının farmakolojik tedavisi yanında yaşam şeklindeki değişiklikler, sigaranın bırakılması da tedavi programları içinde yer almalıdır. Ayrıca literatürde sigaranın kas-iskelet sistemine olan etkisi ile ilgili kesin kanıtlar olmakla birlikte, çelişkili sonuçların olması, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucunu da ortaya koymaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Porter SE, Hanley EN. The musculoskeletal effects of smoking. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:9-17.
2. Karlıkaya C. Sigara ve meslek. *Solunum* 2004; 6:262-75.
3. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci* 2007; 113:233-41.
4. March LM, Cameron ID, Cumming RG, et al. Mortality and morbidity after hip fracture: can evidence based clinical pathways make a difference? *J Rheumatol* 2000; 27:2227-31.
5. Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN, et al. Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1339-46.
6. Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, et al. Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999; 106:311-4.
7. Forsen L, Bjorndal A, Bjartveit K, et al. Interaction between current smoking, leanness, and physical inactivity in the prediction of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1671-8.
8. Kanis J, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005; 16:155-62.
9. Jensen GF. Osteoporosis of the slender smoker revisited by epidemiologic approach. *Eur J Clin Invest* 1986; 16:239-42.
10. Jones G, Scott FS. A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1628-33.
11. Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:132-42.
12. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991; 6:331-8.
13. Hermann AP, Brot C, Gram J, et al. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:780-7.
14. Bjarnason NH, Christiansen C. The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:590-6.
15. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et al. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2:16-25.
16. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health* 1993; 83:1265-70.
17. Bjarnason NH, Nielsen TF, Jorgensen HL, et al. The influence of smoking on bone loss and response to nasal estradiol. *Cimacteric* 2009; 12:59-65.
18. Egger P, Duggleby S, Hobbs R, et al. Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:47-50.
19. Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT, et al. The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 1996; 6:240-8.
20. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, et al. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:666-74.

21. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, et al. The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1495-501.
22. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330:387-92.
23. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson C, et al. Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1650-6.
24. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118:657-65.
25. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 2:1046-9.
26. Jones G, Nguyen TV, Sambrook PN, et al. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal finding from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J* 1994; 309:691-5.
27. Mc Dermott MT, Witte MC. Bone mineral content in smokers. *South Med J* 1988; 81:477-80.
28. Cox ML, Khan SA, Gau DW, et al. Determinants of forearm bone density in premenopausal women: a study in one general practice. *Br J Gen Pract* 1991; 41:194-6.
29. Daniel M, Martin AD, Drinkwater DT. Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int* 1992; 5:300-5.
30. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841-6.
31. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:259-70.
32. Nelson HD, Nevitt MC, Scott SC, et al. Smoking, alcohol and neuromuscular and physical function of older women. *JAMA* 1994; 272:1825-31.
33. Petersen AM, Magkos F, Atherton P, et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:E843-8.
34. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritiz-Silverstein D, et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med* 2003; 25:226-31.
35. Morse CI, Pritchard LJ, Wüst RCI, et al. Carbon monoxide inhalation reduces skeletal muscle fatigue resistance. *Acta Physiol* 2008; 192:397-401.
36. Wüst RC, Morse CI, de Haan A, et al. Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104:103-10.
37. Hirsch GL, Sue DY, Wasserman K. Immediate effects of cigarette smoking on cardiorespiratory responses to exercise. *J Appl Physiol* 1985; 58:1975-81.
38. Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, et al. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:146-52.
39. Chu NF, Stampfer MJ, Spigelman D, et al. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:106-14.
40. Perkins KA, Fonte C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine Tob Res* 2002; 4:459-66.

41. Baron JA, Vecchia La, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*; 162:502-14.
42. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Hernandez-Quero J, et al. Bone mineral density, sex steroids, and mineral metabolism in premenopausal smokers. *Calsif Tissue Int* 1994; 55:403-7.
43. Tanko LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004; 11:104-9.
44. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:920-6.
45. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14:215-20.
46. Zhang XY, Leung FW. Cigarette smoke aggravates acid-induced duodenal mucosal injury in the rat. Role of mesenteric vasoconstriction. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:214-8.
47. Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1061S-63S.
48. Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, et al. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 129-35.
49. Fang MA, Frost PJ, Iida-Klein A, et al. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone* 1991; 12: 283-6.
50. Oncken C, Prestwood K, Cooney JL, et al. Effects of smoking cessation or reduction on hormone profiles and bone turnover in postmenopausal women. *Nicotine Tob Res* 2002; 4:451-8.
51. Heliövaara M, Sievers K, Impivaara O, et al. Descriptive epidemiology and public health aspects of low back pain. *Ann Med* 1989; 21:327-33.
52. Jamison RN, Stetson BA, Parris WC. The relationship between cigarette smoking and chronic low back pain. *Addict Behav* 1991;16 (3-4):103-10.
53. Boshuizen HC, Verbeek JH, Broersen JP, et al. Do smokers get more back pain? *Spine* 1993; 18:35-40.
54. Frymoyer JW, Pope MH, Clements JH, et al. Risk factors in low-back pain. An epidemiological survey. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65:213-8.
55. Frymoyer JW, Pope MH, Costanza MC, et al. Epidemiologic studies of low-back pain. *Spine* 1980; 5:419-23.
56. Symmons DP, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, et al. A longitudinal study of back pain and radiological changes in the lumbar spines of middle aged women. I. Clinical findings. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:158-61.
57. Biering-Sorensen F, Thomsen C. Medical, social and occupational history as risk indicators for low-back trouble in a general population. *Spine* 1986; 1:720-5.
58. Cox JM, Trier KK. Exercise and smoking habits in patients with and without low back and leg pain. *J Manipulative Physiol Ther* 1987; 10:239-45.
59. Deyo RA, Bass JE. Lifestyle and low-back pain. The influence of smoking and obesity. *Spine* 1989; 14:501-6.
60. Leboeuf-Yde C, Yashin A. Does smoking cause low back pain? Results from a population-based study. *J Manipulative Physiol Ther* 1996; 19:99-108.

61. Ernst E. Smoking: A cause of back trouble? *Br J Rheumatol* 1993; 32:239-42.
62. Kelsey JL, Githens PB, O'Conner T, et al. Acute prolapsed lumbar intervertebral disc. An epidemiologic study with special reference to driving automobiles and cigarette smoking. *Spine* 1984; 9:608-13.
63. Hanley EN Jr, Shapiro DE. The development of low-back pain after excision of a lumbar disc. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71:719-21.
64. Battie MC, Videman T, Gill K, et al. 1991 Volvo Award in clinical sciences. Smoking and lumbar intervertebral disc degeneration: an MRI study of identical twins. *Spine* 1991; 16:1015-21.
65. An HS, Silveri CP, Simpson JM, et al. Comparison of smoking habits between patients with surgically confirmed herniated lumbar and cervical disc disease and controls. *J Spinal Disord* 1994; 7:369-73.
66. Jayson MI, Keegan A, Million R, et al. A fibrinolytic defect in chronic back pain syndromes. *Lancet* 1984; 2:1186-7.
67. Silcox DH, Daftari T, Boden SD, et al. The effect of nicotine on spinal fusion. *Spine* 1995; 20:1549-53.
68. Cobb TK, Gabrielsen TA, Campbell DC, et al. Cigarette smoking and nonunion after ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int* 1994; 15:64-7.
69. Brown CW, Orme TJ, Richardson HD. The rate of pseudarthrosis (surgical nonunion) in patients who are smokers and patients who are nonsmokers: a comparison study. *Spine* 1986; 11:942-3.
70. Carpenter CT, Dietz JW, Leung KY, et al. Repair of a pseudarthrosis of the lumbar spine. A functional outcome study. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:712-20.
71. de Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, et al. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop* 1983; 179:107-15.
72. Campanile G, Hautmann G, Lotti T. Cigarette smoking, wound healing, and face-lift. *Clin Dermatol* 1998; 16:575-8.
73. Abidi NA, Dhawan S, Gruen GS, et al. Wound-healing risk factors after open reduction and internal fixation of calcaneal fractures. *Foot Ankle Int* 1998; 19:856-61.
74. Lind J, Kramhoft M, Bodtker S. The influence of smoking on complications after primary amputations of the lower extremity. *Clin Ortop Relat Res* 1991; 267:211-17.
75. Felson DT. Does smoking protect against osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1989; 32:166-72.
76. Amin S, Niu J, Guermazi A, et al. Cigarette smoking and the risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:18-22.
77. Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, et al. Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study. *Mod Rheumatol* 2006; 16:143-50.
78. Hernandez-Avila MH, Liang MH, Willett WC, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990; 1: 285-91.
79. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:630-7.

80. Papadoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:861-6.
81. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:849-54.

# GÖZ VE TÜTÜN

Ahmet ŞENGÜN

Sigaranın genel vücut sağlığı üzerindeki zararlı etkileri iyi bilinmesine rağmen genellikle göz üzerindeki etkileri pek bilinmemektedir. Bu bölümde sigaranın göze olan zararları anlatılacaktır.

Bugün için tütünün içerdiği toksik maddeler nedeni ile karsinojen etkilerinin yanısıra vücut üzerinde pek çok zararlı etkisi olduğu ve hem tütünün doğrudan kullanımının hem de dolaylı olarak tütün etkilerine maruz kalmanın çeşitli seviyelerde etkilenmelere yol açtığı çok iyi bilinen bir gerçektir (1,2). Sigaranın göz üzerindeki etkileri de hem doğrudan kullanım hem de dolaylı olarak dumana maruz kalma yolu ile ortaya çıkabilmekte, kimi zaman bunların ayırımının yapılması da güç olabilmektedir. Tütün kullanımı ile göz ilişkisi incelenirken hem görülme sıklığı hem de hastalık ağırlığına göre bir önem sırasında konuların anlatılmasına özen gösterilmiştir.

## **Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu**

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) bu gün için sigara ile ilişkisi gösterilmiş ve üzerinde en fazla çalışılmış birkaç göz hastalığından biridir. Normal yaşlanmanın bir uzantısı olarak tüm organlarda olduğu gibi gözde de yaşlanma ve yıpranma etkileri gözlenmektedir. Yaşlanma ile birlikte gözün tüm dokuları; sklera, koryokapillaris, “bruch” membranı, retina ve retina pigment epitelinde olan hasarlar birtakım anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmakta ve bu değişikliklerin de özellikle maküla bölgesinde yoğunlaşması ile bu hastalar önemli ölçüde görme kayıplarına uğramaktadırlar. Yaşlılığın yanı sıra hipertansiyon, genetik özellikler, kan tablosu gibi pek çok kolaylaştırıcı etkenin söz konusu olduğu bu hastalıkta sigara içiminin de önemli bir rol oynadığı artık bilinmektedir (3).

Tütün kullanımının bu hastalıkta oynadığı rol hakkında pek çok hipotez vardır. Bunlardan en bilineni tütün kullanımının yol açtığı oksidatif stresin göz üzerindeki ikincil etkileridir. Bundan başka, yine YBMD'nin etyolojisinde yer aldığı bilinen immunolojik mekanizmaların tetiklenmesinin de rol oynadığı birleşik etkileşimlerden de söz edilmektedir.

Sigara içimi antioksidanları azaltır, serbest radikal aktivitesini tetikler ve oksidasyona ve lipid peroksidasyonuna yol açar (4). Oksidasyon, YBMD'nin ilerlemesinde rol oynamaktadır (5). Tütün kullanımı ile koroidal kan akımının azalması iskemiyi tetikleyecek ve bu da makülanın dejeneratif değişikliklere duyarlı olmasına yol açacaktır (7,8). Bunun yanı sıra sigara kullanımı ile çok önemli maküla pigmentleri olan lutein ve zeaksantin'in azaldığı gösterilmiştir. "Koruma hipotezi" ne göre makülayı oksidatif stresten koruyan bu pigmentlerin azalması hastalığın gelişmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Bu pigmentlerin azalması makülayı dış etkilere karşı daha duyarlı hale getirmektedir. YBMD'nin genetik bir zeminde oluştuğu yönünde kuvvetli kanıtlar da vardır. Fakat bu yönü ile bile sigara kullanımı ile ilişkisi kurulabilmektedir. Schmidt ve arkadaşları tarafından yapılan çok ilginç bir araştırmada YBMD ile kuvvetli ilişkisi saptanan 10q26 kromozomu üzerinde bulunan bir gen (LOC387715 geni) tespit edilmiş, ve şaşırtıcı bir şekilde sigara içen hastalarda bu genin mevcut olması ile YBMD gelişim riskinin çok arttığı gösterilmiştir (9). Buna göre sigara içilmesinin YBMD'yi LOC387715 geni üzerinden tetiklediği söylenmektedir. Sigaranın HDL-kolesterol seviyesini azaltması, total kolesterolü ve LDL-kolesterolü artırması, platelet bozukluklarına yol açması kanda artmış olan karboksihemoglobin seviyeleri gibi faktörler de hipoksiyi, iskemiyi ve makülada izlenen mikrovasküllerleri açıklamamızda yardımcı olabilir (10-12). Bunlardan başka artmış oksidatif stres fotoreseptör dış segmentlerindeki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna yol açmakta ve bu da YBMD'nin başlangıcını tetikleyen etkenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (13).

Bir diğer olası mekanizma da inflamatuvar olayları tetikleme özelliğidir. Sigara dumanında bulunan nikotin ve kotinin, retinal fosfolipaz A2' yi aktive etmek yolu ile inflamatuvar mediyatörler olan prostoglandinler ve lökotrienlerin ortamda artışına yol açmaktadır (14). Bu etki ile YBMD'nin seyri sırasında makülada izlenen inflamatuvar olayların tetiklendiği düşünülebilir. Bu arada inflamasyon ile ilişkili bir diğer genetik etken olan CFY Y402H polimorfizminin de YBMD gelişimine duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (15). Bütün bu bulgular hastalık seyri sırasında makülada izlenen doku yıkımı ve yıkım artıklarının temizlenmesi ile ortaya çıkan inflamatuvar olayların açıklanmasında kullanılabilir. İşte tütün kullanımı bütün bu işlevlerin daha gürlü bir şekilde ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır.



Göz ile ilgili az sayıda çalışmada sigaranın göz toksisitesini doğrudan göstermek mümkün olmuştur. Bunlardan biri de kadmiyum toksisitesidir. Tütün toksik ve karsinojen olduğu bilinen kadmiyum içermektedir. Erie ve arkadaşları, kadmiyumun retina pigment epiteli (RPE) ve koroidde kanda olduğundan daha fazla miktarda bulunduğunu yani biriktiğini ve sigara içenlerde bu oranın içmeyenlere göre 4 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (16). Çok yeni yapılan bir çalışmada ise RPE ve koryopakillere kadmiyum birikiminin yaş ve cinsiyet ile de ilişkili olduğu ve buralardaki hücrelere zarar vererek YBMD riskini daha da artırdığı gösterilmiştir (17). Kronik sigara dumanına maruz kalan farelerin retinalarında RPE ve “bruch” membranında oksidatif strese bağlı yapısal bozukluklar ve RPE hücre apoptozisi ortaya çıkmaktadır (18). RPE değişiklikleri YBMD'nin en erken bulgularındandır ve RPE apoptozisinin YBMD patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu yönüyle tütün kullanımının olayı başlatma potansiyeli olan dış etkenlerden biri olabileceği düşünülebilir.

Vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) YBMD patogenezinde önemli rol oynadığı tespit edilmiş ve anti-VEGF ilaçların kullanıma girmesi ile hastalığın tedavisinde önemli bir aşamaya gelinmiştir. Yine farelerde yapılan çalışmalara göre kronik sigara dumanına maruz kalan farelerde VEGF plazma seviyelerinin belirgin artmasından yola çıkarak hastalığın ileri dönemlerindeki agresif seyire sigaranın bir katkısı olabileceği çıkarımı yapılabilir (19). Koroidal neovaskülarizasyonun nikotin etkisi ile büyüklüğünün ve yoğunluğunun artmasının da bu etkiye bağlı olduğu düşünülebilir (20).

Önceleri epidemiyolojik çalışmalarda, tütün kullanımının ileri dönem YBMD'lerle daha kuvvetli ilişkisi kurulup erken dönem YBMD'lerle bağlantısı gösterilemezken son dönemlerde yayınlanan çalışmalarda sigara, hem erken hem de geç dönem YBMD'lerde tetikleyici etken olarak karşımıza çıkmaktadır. “The Blue Mountains Eye Study” grubunun çalışmasına göre yaş, cins ve diğer faktörlerin kontrol edilmesinden sonra sigara kullanımı, ileri dönem YBMD gelişme riskini 4 kat artırmaktadır (21). Daha sonra “Beaver Dam Eye Study” grubunun 5000'e yakın olan bir topluluğu 15 yıl süresince izledikleri çalışmalarında tütün kullanımının hem erken hem de geç dönem YBMD riskini artırdığı ve hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir (22). Bu çalışmada sigara içiminin miktarı ve şeklinin sonuç üzerinde belirleyici etkisi olmadığı bildirilirken, Japonya'da yapılan bir araştırma sonuçları, derin nefes çekenlerde, filtersiz sigara içenlerde, 20 yaşından daha erken sigaraya başlayanlarda ve 40 yıldan fazla sigara içenlerde YBMD gelişme riskinin daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır (23). Amerika'da 21157 doktor arasında yapılan bir araştırmaya göre günde 20 adetten fazla sigara içenlerde iki ila üç kat daha fazla YBMD gelişmektedir (24).

İkiz çalışmaları da tütün kullanımının YBMD riskini artırdığını desteklemektedir. İleri yaş ikizlerin dahil edildiği bir çalışma, genetik yatkınlığın ayırt edilip özellik-

le çevresel faktörlerin hastalığın gelişimi üzerindeki etkisini göstermesi yönüyle anlamlı ve değerlidir (25). Bu çalışmada halen sigara kullananlarda YBMD gelişme riski 2 kat, eskiden kullanmış olanlarda ise hiç kullanmamış olanlara göre 1.7 kat artmıştır. Benzer şekilde pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak ta ileri dönem YBMD riskini artırmaktadır (26). “Singapore Malay Eye Study” çalışmasına göre özellikle geç dönem YBMD ile tütün kullanımı arasında kuvvetli ilişki vardır. O halde sigara kullanımının YBMD’nin hızlı ilerlemesinde de rolü olabileceği düşünülebilir (27).

2008 yılında yayınlanan ve 1996-2007 yılları arasında yapılan tüm araştırmaların dahil edildiği bir metaanaliz çalışması, sigara içilmesinin her tip YBMD riskini artırdığını, bu riskin sigara kullanmayı sürdürenlerde katlanarak arttığını göstermiştir (28).

### **Katarakt**

Öteden beri tütün kullanımı ile katarakt gelişimi arasında da ilişki kurulmuştur. Sigara kullanımı ile katarakt gelişiminin patofizyolojik ilişkisini ortaya koymak oldukça güçtür. Bu durumda da önde gelen hipotez sigaranın oksidatif stres yaratma etkisidir. Bu arada sigara ile katarakt oluşumu ilişkisinin sigaranın vücutta yarattığı yaşlanma bulgularını yansıttığı söylenebilir, çünkü nükleer katarakt oluşumu özellikle yaşlanma ile ilişkilendirilmektedir.

Sigara dumanında yer alan bazı ağır metallerin, kadmiyum, bakır ve kurşunun lens içerisinde birikmesi ve doğrudan toksik etkileri ile katarakt oluşumuna yol açtığı yönünde bulgular saptanmıştır (29,30). Bunlardan örneğin kadmiyumun süperoksit dismutaz enzim aktivitesini düşürme etkisi vardır ve bu durum genel olarak vücudun antioksidan kapasitesini azaltmaktadır. Bu genel sürecin bir uzantısı olarak ta lens dışarıdan gelen oksidatif etkilere duyarlı hale gelmekte ve daha erken katarakt oluşumu görülebilmektedir. Duman içerisinde yer alan reaktif oksijen maddelerinin sistemik olarak absorpsiyonundan sonra lense ulaşması ve burada lensin maruz kaldığı fotodinamik olayların da katılımı ile oksidasyonun oluşması erken katarakt oluşumuna yol açabilecek bir diğer mekanizmadır (31). Sigara içen erkekler arasında yapılan bir araştırma serumda vitamin C ve glutatyon seviyelerinin düşük olduğunu, buna karşılık lipid peroksidasyon seviyelerinin ise artmış olduğunu göstermiştir (32). Bütün bu bulgular sigara kullanımı ile birlikte vücutta oluşan oksidatif stresin diğer etkilerinin yanı sıra katarakt oluşumunu da hızlandığını düşündürmektedir.

Bu arada sigara dumanında yer alan demirin Fenton reaksiyonu yolu ile oksijeni daha toksik olan serbest oksijen radikallerine dönüştürme olasılığı vardır ve sigara dumanına maruz kalan deney hayvanlarının lenslerinde demir konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (33).

Hindistan'da yapılan geniş katımlı bir araştırmada sigara kullanımının katarakt oluşumuna yol açtığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada tütünün diğer kullanım yollarının sigara içilmesinden bile daha fazla oranda katarakt oluşumuna neden olduğunun gösterilmiş olması dikkat çekicidir (34). “Blue Mountains Eye Study” çalışma grubunun 2008 yılında yayınlanan bir raporunda da sigara içilmesinin nükleer katarakt oluşumunda orta dereceli bir faktör olduğu, tütün kullanımının katarakt gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (35). Bu çalışmada son 10 yıldır sigara içenlerin hiç içmeyenlere göre %50 daha fazla nükleer katarakt geliştirme riski olduğu, sigara içenlerin içmeyenlere göre ortalama 2 yıl önce katarakt geliştirdikleri ve içmeyenlere göre sigara içenlerin ortalama 3.7 yıl kadar önce katarakt ameliyatına ihtiyaç gösterdikleri kanıtlanmıştır. Aynı grubun daha önce yayınlanan çalışmasında belirtilen yüksek posterior subkapsüller katarakt prevalansı bu çalışmada gösterilememiş ve kortikal katarakt ile ilişki kurulamamıştır ve bu sonuçlar da daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (36-38). Pipo içilmesi nükleer katarakt oluşumu yönünden daha fazla risk oluşturmaktadır (36). Pipo kullanımı ile daha az duman inhale edildiği öngörüsünden yola çıkılarak tütün kullanımı ile katarakt gelişimi arasındaki ilişki hakkında daha değişik yorumlar da yapılmıştır. Bunlardan biri de katarakt gelişimini esas tetikleyen unsurun ısı etkisi olması olasılığıdır ki pipo kullanımı sırasında insanlar bu ısı etkisine daha fazla maruz kalmaktadır.

Bazı çalışmalarda içilen sigara miktarı ile katarakt oluşumu arasında bağlantı kurulabilmektedir. Günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre nükleer katarakt gelişim riski daha fazladır ama günde 20'den az sigara içenlerde risk daha az olarak karşımıza çıkmaktadır (39). Bu durumda bir doz-etki ilişkisinden de bahsedilebilmekte ve bu da sigaranın katarakt oluşumu üzerindeki etkisi ile ilgili öngörülerini kuvvetlendiren bir veri olarak karşımıza çıkmaktadır. Pasif içicilerde ise sigara ile katarakt oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir (40).

### **Graves oftalmopati**

Deneysel ve epidemiyolojik çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler Graves oftalmopatinin ilerlemesi ile tütün kullanımı arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koymaktadır ve sigaranın göz üzerindeki en iyi bilinen etkilerinden biridir. Bu hastalıkta neden tam olarak bilinemesi de genetik bir zemin üzerinde çevresel faktörlerin etkin olduğu düşünülmektedir.

Burada da sigaranın antioksidan etkilerinin rol oynadığı konusunda kuvvetli işaretler mevcuttur. Sigara dumanı içinde yer alan veya tarafından oluşturulan süperoksit radikalleri doza bağlı olarak, tiroid-ilişkili oftalmopatisi olan hastalardan elde edilen orbital fibroblastların proliferasyonunu tetikleyebilmektedir (41). Graves oftalmopatinin inflamasyon ve glikozaminoglikanların fazla üretimi ile karak-

terize olduğu bilinmekte ve bunun da en azından bir kısmının inflamatuvar sitokinlerin fazla salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir (42,43). İşte sigaranın mononükleer hücrelerden fazla sitokin salınımına yol açma etkisinin burada etken olması söz konusu olabilir (44). Orbitadaki fibroblastların proliferasyonu ve glikozaminoglikanların fazla salınımı Graves oftalmopatinin iyi bilinen bir bulgusu olan orbita ödemine yol açmaktadır. Bunların yanısıra Graves oftalmopatisi olanlarda ve sigara içen normal insanlarda “heat shock protein 72” ye karşı antikorlar da yüksek miktarlarda tespit edilmektedir (45).

Graves oftalmopatisi ve tütün kullanımı ilişkisi tanımlanırken özellikle sigaranın immun sistem üzerindeki etkileri üzerinde durulmaktadır. Sigaranın immun sistem üzerindeki doğrudan etkisi ile doğal olarak tiroide veya orbital antijenlere karşı oluşan T-helper hücre klonlarının üzerindeki kontrol zayıflamaktadır. Bu azalmış kontrolün ise otoimmün tiroid hastalığı patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (46).

Haag ve Asplung sigara içimi ile Graves oftalmopati arasındaki ilişkiyi ilk gösteren araştırmacılardan (47). Daha sonraları yapılan çalışmalarla da bu bulgular desteklenmiştir. 400 olguluk bir seride elde edilen sonuçlara göre sigara, cinsiyet ve yaş faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da belirgin olarak oftalmopati riskini artırmaktadır (48). Kronik sigara içicilerinde daha düşük TSH seviyeleri ve daha yüksek tiroglobulin seviyeleri tespit edilmekte ve sigara içenlerde guatr daha sık gözlenmektedir (49,50). Bu arada Graves oftalmopatisi olan hastalardan sigara içmeyi sürdürenlerde orbital radyoterapiye yanıt daha düşük olmaktadır (51).

## **Glokom**

Glokom bazı görme alanı değişiklikleri ile birlikte seyreden ve her zaman değil ama çoğunlukla intraoküler basınç yüksekliğinin görüldüğü bir optik nöropatidir. Bu hastalıkta intraoküler basınç yüksekliği en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkıyorsa da, gerek hastalığın oluşumunda gerekse hastalığın ilerlemesinde bir takım sistemik risk faktörlerinin rol oynadığı bilinmektedir. Glokom için diğer tanımlanmış risk faktörleri ileri yaş, aile öyküsü ve etnik kökendir (53,54). Bu risk faktörleri arasında diyabet ve hipertansiyon da kolaylaştırıcı etkenler olarak sayılmaktadır.

Glokom ve tütün kullanımı ilişkisi, göz hastalıkları arasında olması en muhtemel fakat henüz tam olarak kanıtlanamamış, gösterilememiş bir ilişkidir. Bunun nedeni hastalığın kendi doğasından kaynaklanıyor olabilir, çünkü glokom multifaktöriyel bir hastalıktır ve etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tütün kullanımı ile ilişkili olabilecek sistemik faktörlerin devreye girmesi, glokom ile sigara içilmesi arasında muhtemel bir ilişkiyi düşündürmektedir fakat yapılan araştırmalar bu düşüncüyü desteklememiştir.

Glokom gelişimi açısından önemli risk faktörlerinden göz içi basıncı ile sigara kullanımı ilişkisini araştıran geniş serili bir çalışmada göz içi basıncı yüksekliği ile tütün kullanımı arasında orta seviyede doğrudan bir ilişki kurulmuştur (55). Bu çalışmada halen sigara kullananlarda göz içi basıncı (16.34 mmHg), kullanmayanlara göre (16.04mmHg) hafifçe yüksek bulunmuştur. Bu ilişki göz içi basıncına etki edebilecek diğer faktörlerin düzeltilmesi yapıldıktan sonra da pozitifliğini korumaya devam etmiştir. Fakat daha önce yapılan pek çok epidemiyolojik ve olgu kontrollü araştırmalarda böyle bir ilişkinin gösterilememiş olması akıllarda soru işaretlerinin oluşmasına yol açmaktadır (56,57). Araştırmacıların da yayınlarında belirttiği gibi belki de bu sonuç, sigara içiminden sonra oluşan geçici bir göz içi basıncı yükselmesi ile ilişkili olabilir ki bu daha önce yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir (58).

2008 yılında yayınlanan, Edwards ve arkadaşlarının bugüne kadar bu konuda yayınlanmış 11 araştırmanın sonuçlarının toplu olarak değerlendirildiği çalışmalarında; primer açık açılı glokom ile tütün kullanımı arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair çok az ipucu elde edilmiştir (59). Sigara içilmesiyle glokom ilişkisi konusunda pek çok mekanizmadan söz edilmiştir. Bunlardan biri tütün kullanımı ile birlikte episkleral venlerde vazokonstriksiyon ve venöz basıncın yükselmesi, buna bağlı olarak aköz dışı akımın kısıtlanmasına bağlı olarak göz içi basıncın yükselmesidir (60). Bir diğeri ise optik sinire giden kan akımının azalmasıdır (61). Neden ne olursa olsun görünen odur ki etki olası, fakat belirgin değildir.

### **Göz Yaşı ile İlgili Etkiler**

Toplumda çok yaygın olarak görülen ve göz polikliniklerine başvurularda en önde gelen yakınmalardan biri olan göz yaşı ile ilgili hastalıklar tütün kullanımı ile bağlantılı olabilmekte veya sigara dumanı ile etkileşimle yakınmalar daha da artmaktadır.

Kronik sigara kullananlarda göz yaşı film tabakası kırılma zamanı kısalmakta ve göz yaşı lizozim konsantrasyonu azalmaktadır. Buna karşılık Schirmer I-test değerleri ve skuamöz metaplazi skorları uzamakta, göz irritasyon indeksleri artmaktadır (62). Bütün bu bulgular sigara kullanımının oküler yüzey ve göz yaşı özellikleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ve bunun da oküler yüzey savunma mekanizmalarını bozduğunu göstermektedir.

Kronik sigara kullananların göz yaşının elektroforetik incelemeleri bunlarda göz yaşının protein tabakasında belirgin değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (63). Normalde kuru göz hastalığında göz yaşı proteinlerinde belirgin değişiklikler olmazken hastalığın ilerlemesi ile birlikte ve sigara içilmesinin süresi uzadıkça protein noktalarının miktarında bir artış olmaktadır ve bu durum kuru gözün tütün kullanımı ile tetiklendiği yönünde yorumlanabilir. Bu noktaların artışı sigara du-

manın doğrudan toksik etkisi ile açıklanabilir; buna göre göz yaşında bulunan normal proteinler duman tarafından oksidatif hasara uğramaktadır. Gerek göz yaşı içerisindeki proteinlerdeki, gerekse çevre dokularda oluşan oksidatif hasar kuru göz sendromuna yol açmaktadır.

Bu arada tütün kullanımı oküler yüzeyin lipid tabakasında da hasara yol açmaktadır (64). Sigara dumanı göz yaşının lipid tabakasını lipid peroksidasyonu ile hasarlamakta ve göz yaşının stabilitesini bozmaktadır. Bu durum da kuru göz sendromunun oluşmasına veya var olanın ise daha belirgin hale gelmesine yol açmaktadır.

Göz yaşı film tabakası, oküler yüzeyin homeostazı için son derece önemlidir. Bu tabakanın bozulması kuru göz sendromu yanı sıra diğer yüzey problemlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Fakat bu bağlantıların kurulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Diğerleri**

Aileleri sigara içen çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı kırma kusurları tespit edilmektedir (65). Aileleri sigara içen çocukların daha çok hipermetrop oldukları ve bunlarda myopi prevalansının düşük olduğu, bu durumun tütün kullanımının evin içinde veya dışında olmasından etkilenmediği gösterilmiştir. Hamilelik sırasında sigara kullanımının myopi prevalansını azalttığı ve hipermetropiye kayışı artırdığı tespit edilirken yine buna bağlı olarak bu çocuklarda şaşılık olasılığı artmaktadır.

Sigara dumanı ve filtrenin endotoksin içerdiği gözönünde bulundurulursa tütün kullanımının üveit ile ilişkili olabileceği, üveit gelişimine yol açabileceği veya mevcut tabloyu ağırlaştırabileceği düşünülebilir. Fakat bu konuda yapılmış çok az çalışma vardır. Bunlardan birinde orta üveitli hastalarda görülen kistoid maküla ödemi ile tütün kullanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır (66). Kistoid maküla ödemi orta üveitli hastalarda sık görülen ve önemli ölçüde görme kaybına yol açabilen bir komplikasyondur. Orta üveitli 208 hasta topluluğu içinde yapılan çalışmada sonuca etki edebilecek diğer etkenlerin (yaş, hastalık süresi, epiretinal membran varlığı, vs) düzeltmeleri yapıldıktan sonra bile sigara içen hastalarda hiç içmemiş olanlara göre kistoid maküla ödemi görülme riskinin 4 kat arttığı gösterilmiştir.

### **KAYNAKLAR**

1. Lois N, Abdalkader E, Garden C, Ayres JG. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1304-10.
2. S Schick, S Glantz. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control* 2005; 14:396-404.
3. Şengün A. Patogenez. İn: Akbatur HH. Şengün A eds. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu. Baskı: Protoplast 1998; pp:9-25.

4. Chow CK, Thacker RR, Changchit C, et al. Lower levels of vitamin C and carotenes in plasma of cigarette smokers. *J Am Coll Nutr* 1986; 5:305-12.
5. Age-Related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and visual loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1417-36.
6. Bettman JW, Fellows V, Chao P. The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation. *Arch Ophthalmol* 1958; 59:481-8.
7. Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res* 1996; 36:3003-9.
8. Hammond BR Jr, Caruso-Avery M. Macular pigment optical density in a Southwestern sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1492-7.
9. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006; 78:852-64.
10. Ogston D, Bennett NB, Ogston CM. The influence of cigarette smoking on the plasma fibrinogen concentration. *Atherosclerosis* 1970; 11:349-52.
11. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784-8.
12. Friedman E, Krupsky S, Lane AM, et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 102:640-6.
13. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31:291-306.
14. Sastry BV, Hemontolor ME. Influence of nicotine and cotinine on retinal A2 and its significance to macular function. *Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14:447-58.
15. Mooijaart SP, Koeijvoets KM, Sijbrands EJ, et al. Complement factor H polymorphism Y402H associates with inflammation, visual acuity, and cardiovascular mortality in the elderly population at large. *Exp Gerontol* 2007; 42:1116-22.
16. Erie JC, Butz JA, Good JA, et al. Heavy metal concentrations in human eyes. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 888-93.
17. Wills NK, Sadagopa VM, Chang RJ, et al. Cadmium accumulation in the human retina: Effects of age, gender, and cellular toxicity *Experimental Eye Research* 2008; 86:41-51.
18. Fujihara M, Nagai N, Sussan TE, et al. Chronic Cigarette Smoke Causes Oxidative Damage and Apoptosis to Retinal Pigmented Epithelial Cells in Mice. *PLOS ONE* 2008; 3: e3119. doi:10.1371/journal.pone.0003119
19. Zhu BQ, Heeschen C, Sievers RE, et al. Second hand smoke stimulates tumor angiogenesis and growth. *Cancer Cell* 2003; 4:191-6.
20. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, et al. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:311-7.
21. Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, et al. Smoking and the Long Term Incidence of Age-related Macular Degeneration The Blue Mountains Eye Study *Arch Ophthalmol* 2007; 125:1089-95.

22. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BEK. Further Observations on the Association Between Smoking and the Long-term Incidence and Progression of Age-related Macular Degeneration. *The Beaver Dam Eye Study Arch Ophthalmol* 2008; 126:115-21.
23. Paetkau ME, Boyd TA, Grace M, et al. Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol* 1978; 13:67-71.
24. Christen W, Liynn R, Manson J, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996; 276:1147-51.
25. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette Smoking, Fish Consumption, Omega-3Acid Intake, and Associations With Age-Related Macular Degeneration *Arch Ophthalmol* 2006; 124:995-1001.
26. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:75-80.
27. Cackett P, Wong TY, Aung T, et al. Smoking, Cardiovascular Risk Factors, and Age-related Macular Degeneration in Asians: The Singapore Malay Eye Study *Am J Ophthalmol* 2008; 146:960-7.
28. Cong R, Zhou B, Sun Q, et al. Risk of Age-related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Epidemiol* 2008; 18: 647-56.
29. Cekic O. Effect of cigarette smoking on copper, lead, and cadmium accumulation in human lens. *J Ophthalmol* 1998; 82:186-8.
30. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Selvaraj T, et al. Smoking of beedies and cataract: Cadmium and vitamin C in the lens and blood. *J Ophthalmol* 1995; 79:202-6.
31. Shalini VK, Luthra M, Srinivas L, et al. Oxidative damage to the eye lens by cigarette smoke and fuel smoke condensates. *Indian J Biochem* 1994; 31:261-6.
32. Ottonello S, Foroni C, Carta A, et al. Stress and age-related cataract. *Ophthalmologica* 2000; 214:78-85.
33. Avunduk AM, Yardimci S, Avunduk MC, et al. Cataractous changes in rat lens following cigarette smoke exposure is prevented by parenteral deferoxamine therapy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1368-72.
34. Raju P, George R, Ramesh S, et al. Influence of tobacco use on cataract development. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1374-7.
35. Tan JSL, Wang JJ, Younan C, et al. Smoking and the Long-Term Incidence of Cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiology* 2008; 15:155-61.
36. Cumming RG, Mitchell P. Alcohol, smoking, and cataracts: The Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1296-303.
37. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1113-8.
38. Klein BE, Klein R, Lee KE, Meuer SM. Socioeconomic and lifestyle and the 10-year incidence of age-related cataracts. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:506-12.
39. Hiller R, Sperduto RD, Podger MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of development on lens opacities. The Framingham Studies. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1113-8.
40. Cumming RG, Mitchell P. Alcohol, smoking, and cataracts: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1296-303.



41. Burch HB, Bahn RS. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 1997; 65:311-6.
42. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24:802-35.
43. Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *BMJ* 2004; 329:385-90.
44. Mi, M, Ding Y. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17:331-6.
45. Prummel MF, van Pareren Y, Bakker O, Wiersinga WM. Antiheat shock protein (hsp) 72 antibodies are present in patients with Graves' disease (GD) and in smoking control subjects. *Clin Exp Immunol* 1997; 110:292-5.
46. Volpe R. The role of immune dysregulation in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. In: Drexhage HA, Wiersinga WM, editors. *The thyroid and autoimmunity*. Princeton [NJ]: Excerpta Medica; 1986:283-93.
47. Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *Br Med J* 1987; 295:634-5.
48. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269:479-82.
49. Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994; 4:327-31.
50. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12:733-7.
51. Hofbauer LC, Muhlberg T, Konig A, et al. Soluble interleukin-1 receptor antagonist serum levels in smokers and nonsmokers with Graves' ophthalmopathy undergoing orbital radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2244-7.
52. HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *J Ophthalmol* 2006; 90:262-7.
53. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *J Epidemiol* 1983; 18:166-91.
54. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1819-26.
55. Lee AJ, Rochtchina E, Stat M, et al. Does Smoking Affect Intraocular Pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2003; 12:209-12.
56. Klein BE, Klein R, Ritter LL. Relationship of drinking alcohol and to prevalence of open-angle glaucoma. *The Beaver Dam Study* 1993; 100: 1609-13.
57. Stewart WC, Crinkley CM, Murrell HP. Cigarette-smoking in normal, ocular hypertensive, and chronic open-angle glaucoma. *J Ophthalmol* 1994; 117:267-8.
58. Mehra KS, Roy PN, Khare BB. Tobacco smoking and glaucoma. *Ophthalmol* 1976; 8:462-4.
59. Edwards R, Thornton J, Ajit R, et al. Cigarette Smoking and Primary Open Angle Glaucoma: Systematic Review. *J Glaucoma* 2008; 17:558-66.
60. Mehra KS, Roy PN, Khare BB. Tobacco smoking and glaucoma. *Ann Ophth* 1976; 8:462-4.

61. Rojanopongpun P, Drance SM. The effects of nicotine on the blood flow of the ophthalmic artery and the finger circulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231:371-4.
62. Satici A, Bitiren M, Ozardali I, et al. Effects of chronic smoking on ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. *Ophthalmol Scand* 2003; 81:583-7.
63. Grus FH, Sabuncuo P, Augustin A, Pfeiffer N. The effect of smoking on tear proteins. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:889-92.
64. Altınors DD, Akca S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1016-21.
65. Stone RA, Wilson LB, Ying GS, et al. Associations between childhood refraction and parental smoking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4277-87.
66. Thorne E, Daniel E, Jabs DA, et al. As a Risk Factor for Cystoid Macular Edema Complicating Intermediate Uveitis. *J Ophthalmol* 2008; 145:841-6.

# CİLT VE TÛTÛN

Simin ADA

TÛtÛnÛn sebep olduğu hastalıklar yÛzÛnden tÛm dÛnyada her yıl 4.8 milyon kiři òlmektedir (1). GÛnÛmÛzde tÛtÛnÛn en yaygın tÛketim biçimi sigaradır. TÛtÛnÛn yanmasıyla ortaya çıkan sigara dumanındaki kimyasal bileşenler, sigaranın çeşitli doku ve organlardaki toksik ve karsinogenetik etkilerinden sorumludur. Sigara, pek çok iç organ hastalığının gelişiminde direkt veya indirekt olarak rol oynamaktadır. Kronik akciğer hastalıkları, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserlerinin sigarayla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Cilt, hem çevresel tÛtÛne direkt maruz kalması, hem de inhale edilen tÛtÛnÛn kana geçişi sonucunda ortaya çıkan toksik maddeler nedeniyle sigaradan kaçınılmaz olarak zarar gören bir organdır. Bununla birlikte, sigaranın ciltteki etkileri, iç organlara oranla daha az bilinmektedir. İnsan ömrÛnÛn uzadığı ve dış görünÛmÛn öneminin giderek arttığı gÛnÛmÛzde, sigaranın iç organlardaki ölümcül zararları yanı sıra cilt sağlığı ve güzelliği üzerine olumsuz etkilerinin de bilinmesi ve vurgulanması, sigara bırakma kampanyalarının başarısını artıracaktır. Bu yazıda, güncel literatÛr bilgileri ešliđinde, sigarayla ilişkili olduğu gösterilen cilt hastalıkları gözden geçirilerek, sigaranın ciltteki zararlı etkileri derlenmiştir.

## **SİGARANIN KOZMETİK ETKİLERİ**

Uzun süre ve aşırı miktarda sigara içenlerde bazı karakteristik cilt ve mukoza bulguları görÛlmektedir (Tablo 1).

### **Erken cilt yaşlanması**

Cilt yaşlanması, genetik yapı ve çevresel faktörler ile belirlenen karmaşık bir süreçtir. Yaşlanma sürecinde oluşan deri değişikliklerinden, yaşa bağlı gelişen kro-

<b>Tablo 1. Sigara tiryakilerinde görülen karakteristik cilt ve oral mukoza bulguları</b>	
<b>Bulgu</b>	<b>Klinik görünüm</b>
Sigara tiryakisi el parmağı ve tırnağı	El parmağı ve tırnak plağında sarı diskolorasyon
Harlequin tırnak	Sigaranın aniden bırakılmasıyla, tırnakların distalindeki sarımsı pigmente kısım ile proksimalindeki yeni oluşan pembe alan arasında izlenen demarkasyon hattı
<i>Favre-Racouchot</i> sendromu	Periorbital bölgede yerleşmiş geniş, açık-kapalı komedonlar, nodüller ve derin kırışıklıklar
Sigara tiryakisi yüzü (2)	1) Üst ve alt dudaklar ve göz kenarlarından radyal uzanan çizgi ve kırışıklıklar, yanaklarda derin çizgiler veya yanaklar ve alt çenede ince çizgiler 2) Alttaki kemik yapının belirginleştiği çökük yüz görünümü 3) Ciltte incelmeye ve grimsi görünüm 4) Hafif turuncu-mor- kırmızı cilt rengi
Sigara tiryakisi melanozu	Jinjivalarda gri-kahverengi pigmentasyon
Sigara tiryakisi bıyığı	Beyaz renkli bıyıklarda, sarı-kahverengi renk değişikliği
Sigara tiryakisi damağı (Nikotin stomatiti)	Sert damakta beyaz-gri renk değişikliği ve kırmızı ufak papüller
Sigara tiryakisi dili	Dilin 2/3 ön kısmında hemisferik bir çöküntü ve lökoplaki

nolojik yaşlanma ve başlıca güneş hasarı (fotoyaşlanma) olmak üzere çevresel faktörler sorumludur. Cilt yaşlanmasının en önemlisi belirtisi çizgi ve kırışıklıklardır.

Sigaranın yüz kırışıklıklarıyla ilişkisi ilk olarak 150 yıl önce fark edilmiştir (3). Yakın geçmişte, sigara tiryakilerinde karakteristik yüz görünümü tanımlanarak sigaranın erken yaşta oluşan cilt yaşlanmasıyla ilişkisi vurgulanmıştır (Tablo 1) (2,4). Pek çok epidemiyolojik çalışmada da, sigaranın cilt yaşlanması açısından yaş, cinsiyet, güneş maruziyetinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu destekleyen bulgular elde edilmiştir (5-7). Bu risk içilen sigara miktarıyla ve aşırı güneş maruziyetiyle orantılı olarak artmaktadır (5,7). Kadınlar sigaranın bu etkisine daha yatkındır (6,8).

Sigaranın cildi yaşlandırıcı etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır.

1. Direkt toksik etki: Sigara dumanının toksik etkisiyle cilt neminin azalması kırışıklık oluşumunu kolaylaştırır (9).
2. Mekanik faktörler: Sigara içerken yapılan yüz hareketlerine bağlı olarak özellikle ağız çevresi ve kazayağı bölgesinde kırışıklıklar gelişir (9).

3. Sigara içenlerin güneş görmeyen vücut bölgelerindeki ciltlerinde fotoyaşlanmadakine benzer şekilde elastin dejenerasyonu izlenir (10,11). Konnektif doku yıkımını sağlayan matriks metalloproteinaz enziminin sigaraya bağlı olarak artışı, elastin dejenerasyonunda önemli rol oynar (12).
4. Kutanöz kan akımı ve oksijenlenmenin azalması: Nikotinin direkt etkisi veya sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon gelişir. Kutanöz kan akımının azalması dermal iskemiye yol açar. Dermal iskemiyle birlikte, sağlıklı ve genç bir cilt için gerekli olan kollajenin sentezi bozulur (13,14). Ayrıca sigara nedeniyle kan viskozite artışı dermal iskemiye katkıda bulunur (15).
5. Oksidatif hasar: Tütün bileşenleri, serbest radikalleri ortaya çıkararak oksidatif hasara neden olmaktadır (16). Sigara içenlerde retinol,  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten gibi antioksidanların kan seviyelerinin azalması, oksidatif hasarı daha da artırıp yaşlanma sürecini hızlandırır (17).
6. Anti-östrojenik etki: Sigaranın kısırlık, erken menopoz, adet düzensizlikleri gibi anti-östrojenik etkileri bilinmektedir (18). Östrojen ciltte önemli fizyolojik etkileri olan bir hormondur. Menapozda hızlanan cilt yaşlanması esas olarak östrojenin azalmasına bağlıdır (19).
7. Genetik faktörler: Aşırı miktarda sigara tüketenlerin sadece bir kısmında karakteristik "sigara tiryakisi yüzü" (Tablo 1) görünümünün izlenmesi, genetik faktörlerin rolünü düşündürmektedir (5).

### **Cerrahi sonrası yara iyileşmesinde bozulma**

Sigaranın cerrahi sonrası yara iyileşmesinde bozulmaya neden olduğu ilk olarak 1977 yılında öne sürülmüş ve çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir (20-23). İlerleyen yıllarda yapılan pek çok klinik çalışmada, rekonstrüktif cerrahi işlem yapılan sigara tiryakilerinde skar oluşumu, sütür yetmezliği, flep nekrozu gibi yara komplikasyonlarının gelişme riskinin arttığı görülmüş ve sigaranın yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi kanıtlanmıştır (24-27). İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak bu risk artmaktadır (26).

Sigara içenlerde cerrahi sonrası sık görülen yara yeri komplikasyonlarının en önemli nedeni, sigara dumanındaki nikotinin vazokonstriktif etkisiyle kutanöz oksijenlenmenin azalmasıdır (14,15). Sigara, sempatik sinir sistemini aktive ederek de vazokonstriksiyona neden olmaktadır (28). Tek bir sigara bile içilmesi, 90 dakika kadar süren kutanöz vazokonstriksiyona neden olmaktadır (29,30). Sigaraya bağlı olarak kanda viskozite artışı doku iskemisini daha da artırır (15). Kutanöz kan akımının azalmasıyla yara enfeksiyonları sık gelişir (31). Nikotine maruz bırakılan dermal fibroblastlar, proliferasyon ve migrasyon kabiliyetlerini yitirip yara dudaklarında birikerek, fibrozis ve anormal skar oluşumuna yol açar (32). Öte yandan, sigaranın immünoşüpresif etkileri de bozulmuş yara iyileşmesine katkıda bulunur (33).

Herhangi bir cerrahi işlem uygulanacak olan hastalara preoperatif olarak en az 4 hafta önce sigaranın bırakılması, postoperatif dönemde ise en az 5 gün ile 4 haftalık süre boyunca içilmemesi önerilmelidir (34).

## **SİGARANIN ÇEŞİTLİ CİLT HASTALIKLARININ OLUŞUMU VE SEYRİNE ETKİSİ**

### **Psöriyazis**

Sık rastlanan, kronik inflamatuvar bir cilt hastalığı olan psöriyazisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde enfeksiyonlar, alkol, obezite ve stres gibi çevresel faktörlerin yanı sıra sigaranın da rolü olabileceği düşünülmektedir. Bir çok epidemiyolojik çalışmada sigarayla psöriyazis arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (34,35-39). Sigara içen kadınlarda psöriyazisle daha kuvvetli bir ilişki bildirilmektedir. Sigaranın özellikle püstüler formdaki psöriyazisle ilişkili olduğu da belirtilmektedir (38).

Sigara ile psöriyazis arasındaki olası ilişkinin patogenetik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İn vitro bir çalışmada, sigara içen psöriyazisli hastaların nötrofillerinin kemotaksinlere verdiği yanıtta artış görülerek, sigara dumanının psöriyaziste önemli patogenetik rolü olan bu hücreleri etkileyip, hastalığın seyrini değiştirdiği öne sürülmüştür (34,40). Sigarayla keratinositlerdeki nikotinik kolinerjik reseptörler uyarılarak, psöriyatik plakların oluşumuna yol açan keratinosit adezyonu ve epidermal migrasyonu artabilir (41). Ayrıca, nikotin doğal ve kazanılmış immün yanıtı etkilemektedir (42).

### **Palmoplantar püstülozis**

Palmoplantar püstülozis, avuç içleri ve ayak tabanlarında vezikülopüstüler lezyonlar ve skuamasyonla karakterize bir cilt hastalığıdır. Bu hastalığın püstüler psöriyazisin bir alt tipi olduğuna inanılmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada, palmoplantar püstülozisli bireylerin, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda sigara tiryakisi oldukları belirlenmiştir (43). Patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen palmoplantar püstülozis gelişiminde, psöriyazise benzer şekilde, nötrofiller önemli rol alır. Sigara nötrofillerin sayısını artırıp, fonksiyonel değişimlerine neden olmaktadır (40,44). Palmoplantar püstülozisli hastaların serumlarında nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı antikörlerin saptanması, bu hastalığın sigara dumanıyla tetiklenen otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (45).

### **Akne**

Akne sık rastlanan bir cilt hastalığıdır. Sigara ile akne arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda sigara içenlerde aknenin daha az oranda izlenmesi, nikotinin anti-inflamatuvar ve vazokonstrüktif etkilerine bağlanmıştır (46,47). Öte yandan, diğer çalışmalarda sigara içenlerde akne sıklığının arttığı ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında da doğ-

rusal bir ilişki olduğu bildirilmektedir (48,49). Ayrıca, sigaranın özellikle non-inflamatuvar tipteki komedonal akne ile ilişkisi vurgulanmaktadır (50). Nikotinin keratinositlerdeki nikotinik kolinerjik reseptörleri uyararak hiperkeratinizasyonla birlikte komedon oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir.

### **Cilt kanserleri**

Sigara dumanında bulunan pek çok karsinojene bağlı olarak ve nikotinin immüno-supresif etkisiyle çeşitli kanserlerin gelişme riski artar. Dumana direkt olarak maruz kalan oral kavite, özofagus ve akciğer gibi iç organların kanserlerinin yanı sıra cilt kanserlerinin de artması beklenir. Bununla birlikte, sigaranın farklı tipteki cilt kanserleriyle ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

#### **a) Melanom**

Sigaranın melanom gelişimine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmalarda, melanomlu olguların sigara alışkanlığının normal toplumdaki farklı olmadığı görülmüştür. Ancak, sigara içen melanomlu olgularda metastaz riski artarak sağkalım süresi kısalmaktadır (51,52). Bu durum, sigaranın immüno-supresif etkileriyle açıklanmıştır. Öte yandan, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde daha az sıklıkta melanom geliştiği fark edilerek, sigaranın immüno-supresif etkisinin, melanositleri ultraviyole radyasyonun olumsuz etkilerinden koruduğu öne sürülmüştür (53).

#### **b) Skuamöz hücreli karsinom**

Sigaranın skuamöz hücreli karsinomların gelişiminde güneş maruziyeti gibi bir risk faktörü olduğunu destekleyen pek çok araştırma mevcuttur (54-56). Bu risk içilen sigara miktarı ve süresiyle orantılı olarak artmaktadır (55). Dudakta skuamöz hücreli karsinom gelişen olguların %80'inin sigara tiryakisi olduğu bildirilmektedir (56).

#### **c) Bazal hücreli karsinom**

Bazal hücreli karsinom en sık rastlanan cilt kanseridir. Bazal hücreli karsinom ile sigaranın ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir (55,57-59). Bazı araştırmalarda sadece kadınlarda sigara ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (58,59). Sigara içenlerde bazal hücreli karsinomun sklerozan tipinin daha sık izlendiği bildirilmiştir (60).

## **DİĞER CİLT HASTALIKLARI**

### **Hidraadenitis süpürativa**

Hidraadenitis süpürativa, koltuk altı, kasık, anogenital bölge gibi terminal kıl folikülü ve apokrin ter bezlerinin bulunduğu alanlarda komedonlar, tekrarlayıcı ağrılı nodüller, abseler, sinüsler ve skarlar ile karakterize, nadir görülen, kronik süpürativa

tif bir cilt hastalığıdır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Öncele-ri apokrin ter bezlerinin bir hastalığı olarak kabul edilirken, son yıllarda kıl folikül epitelini ilgilendiren akne benzeri bir hastalık olduğu öne sürülmektedir (61). İlginç olarak, hidraadenitis süpürativalı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda sigara tiryakiliğine rastlanarak hastalığın gelişiminde veya alevlenmesinde sigaranın rolü olabileceği öne sürülmüştür (62). Hidraadenitis süpürativalı hastalarda epidermal foliküler üniteye nikotinic asetilkolin reseptörlerinin artmış ekspresyonu, nikotinle olası bir ilişkiyi düşündürmektedir (61). Sigara nedeniyle nötrofil sayı ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler ve apokrin aktivitedeki bozukluklar da hastalığın gelişiminde rol alabilir (63).

### **Kontakt dermatit**

Sigaranın kontakt dermatit gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (64,65). Ayrıca, sigara fabrikalarında çalışanlarda tütüne bağlı kontakt dermatit gelişebilir. Sigara içenlerin üst dudaklarında filtrumun kenarına yerleşmiş iki paralel kahverengi bant ve yüzde kahverengi renk değişikliğiyle karakterize bir kontakt dermatit tablosu izlenebilir (34). Kokulu sigaralarda bulunan parfümler de allerjik kontakt dermatite yol açabilir.

### **Lupus eritematozus**

Sistemik lupus eritematozus ile sigara ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların metaanalizinde anlamlı bir risk artışı olduğu belirtilmektedir (66). Ayrıca, sigaranın antimalaryal tedavi etkinliğini azalttığı öne sürülmüştür (67). Sigara içenlerde disko- id lupus eritematozus gelişme riski de belirgin olarak artmaktadır (68).

Sonuç olarak; sigara, sadece ciddi iç organ hastalıklarına neden olmakla kalmayıp, ciltte de pek çok zararlı etkiye yol açmaktadır. Erken cilt yaşlanması ve cerrahi sonrası yara iyileşmesinde bozukluk bu etkiler arasında en iyi bilinenleridir. Öte yandan, son yıllarda yapılan pek çok araştırmada sigaranın çeşitli inflamatuvar cilt hastalıklarının gelişimi ve seyrini de olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Sigaranın cilt üzerindeki etkileri, iç organlardaki kadar hayatı tehdit edici özellikte olmasa da, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Sigaranın cilt sağlığı ve güzelliği üzerine zararları vurgulanarak, dış görünümüne önem veren sigara tiryakilerinin sigarayı bırakmaları için motivasyonları artırılmalıdır.

### **KAYNAKLAR**

1. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
2. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *Br Med J (Clin Res Ed)*; 291:1760-2.
3. Solly S. Clinical lectures on paralysis. *Lancet* 1856; 2: 641-3.
4. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann Intern Med* 1971; 75:873-80.



5. Kadunce DP, Burr R, Gress R, et al. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med* 1991; 114:840-4.
6. Ernster VL, Grady D, Miike R, et al. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health* 1995; 85:78-82.
7. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17:178-83.
8. Chung JH, Lee SH, Youn CS, et al. Cutaneous photodamage in Koreans: influence of sex, sun exposure, smoking, and skin color. *Arch Dermatol* 2001; 137:1043-51.
9. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci* 2007; 48:169-75.
10. Boyd AS, Stasko T, King LE Jr, et al. Cigarette smoking-associated elastotic changes in the skin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:23-6.
11. Francès C, Boisnic S, Hartmann DJ, et al. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol* 1991; 125:43-7.
12. Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:188-94.
13. Francès C. Smoker's wrinkles: epidemiological and pathogenic considerations. *Clin Dermatol* 1998; 16:565-70.
14. Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:717-32.
15. Leow YH, Maibach HI. Cigarette smoking, cutaneous vasculature, and tissue oxygen. *Clin Dermatol* 1998; 16:579-84.
16. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Smoking and the skin, radically speaking. *Clin Dermatol* 1998; 16:633-9.
17. Peng YM, Peng YS, Lin Y, et al. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. *Nutr Cancer* 1995; 23: 233-46.
18. Schmeiser-Rieder A, Schoberberger R, Kunze M. Women and smoking. *Wien Med Wochenschr* 1995; 145:73-6.
19. Brincat MP. Oestrogens and the skin. *J Cosmet Dermatol* 2004; 3:41-9.
20. Mosley LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand* 1977; 9:97-101.
21. Lawrence WT, Murphy RC, Robson MC, et al. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984; 37:216-9.
22. Craig S, Rees TD. The effects of smoking on experimental skin flaps in hamsters. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75:842-6.
23. Nolan J, Jenkins RA, Kurihara K, et al. The acute effects of cigarette smoke exposure on experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 544-9.
24. Riefkohl R, Wolfe JA, Cox EB, et al. Association between cutaneous occlusive vascular disease, cigarette smoking, and skin slough after rhytidectomy. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77:592-5.
25. Dardour JC, Pugash E, Aziza R. The one-stage preauricular flap for male pattern baldness: long-term results and risk factors. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81:907-12.

26. Goldminz D, Bennet RG. Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis. *Arch Dermatol* 1991; 127:1012-5.
27. Kinsella JB, Rassekh CH, Wassmuth ZD, et al. Smoking increases facial skin flap complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:139-42.
28. Kirpekar SM, Garcia AG, Prat JC. Action of nicotine on sympathetic nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213:133-8.
29. Benowitz NL, Jacob P, Jones RT, et al. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:368-72.
30. Gershon-Cohen J, Borden AGB, Hermel MB. Thermography of extremities after smoking. *Br J Radiol* 1969; 42:189-91.
31. Sørensen LT, Hørby J, Friis E, et al. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:815-20.
32. Wong LS, Green HM, Feugate JE, et al. Effects of "second-hand" smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodeling. *BMC Cell Biol* 2004; 5:13.
33. Moszczyński P, Zabiński Z, Moszczyński P Jr, et al. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett* 2001; 118:121-7.
34. [Smoking and the skin] Just-Sarobé M. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:173-84.
35. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, et al. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Br J Dermatol* 1992; 127:18-21.
36. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127:212-7.
37. Poikolaninen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994; 130:473-7.
38. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135:1479-84.
39. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:1580-4.
40. Sonnex TS, Carrington P, Norris P, Greaves MW. Polymorphonuclear leukocyte random migration and chemotaxis in psoriatic and healthy adult smokers and non-smokers. *Br J Dermatol* 1988; 119:653-9.
41. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, et al. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol* 1996; 107:412-8.
42. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:372-7.
43. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 1998; 138:390-8.
44. Yeung MC, Buncio AD. Leukocyte count, smoking, and lung function. *Am J Med* 1984; 76:31-7.
45. Hagforsen E, Awder M, Lefvert AK, et al. Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol* 2002; 82:341-6.
46. Mills CM, Peters TJ, Finlay AY. Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol* 1993; 18:100-1.

47. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:326-33.
48. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145:100-4.
49. Chuh AA, Zawar V, Wong WC, Lee A. The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: a retrospective case-control study in primary care settings. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:597-9.
50. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, et al. 'Smoker's acne': a new clinical entity? *Br J Dermatol* 2007; 157:1070-1.
51. Shaw HM, Milton GW, McCarthy WH, et al. Effect of smoking on the recurrence of malignant melanoma. *Med J Aust* 1979; 1:208-9.
52. Shaw HM, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *Int J Cancer* 1981; 28:153-6.
53. Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, et al. The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. *Br J Dermatol* 2007; 156:99-105.
54. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985; 55:907-11.
55. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al; Leiden Skin Cancer Study. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:231-8.
56. Molnár L, Rónay P, Tapolcsányi L. Carcinoma of the lip. Analysis of the material of 25 years. *Oncology* 1974; 29:101-21.
57. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, et al. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:1540-3.
58. Milán T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2003; 149:115-23.
59. Wojno TH. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999; 15:390-2.
60. Erbagci Z, Erkiliç S. Can smoking and/or occupational UV exposure have any role in the development of the morpheaform basal cell carcinoma? A critical role for peritumoral mast cells. *Int J Dermatol* 2002; 41:275-8.
61. Sellheyer K, Krahl D. What causes acne inversa (or hidradenitis suppurativa)?--the debate continues. *J Cutan Pathol* 2008; 35:701-3.
62. König A, Lehmann C, Rempel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999; 198:261-4.
63. Bassukas ID, Hundeiker M. Acne inversa (pyoderimia fistulans sinifica) and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:1029.
64. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007; 56:10-5.
65. Montn emery P, Nihl en U, L ofdahl CG, et al. Prevalence of hand eczema in an adult Swedish population and the relationship to risk occupation and smoking. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:429-32.

66. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:849-57.
67. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:983-7.
68. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology* 2005; 211:118-22.

# İMMÜN SİSTEM VE TÛTÛN

Atilla UYSAL

İmmün (bağışıklık) sistem, vücudu dışarıdan gelen biyolojik etkilere karşı koruyan, özelleşmiş hücrelerden ve organlardan oluşmuş bir sistemdir. Normal şartlar altında; bağışıklık sistemi vücudu bakterilere ve viral enfeksiyonlara karşı korur, kanser hücrelerini ve yabancı maddeleri yok eder. Eğer bağışıklık sistemi zayıflarsa, vücudu koruma yeteneği de zayıflar. İmmün sistem aynı zamanda tümör hücrelerini de gözetim altında tutar ve kanser gelişimine engel olur.

Bağışıklık sistemi genelde iki bölüme ayrılır:

**1. Doğal immünite:** Kalıtsal öğeler içerir ve bunlar hemen "ilk savunma hattını" oluştururlar.

**2. Edinilmiş (adaptif) immünite:** Belirli patojenleri hedef alarak özel antikorlar ve T hücreleri üreterek özel bir bağışıklık geliştirebilir. Bu tür bir yanıtın gelişmesi günler alabilir ve organizmaya gelen ilk saldırıyı önlemede pek etkili değildir. Daha sonra aynı veya benzer patojenlerle enfeksiyonları önler veya gelişen enfeksiyonun iyileşmesine yardımcı olur.

İmmün sistemi; kemik iliği, dalak, karaciğer, kapsüllü ve kapsülsüz lenf düğümleri ile bu organlarda bulunan lenfositler, tek çekirdekli veya polimorf fagositer hücreler, bağ dokusu histiyositleri, seröz sıvı ve alveolar makrofajları, sinir sistemi mikrogliaları, Langerhans ve Kupffer hücreleri "Retiküloendotelyal Sistemi" (RES) oluşturmaktadır.

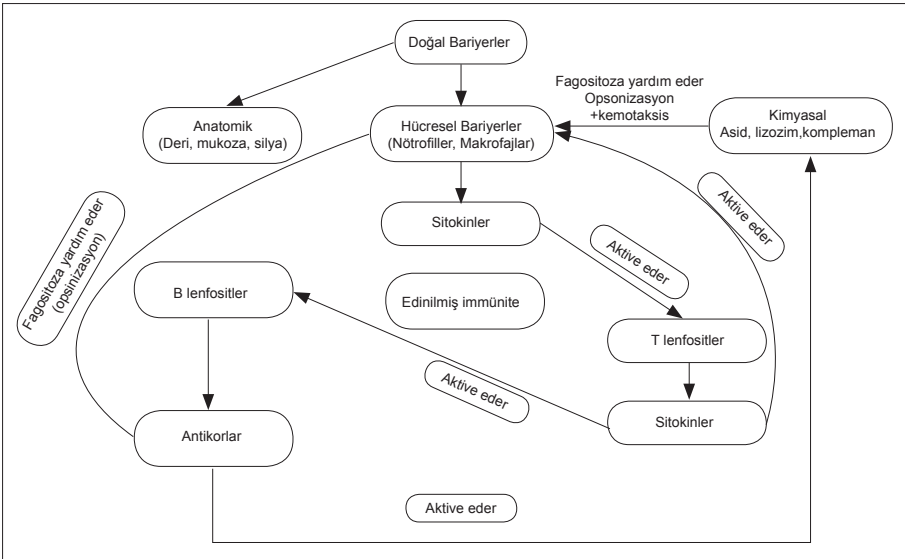
Doğal immünite, mikrobiyolojik saldırılara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Başlıca dört farklı savunma bariyeri vardır. Bunlar, anatomik - fiziksel bariyerler (deri ve mukozal membranlar), fizyolojik bariyerler (ısı artışı, pH, lizozim, komp-

leman ve bazı interferonlar), fagositik hücreler (monositler, nötrofiller, makrofajlar) ve inflamasyondur.

Doğal immüneyi oluşturan bariyerler aşıldığında edinilmiş immüneye devreye girer. Edinilmiş immüneyenin başlıca komponentleri; lenfositler (T ve B hücreleri), plazma hücreleri (B lenfositlerin farklılaşması sonucu oluşur) ve antijen sunan hücrelerdir (Antigen-Presenting Cells, APC) (Şekil 1).

Hücreyel yapıda görevli kan hücrelerinin gelişimi kemik iliğinde pluripotent kök hücrelerinden başlar. Pluripotent kök hücrelerinden belli bir serideki hücreleri oluşturmaya atanmış daha spesifik unipotent kök hücreler gelişir. Bu kök hücreler in vitro ve in vivo koloni oluşturma yeteneğine sahiptirler (colony forming unit; CFU). Hem monositlerin hem de granüositlerin ortak prekürsör (kaynak) hücreden türedikleri düşünülmektedir.

Siklinler, kofaktörleri olan siklin bağımlı kinazlar ile kombine olarak hücre proliferasyonunun ve CD34<sup>+</sup> hematopoetik kök hücrelerden eritroid, miyeloid ve megakaryosit serilerinin gelişimini regüle etmede önemli rol oynarlar. Böylece unipotent kök hücre (CFU-GM), çeşitli hücrelerden salınan glikoprotein yapısındaki granüosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granüosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ile T lenfositlerinden salınarak CSF gibi etki yapan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-7 gibi hematopoetik etkili çeşitli faktörlerin uyarısı ile bir dizi çoğalma ve farklılaşmaya uğrar (1-3).



Şekil 1. Doğal ve Edinilmiş immüneye arasındaki etkileşim

İmmün hücreler kemik iliğindeki kök hücreden farklılaşarak gelişirler. Kemik iliği kök hücrelerinin immünolojik olarak etkin hücre haline gelebilmesi için önce santral lenfoid organlarda olgunlaşması gerekir. Gelişimi tamamlanan, olgun T ve B lenfositler daha sonra periferik lenfoid organlara gidip yerleşerek antijenle karşılaşmayı bekler ve gerektiği zaman (antijenle karşılaşınca) bağışıklık yanıtı oluştururlar (1-3).

İmmün sistemin yapısı lenfoid organlar, hücreyel yapı, hümoral yapı olmak üzere 3 gruptan oluşur. Kemik iliği ve timus santral lenfoid organları; dalak, lenf düğümleri, tonsiller ve diğer lenfoid dokular da periferik lenfoid organları oluşturur.

İmmün sistemin hücreyel yapısını oluşturanlar; nötrofiller, monosit ve makrofajlardan oluşan fagositler, bazofiller ve mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, foliküler dendritik hücreler, T ve B lenfositler, NK hücreleri ve major histokompatibilite kompleksidir (1-3).

Hümoral immünitenin elemanları ise immünglobulinler, kompleman sistemi, sitokinler ve araşidonik asid türevleridir (1-3).

İmmün yanıtta rol alan hücreler; makrofajlar ve lenfositlerdir. Lenfositler B- lenfositler ve plazma hücresi olarak ayrışırken, T- lenfositler;  $T_H$  (T helper lenfositler)  $T_{CY/S}$  T sitotoksik (süpresör) lenfositler olarak ayrışır. Diğer hücreler ise Natural Killer (NK) (doğal öldürücü hücreler), nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri, trombositlerdir (3).

<b>Tablo 1. Bazı sitokinler ve <math>T_H1</math> ve <math>T_H2</math> lenfosit alt grupları arasındaki önemli farklar</b>		
<b>Sitokin profili</b>	<b>Th1</b>	<b>Th2</b>
IFN- $\gamma$	++	-
TNF- $\beta$	++	-
IL-2	++	-
IL-3	++	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-6	-	++
IL-10	-	++
IL-13	-	++
GM-CSF	++	+
Major fonksiyon	Geç tipte aşırı duyarlılık Makrofaj aktivasyonu Sitotoksosite Sınırlı B hücre yardımı Sınırlı B hücre inhibisyonu	B hücre yardımı Atopi, allerji

## Sitokinler

İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları hücre çevresindeki hücrelere (parakrin) veya salındıkları hücreler üzerine (otokrin) etkili sitokin denilen glikoprotein yapısındaki maddenin aracılığı ile olur. Bazı önemli sitokinler ve hücre kaynakları Tablo 1 ve 2 de belirtilmiştir (4).

<b>Tablo 2. Bazı önemli sitokinler ve hücre kaynakları</b>		
<b>Sitokin</b>	<b>Temel hücre kaynağı</b>	<b>Fonksiyonu</b>
IL-1	Makrofaj	T ve B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, proinflamatuvar aktivite
IL-2	T <sub>H</sub> 1	T ve B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu
IL-3	T <sub>H</sub> 2	Hematopoetik kök hücre proliferasyonu, differansiyasyonu
IL-4	T <sub>H</sub> 2	B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, IgE oluşumunu desteklemek
IL-5	T <sub>H</sub> 2	Eozinofil proliferasyonu, differansiyasyonu
IL-6	Makrofaj, fibroblast, T hücreler	B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, proinflamatuvar aktivite
IFN $\gamma$	T <sub>H</sub> 1	Viral çoğalmanın önlenmesi Makrofaj aktivasyonu
GM-CSF	T <sub>H</sub> 1-T <sub>H</sub> 2, epitel, fibroblast	IgE oluşumunu inhibe etmek Hematopoetik kök hücre proliferasyonu, differansiyasyonu Matür granülosit aktivasyonu

Sigaranın sağlık üzerine olumsuz etkilerinin çoğunun immün sistem üzerine olan etkileri nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Sigara içiminin çeşitli enfeksiyonlara yatkınlığı artırmasının hüморal ve hücreyel immün yanıtlardaki değişiklikler sonucu olduğu bildirilmektedir (1,5).

Sigaranın uzun süre kullanımı, doğal ve edinilmiş immün yanıtlarda immünolojik fonksiyonları birçok yönden etkilemektedir. Birçok hastalığın, sigaraya bağlı kronik inhalasyonun yan etkileri sonucu olduğu düşünülmektedir. İlk kez 1960'lı yıllarda tütün dumanının tetiklediği immün ve inflamatuvar değişiklikler tanımlanmıştır. Artık sigaranın immün sistem üzerinde olumsuz etkilerine değin birçok yayın mevcuttur. Sigaranın immün sistem üzerine kalitatif ve kantitatif etkileri, sigara içim süresine ve aynı zamanda bireyin cinsiyet ve etnik kökenine bağlıdır (5).

### **Sigaranın İmmün Sistem Üzerine Etkileri**

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyona zemin hazırlaması, sigaranın immün sistem üzerinde ciddi etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra başta akciğer kanseri olmak üzere diğer organ kanserlerinin, allerjik hastalıkların ve aterosklerozun gelişiminin sigaranın hücreyel ve hüморal immün sistem üzerinde yaptığı değişikliklerin etkisiyle oluştuğu da düşünülmektedir (4).

Langerhans hücreleri deri ve oral mukozada yoğunlukta olup hücreyel immünitede oldukça önemli hücrelerdir. Sigara içenlerde, oral kavite ve deride Langerhans hücrelerinde azalma saptanmıştır (1,6).

Lizozim, enfektif mikroorganizmalara verilecek nonspesifik immün cevapta önemli bir enzimdir. Fagositik hücrelerin yapımını, kompleman sisteminin ve



**Tablo 3. Sigaranın genel olarak immün sistem üzerine olan etkileri**

Azalma	Artış
CD4+ T hücre sayısı ve cevabı	CD8+ T hücre sayısı
Doğal öldürtücü hücre (NK) sayısı	IL-8 seviyesi
Alveolar makrofaj fonksiyonları	IL-16 seviyesi
Makrofajların IL-1 salınımı	LTB4 seviyesi
IgG ve IgA seviyesi	Nötrofil elastaz seviyesi
Langerhans hücre sayısı	Nötrofil katepsin seviyesi
Nötrofil fonksiyonu	Alveolar makrofaj sayısı
Serum lizozim seviyesi	

**Tablo 4. Sigaranın immün sistemi etkileyen önemli bileşenleri**

Bileşen	Hedef molekül	Hedef Hücre	Etkileri
Nikotin	Nikotinic kolinoreseptörler ve DNA	Endotelial hücreler, epitel hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve MSS hücreleri	Makrofajlarda TH2- tip immün yanıtı doğru kayarak fonksiyonlarında supresyon; muhtemel tümör gelişimi
Hidrokarbonlar	Aril hidrokarbon reseptörleri ve DNA	Endotelial hücreler, epitel hücreleri, lenfositler, makrofajlar	Temel heliks sarmal proteinler tarafından gen regülasyonu, metabolik ve biotransformer enzimlerin adaptif artışı
Karbonmonoksit	Guanilat siklazın hemoksijenaz 1'in aktivasyonu	Epitel hücreleri, lenfositler ve makrofajlar	Efektör fonksiyonda supresyon ve proliferasyonda azalma
Oksidan ve reaktif nitrojen ürünleri	Lipidler, yapısal matriks ve sinyal özelliği olan proteinler, karbonhidratlar ve nükleotidler	Epitel hücreleri, lenfositler, makrofajlar, NK hücreleri ve mikrodamarların endotel hücreleri, sigara dumanına bağlı birçok organ ve fonksiyonlarda olumsuz etkiler	DNA hasarı, hücre yaşlanması, lipid peroksidasyon, matrikste değişim, intrasellüler sinyal oluşturan kimyasalları azaltır veya E3 ligaz aracılı yıkımı artırır, nitrozilasyon ve karbonilasyon
NKK	DNA komponentleri ve nikotinic $\alpha 7$ kolinoreseptörler	Sitotoksik T hücreleri, NK hücreleri ve NKT hücreleri	Öldürme yeteneklerinde supresyon
Akrolein	DNA komponentleri	Makrofajlar ve T hücreleri	Efektör fonksiyonda baskılanma ve proliferasyonda azalma

NK: Natural Killer, NKK: Nitrozamin-4-(metil-nitrozamino)-1-(piridil)-1 -butanon, TH2: T helper 2, NKT: Natural Killer T Hücreleri (Kaynak 7 den değiştirilerek alınmıştır)

properdinin aktivasyonunu sağlayan lizozim, uzun süre sigara içen erkeklerde dũşük bulunmuştur (6). Tablo 3 ve 4 de sigara ve sigaranın içerdiği zararlı maddelerin immün sistem üzerine genel etkileri özetlenmiştir (1,7).

### **Sigara ve Doğal İmmünite**

Akciğerlerin, evresel patojen ve antijenlerle karşılaşmada önemli bir yeri vardır. Bu etkileşim doğal ve edinsel immünite aracılığı ile olur.

### **Doğal İmmünite**

#### **Solunum sistemi epiteli**

Memelilerde, mukosilyer sistem birçok yabancı maddeyi temizler. Üzerinde mukusdan oluşan jel ile birlikte solunum sisteminde ilk bariyer olarak zararlı maddeleri uzaklaştıran titrek tüylü solunum epiteli, birçok solunum sistemi viruslarının hedefini oluşturur. Sigara doğrudan bu fiziksel bariyerin bütünlüğünü etkileyerek, permeabilitesini artırır ve mukosilyer klirensi bozar (8-10).

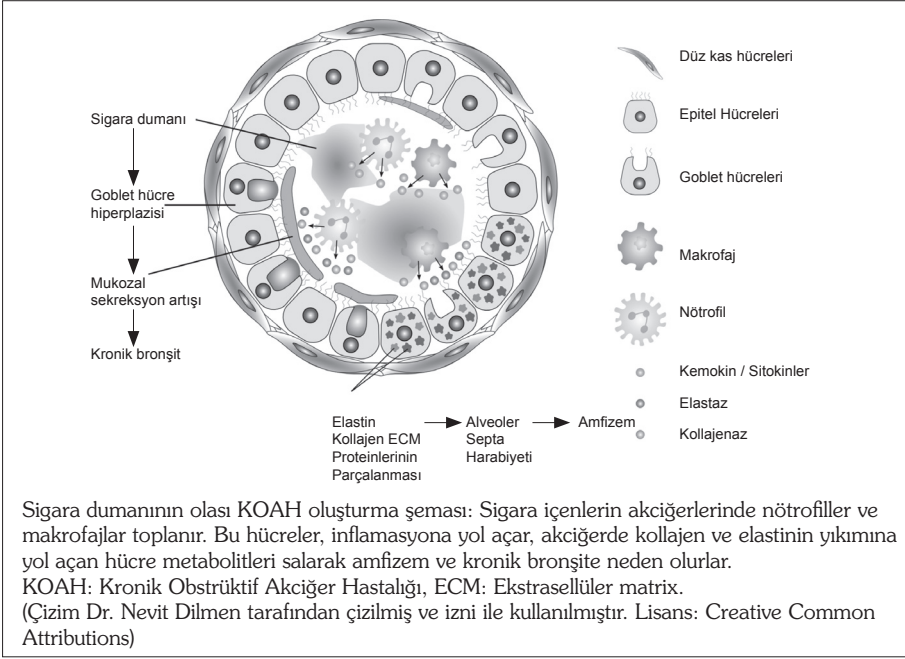
Sigara dumanı, epitel hücrelerinde proinflamatuvar mediyatörlerin yapımını aktive etmesine rağmen; in vitro ortamlarda lipopolisakkarid veya çift sarmal RNA gibi patojen ilişkili moleküllerle uyarı sonrası epitel hücrelerince oluşturulan pro-inflamatuvar mediyatörler azalır (11,12). Daha da önemlisi, sigara dumanı, membran lipidlerine doğrudan oksidatif stres oluşturarak, onarım ve apoptotik döngüyü tetikleyerek tek sarmal DNA' nın yıkılmasına yol açar (7). Akut maruziyette solunum epitelini baskılar, maruziyet kronikleştikçe epitel hasar görür, inflamasyon ilerler ve sonunda epitelin değişimine sebep olur.

#### **Alveoler makrofajlar**

Alveollere ulaşan zararlı madde veya patojenler, doğal ve adaptif immün yanıtla karşılaşırlar. Alveolar makrofajlar (AM) ve diğer monositler, akciğerdeki doğal immün yanıtın en önemli bölümünü oluştururlar. Sigara içimi, AM sayısını bir kaç kat artırır (5).

HücreSEL immunitenin önemli hücrelerinden biri olan alveolar makrofajların yapı ve fonksiyonları sigaradan negatif olarak etkilenir. Sigara içen kişilerin alveolar makrofajlarında, morfolojik değişikliğin bir belirtisi olan inklüzyon cisimcikleri gelişir. Alveolar makrofajların öldürme ve fagositik fonksiyonları sigara ile azalır (8).

AM' ların sayısal olarak artması pro-inflamatuvar mediyatörler, reaktif oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin artışına yol açar (13). Bu süreç inflamasyon ve doku hasarı ile devam eder. Sigara, epiteldeki etkilerine benzer şekilde alveolar makrofajların bakterileri ve apoptotik hücrelerin fagositoz yeteneğini bozar. Sigara kullanımı, akut solunum yolu rahatsızlıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAİ) için anlamlı bir risk faktörüdür. KOAİ' li hastalarda ölü hücrelerin temizlenmesi için yüksek-mobil grup 1 proteinlerin (high-mobility group box



**Şekil 2.** Sigara dumanının KOAH gelişiminde immün sistem üzerinden olası etkisi

1 protein (HMGB1)) ve ölü hücrelerin fagositozunda yer alan ileri glikasyon son ürünlerinin (glycation end-products (RAGE)) salınımı sonucu sekonder inflamasyon ortaya çıkar. Bu süreç tümör nekroz faktör (TNF) ile düzenlenir. Toll like reseptörlerle (TLR) olan yanıtta pro-inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunda azalma, sigaraya sürekli maruziyet sonucunda duyarsızlaşmanın sonucu olarak açıklanabilir. Sigaraya bağlı inflamasyon, TLR-4 (LTR-4 agonist heat shock proteinin indüklenmesi sonrası) ve myeloid farklılaşmada primer sorumlu gen 88 olan MyD88 üzerinden olur (5,7) (Şekil 2).

Başka bir açıklama da, sigaranın alveolar makrofajlarda farklı enzimlerin salgılanmasına yol açmasıdır. Sigaraya maruz kalan hayvan modellerinde *H. influenza* gibi bakterilere karşı uyanlarda alveolar makrofajların salgıladıkları TNF gibi mediyatörlerde azalma, C-chemokine ligand 2 (CCL2), CXC-chemokine ligand 10 (CXCL10) and CCL9 gibi mediyatörlerde artış olduğu gösterilmiştir (7,14).

Klasik olarak makrofajların tip 1 sitotoksik T ( $T_c1$ ) hücre ilişkili sitokin interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) aracılığı ile M1- tip makrofajlara (nitrik oksid sentezleyen) veya interlökin-4 (IL-4) veya IL-13 aracılığı ile aktive M2-tip makrofajlara (arginaz 1 sentezler) dönüşür. Sigara dumanı sadece alveolar makrofajların fonksiyonlarını baskılamaz, onların inflamatuvar özelliklerini de değiştirir. Bu farklılaşmanın nasıl olacağı, olasılıkla kişinin hastalığa olan duyarlılığına bağlıdır. Yakın zamanda yapı-

lan bir çalışma sigaranın kısmen makrofajların M1 deaktivasyonuna veya M2 aktivasyonuna yol açtığını düşündürmektedir (15). Bu dengenin bozulması immün sistemin genetiğine ve maruziyetin şiddetine bağlı olarak M1 hücreler akciğer hasarına (amfizeme), M2 hücreler de tümör gelişimine yol açabilir (5,7). Makrofajlardaki değişimin mekanizmaları tam açıklanmamış olsa da bu oksidatif hasar kısmen de olsa 'redüklenmiş glutatyon' la azaltılabilir. Makrofajların differansiyasyonundaki bu bozulma kişinin genetik özelliğine göre KOAH ve/veya kanser yönünde gelişmektedir. Hayvan modellerinde transkripsiyon faktör NRF2 (NFE2L2), redüklenmiş detoksifiye enzimler (sitokrom p450 izoenzimleri ve epoksid hidrolaz), sekonder olarak nekroz etkisine yol açarak efektör hücrelerin kaldırılmasında yetersizlik, vasküler hasarın onarımında bozukluk (vasküler endotelial büyüme faktörün azalmış olması), hücre yaşlanmasının hızlanması (yaşla ilişkili), DNA hasarına karşı yanıt ve DNA onarımından sorumlu genlerdeki farklılıklar, inflamasyonun yoğunluğu, bağ dokusu ve matriks onarım kapasitesinde genetik varyasyon (elastin seviyeleri gibi), atopi ve allerjik duyarlılık, otoimmüniteye yatkınlık ve genetik olarak kazanılan aerobik kapasitenin belirteçleri (fiziksel aktivitenin yüksek olmasının koruyucu olduğu epidemiyojik çalışmalarla gösterilmiştir) ile açıklanabilir (1,15-20).

Alveolar makrofajların, bu hastalarda çok önemli rolleri vardır (1). AM'lar anlamlı derecede yüksek oksijen radikalleri seviyeleri ve miyeloperoksidaz aktivitesi gösterirler. Bu enzimler KOAH patogenezinde yer aldığı gibi, akciğerin bağ dokusuna ve parankim hücrelerine zarar verirler. Bu maddeler intrasellüler organizmaları öldürmek için salgılanan önemli mediyatörlerdir. Ancak oksijen radikallerinde ve miyeloperoksidaz aktivitesinde artışa rağmen, sigara içicilerin alveolar makrofajlarının *S. aureus* ve *L. monocytogenes* gibi bakterilerin fagositoz ve/veya bakterileri öldürmede yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir (5).

### **Polimorf nötrofiller**

Nötrofiller, primer inflamatuvar hücrelerdir ve hem fagositoza hem de mikroorganizmaların akciğerlerden temizlenmesine yardımcı olurlar. Sigara dumanına maruziyet, makrofaj ve nötrofillerin havayollarına göçüne neden olur. Sigara içenlerde nötrofillerin fonksiyonu bozulmuştur. In vitro nötrofiller sigara dumanı ile karşılaştırıldığında, caspase-3 benzeri aktivitede supresyon olur ve fagositoz da baskılanır (21,22). Sigaranın dumanı veya akrolein, nötrofillerin fagositik aktivitesini baskılar ve nötrofiller tarafından stafilokokların intrasellüler olarak yok edilmesine engel olur. Sigara dumanı aynı zamanda hücresel adhezyonu da inhibe eder, glikoliz ve araşidonik asid metabolizmasını, kalsiyum ve magnezyum aracılı ATPazı bozar (21,23). Sigara dumanının aynı zamanda kinezis ve kemotaksis, glikolitik aktivite ve zimosan gibi partiküllerle olan etkileşimi de bozduğu gösterilmiştir (21).

### Natural killer hücreler

Natural killer (NK) hücrelerinin mikroorganizmalara karşı ve tümör gelişimini önlemede önemli rolleri vardır. Birçok çalışmada sigara içenlerde NK hücre sayısında ve aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (7). Sigara dumanına maruz kalan insan ve hayvan modellerinde NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi ve sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu azalmanın enfeksiyon ve kanser gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Evre 1 olarak rezeke edilen akciğer kanserli hastaların yaklaşık yarısının tümör metastazı nedeni ile kaybedildiği görülmektedir. Bu durumun kısmen de olsa NK hücrelerinin sigaraya bağlı bozulmuş aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Zira servikal kanser metastazlarında sigara içenlerin NK fonksiyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir (7,24).

CD1-bağımlı NK hücre-güdümlü makrofaj aktivasyonunun, akciğerde viral enfeksiyon sonrası hayat boyu süren inflamatuvar değişikliklerde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (7,25). Bu çalışmada, sigaranın bu hücreler üzerine etkisi değerlendirilmese de KOAH'lı hastaların bronş biyopsileri, bronkoalveolar lavaj ve indüklenmiş balgamlarında NK hücre sayısının sağlıklı kişilere göre az sayıda olduğu gösterilmiş ancak bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılık, sigaraya bağlı hastalık gelişiminden çok, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlanmıştır (25).

### Dentritik hücreler

Akciğerlerdeki dentritik hücreler, anatomik yerleşim yerlerinden ötürü (lümende akciğerdeki epitelin hemen altında) sigara dumanına en duyarlı hücrelerdendir. Dentritik hücreler, antijen sunan hücreler olup T- hücre aracılığıyla immüniteden sorumludurlar. Dentritik hücre güdümlü kimokin CX3CL1 in amfizemli hastalarda arttığı bilinmektedir. Sigaranın dentritik hücreler üzerine olana etkisini gösteren çok az sayıda hayvan ve insan çalışması vardır (7). Çalışmalar, sigara içen KOAH hastalarının büyük hava yollarında olgunlaşmış dentritik hücrelerin sayısında azalma olduğunu göstermektedir. Sigaranın bırakılması sonrası olgun dentritik hücrelerin sayısı artmakta ve sigara içmeyen kişilere benzer sayıya ulaşmaktadır. Ayrıca sigara içen ve KOAH tanısı almış olan hastaların küçük havayollarında immatür dentritik hücrelerin, sigara içmeyen ve KOAH gelişmemiş olan sigara içicilere göre artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar sigaranın dentritik hücreleri ve onların olgunlaşmasını etkileyebildiğini göstermektedir. Hayvan modellerinde ise sigara dumanı veren sistemler aracılığıyla maruziyetin şiddetine göre dentritik hücrelerin sayısını artırdığı veya azalttığı gösterilmiştir (7).

Dentritik hücreler son derece labildir. Hastalara steroid verilirse bu hücrelerin hızla arttığı veya azaldığı görülmektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmada sigara dumanının IL-23 ve T helper 1 (T<sub>H</sub>1) hücre uyarıcı sitokin IL-12 nin dentritik hücreler tarafından ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. İnsan olmayan primatlarda, in utero sigara dumanına maruz kalmanın T<sub>H</sub>2 hücrelerde uya-

rıncı ve TH1 hücrelerde ise süprese edici aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, genel olarak kabul edilen sigaraya bağlı  $T_c1$  ve  $T_H1$  tip immün yanıtları uyardığına dair açıklama ile çelişmektedir (7,26).

### **Sigara ve Edinsel İmmünite**

Edinsel immünite, çeşitli nedenlerle karşılaşılan (örneğin; patojenler veya aşılar) antijenlerle oluşan spesifik immün yanıtı içerir. Edinsel immünite başlıca T hücreleri ve B hücreleri tarafından yönetilir. İnsanlarda sigara etkisinin en çok bilineni lökositozdur. Ancak artan lökositlerin fonksiyonlarının da bozulduğu gösterilmiştir. İnfluenza epidemilerinde en sık eşlik eden faktörün sigara içimi olduğu gösterilmiştir (1,5,7). Bu, anti-influenza antikörlerinin titresinin düşüklüğü ve yarı ömrünün azalmasına bağlı olabilir. Birçok çalışmada uzun süre sigara kullananlarda serum immünglobulin düzeyleri düşük bulunmuştur. Hayvan deneylerinde uzun süre sigara dumanına maruz kalan deney farelerinin influenza ve murin sarkomuna daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak immünglobulin seviyeleri azalmasına karşın, antinükleer faktörlere karşı otoantikörlerin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, sigara içenlerin enfeksiyonlara karşı ve bazı otoimmün hastalıklara (örneğin; romatoid artrit) karşı daha duyarlı olmasını açıklayabilir (5).

T hücreleri; B hücrelerinin antikör salınışına yardım etmesine ek olarak, antimikrobiyal savunmada da önemli rol oynar. Sigara beyaz ırkta periferik  $CD4^+$  hücrelerini artırırken, siyah ırkta doza bağımlı olarak bu T hücre sayısını azaltır (7). Bazı araştırmacılar sigara içenlerde ve uzun süre sigaraya maruz kalan hayvan modellerinde T hücre mitojenlerine yanıtta, proliferasyon yeteneğinde azalma, hücrel immünitede yetersizlik olduğunu gözlemişlerdir. Hayvan çalışmaları yüksek katran ve nikotin içeren sigara dumanı maruziyetinin, düşük nikotin ve katran içeren sigaralar göre T hücre yanıtındaki bozulmayı daha hızlı oluşturduğunu göstermektedir (7).

### **B hücreleri ve antikör aracılı otoimmünite**

Otoimmünite, sigaraya bağlı akciğer hastalıklarının bir nedeni olarak kabul edilmektedir. B hücreleri, sigaraya bağlı akciğer hastalıklarında bol miktarda bulunmasına rağmen rolleri konusunda bilgi oldukça azdır. Sigara dumanı adjuvan madde gibi davranarak muhtemelen granülosit makrofaj koloni-stimülan faktörün (GM-CSF) akciğerde üretimini uyarır (7). Bu uyarı dentritik hücrelerin antijen sunma yeteneğini artırır ve olasılıkla  $TH^2$  immün yanıtı oluşturur (26). Sigaranın IgE dışında tüm immünglobulinleri azalttığı gösterilmiştir (27). Hayvan çalışmalarında da, kronik olarak sigara dumanına maruziyet sonrası birçok antijenlere karşı antikör yanıtının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (7). Uzun süre sigara içenlerin akciğerlerinde B hücre folikülleri oluşur ve sigara dumanına karşı allerjik duyarlılığın oluşmasına katkı sağlarlar (26). Bu duyarlılaşma aynı zamanda organizmanın kendi antijenlerine karşı duyarlılaşmayı kolaylaştırır. Bu duyarlılık, antikör bağımlı kompleman fiksasyonuna ve sonunda doku hasarına yol açar.

Bu konu tartişmalı olsa da KOAH' ın patolojik antikokrlarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu alışmalar sonucunda Őimdiye kadar üç otoantikokor tanımlanmıştır: sigara içen amfizemlilerde elastin spesifik otoimmün yanıt, KOAH'lı hastalarda epitelyal hücre antijenlerine karşı otoantikokorlar ve son olarak ta otoimmün fare modellerinde endotelyal hücreleri hedef alan otoantikokorlardır (7,19). Bu antikokorların KOAH oluşturmadaki rolleri tartişmalıdır. Birçok inflamatuvur hastalıkta bu antikokorlar görülebilir ve patolojik olmayabilir (7).

Kronik sigara içicilerin akciğerlerindeki CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin kontrol edici özelliği, KOAH patogenezinde mihenk noktası olmuştur. Bu hücreler, alveolar makrofajların matriks metalloproteinaz 12 (MMP12) (amfizem ile ilişkili elastin yıkan enzim) üretimini uyarırlar (27). Hayvan çalışmalarında sigara dumanına kronik olarak maruz bırakılan ve sigara maruziyetinin kesilmesinden altı ay sonrasında da farelerde CD8<sup>+</sup> hücrelerin oligoklonal olarak arttığı gösterilmiştir. T hücre reseptör (TCR) analizlerine göre Vβ7, Vβ9, Vβ13 veya Vβ14 zincirleri içeren ve belli kompleman tanıyan bölge 3 aminoasid içeren TCR de CD8<sup>+</sup> hücrelerin tercihen çoğalması, muhtemelen kendi antijenlerine karşı oliklonal T hücre çoğalmasının göstergesidir. Sigara dumanının virus spesifik CD8<sup>+</sup> hafıza hücrelerini kontrolünü artırdığı ancak bu hücrelerin savunma kabiliyetlerini zayıflattığı gösterilmiştir (7,28).

Sigara içenlerde analog CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde oligoklonal çoğalma gözlenmiştir (29). Sigara dumanı, TCR repertuarındaki çeşitliliği azaltarak bağımlıların viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığını artırır.

Sigara dumanının inositol-14,5-trifosfataz duyarlı intrasellüler kalsiyum iyonlarını azaltarak T hücre anerjisini artırdığını göstermişlerdir. Muhtemelen T hücre duyarlılığı sigara maruziyetinin Şiddeti ile ilişkilidir. Orta dozda sigara maruziyeti ile epitel hücreleri, makrofajlar, NK hücreleri etkilenirken TCR sinyalleri etkilenmeyebilir. Son bir çalışmada, KOAH olan ve sigara içenlerde patojenik T<sub>H</sub>17 hücrelerinin aktive olduğu ve reglatuvur T hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir (7,30).

### **Pasif Sigara İçimi ve İmmün Sistem**

Epidemiyolojik alışmalar, çevresel tütün dumanına maruz kalan üç yaş altı çocuklarda solunum sistemi hastalıkları riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu risk artışının, pasif sigara dumanına maruziyetin etkilerinin immün sistem üzerine olduğu düşünülse de, pasif sigara içimine bağlı immünolojik değişiklikler insanlarda ve hayvanlarda kanıtlanamamıştır. Pasif sigara içimi (sidestream sigara içimi) sonucu duman hücre kültürlerinde yoğunlaşmakta, allerjik yanıt ve makrofaj fonksiyonlarında bozulma yaratmaktadır. Pasif sigara içiminin immünolojik yan etkileri bilinmemekle birlikte, immün sistemin bazı parametrelerini etkilediği düşünülmektedir (5,31).

### İmmünmodulatör etkiler

4500'den daha fazla kimyasal madde içeren sigara dumanına *invitro/invivo* maruziyetin immün sistemi etkilediği gösterilmiştir. Örneğin; toksik doymamış aldehit olan akrolein, nötrofil fonksiyonunu etkilemekte ve enfeksiyonlara karşı akciğerin direncini azaltmaktadır. Benzo(a)piren'e karşı kronik maruziyet, lenfoid dokuların hacim ve hücre içeriğinde doza bağımlı azalmaya yol açmaktadır. Bu maruziyet gebede olursa, anne karnındaki bebeklerde T hücre gelişimini ve immün yanıtı bozmaktadır. Benzenin ana metabolitlerinden biri olan hidrokuinon sigara katranında yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve hücre siklusunda T lenfoblastlarının doğal seyrini bozduğu gösterilmiştir (5) (Tablo 4).

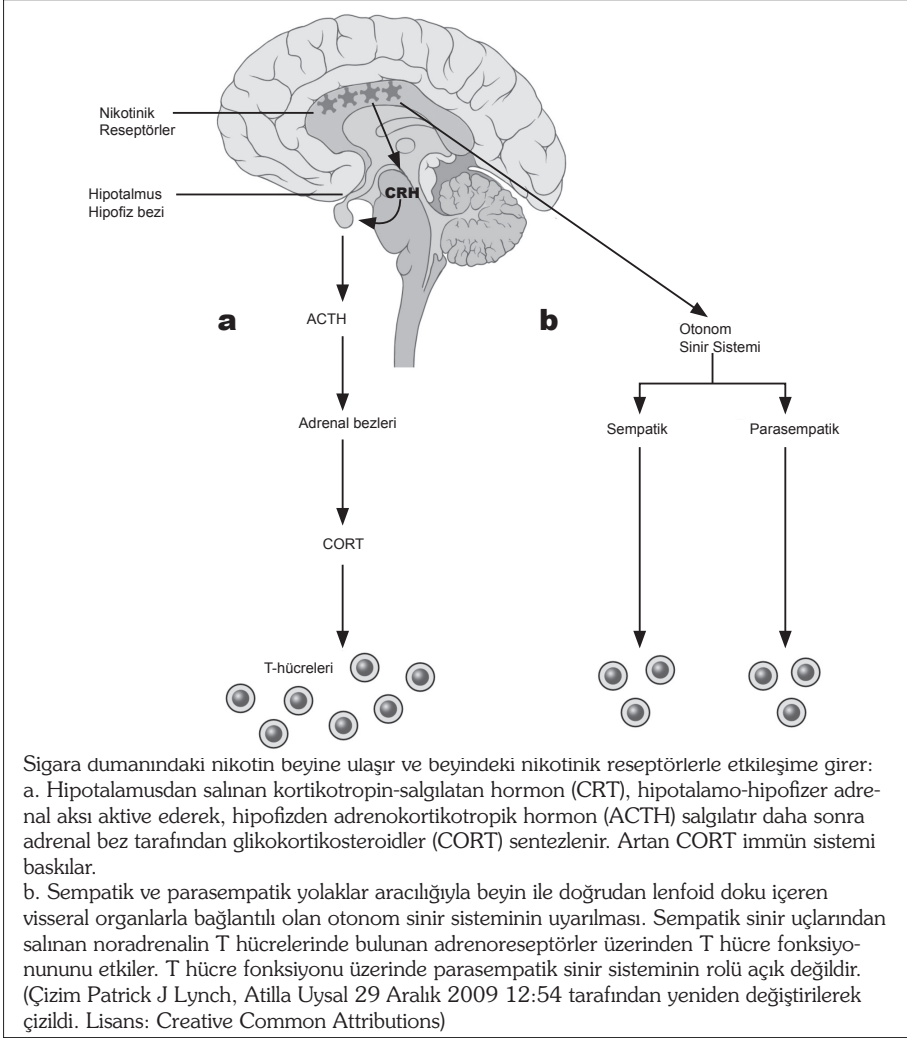
### Nikotin immünsüpresiftir

Nikotin, sigara dumanı ve onun bileşenlerine göre immünolojik değişikliklere daha hızlı yol açar. Dolayısıyla; katran ve/veya nikotin, sigara dumanının immünsüpresif komponentleri olabilir. Partikül boyutlarına göre sigara dumanı, duman fazı ve partikül fazı olarak ikiye ayrılır. Duman fazı, partikül fazının yaptığı gibi immün sistemi süprese etmez. Sigara dumanındaki nikotin daha çok partikül fazı ile ilişkilidir. Nikotine maruz kalan hayvanların antikör yanıtında ve T hücre proliferasyonunda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Nikotine haftalarca maruz kalan hayvanlarda da immünsüpresyon gözlenmiştir. Benzer şekilde ülseratif koliti olan hastalarda nikotin tedavisi uygulanmasıyla aylarca relaps olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular nikotin tedavisi sonrası bile immünsüpresif etkilerinin devam ettiğini göstermektedir. Nikotin ile tedavi edilen deney hayvanlarında, antijene bağlanan T hücrelerinin doğal hücre siklusu ve çoğalmayı sağlayan sinyalleri iletemediği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sigara içenlerde ve sigara dumanına maruz bırakılan deney hayvanlarında da antijen aracılı sinyallerde bozulma olduğu gösterilmiştir. Influenza virusu ve *L. pneumophila* ile uyarılan ve nikotine maruz kalan deney hayvanlarında AM'ların arttığı veya nikotin ile muamele edilen AM kültürlerinde replikasyonun arttığı gösterilmiştir (5).

### Nikotinin nöroimmün etkileri

Nikotin, lökositler üzerine direkt etkisine ek olarak, immün sistemi merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinden de etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar, MSS ile immün sistem arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Beyin immün sistemi, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA) ve otonomik sinir sistemi olmak üzere iki farklı yol ile düzenlemektedir. Nikotin güçlü bir nöroaktif maddedir ve *invivo* immünsüpresif etkileri periferik olduğu gibi MSS üzerinde de olabileceği gösterilmiştir. Adrenal bezi çıkarılan hayvanlarla yapılan çalışmalar ve otonom sinir sistemi inhibitörleri, nikotinin MSS aracılı immünosüpresif etkilerinin esas olarak otonom sinir sistemi üzerinden aktarıldığı ve HPA aksından bağımsız olduğunu göstermektedir. Beyin ile immün sistem arasında iletişimi düzenleyen ilaç-





**Şekil 3.** Nikotin ve merkezi sinir sistemi

lar, immün yanıt üzerindeki nikotin veya sigara dumanının bazı etkilerini düzenleyebilirler (5) (Şekil 3).

### Nikotinin terapötik kullanımı

İnflamasyon, iki ucu keskin bir kılıç gibidir. Aşırı inflamasyon hayatı tehdit eder, yeterli derecede inflamasyon patojenlerin uzaklaştırılması ve doku hasarının iyileşmesini sağlayan immün yanıt için gereklidir. Yukarıda tartışıldığı gibi sigara içenlerde inflamatuvar hastalıkların insidansı sigara içmeyenlere göre daha azdır. Sigara içenlerde cerrahi yara ve travmalara yanıt daha yavaş ve iyileşme daha

güç olmaktadır. Turpentin enjekte edilerek oluşturulan steril abseye karşı yanıt, sigaraya maruz kalan denek hayvanlarında daha düşük ısı artışı oluşturmuştur. İnfluenza enfeksiyonuna yanıt olarak aşırı akciğer inflamasyonunun, nikotin verilen hayvanlarda anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Nikotin anti-inflamatuvar bir maddedir ve bazı inflamatuvar hastalıkların ağırlığını modifiye edebilir. Ancak tüm inflamatuvar hastalıkların şiddetini azaltmaz bazılarını daha da kötüleştirebilir. Örneğin birbirine benzer iki inflamatuvar barsak hastalığından ülseratif kolit, sigara içenlerde nadir olmasına rağmen, crohn hastalığı sigara içenlerde 3-5 kat daha sıktır (5).

Hayvan çalışmalarında, nikotinin nöronal kaybı azalttığı gösterilmiştir. Nikotinin transdermal bantlarının; deride inflamasyon, Tourette sendromu, parkinson ve diğer nörodejeneratif hastalıkları azalttığı yönünde bulgular vardır. Alzheimer hastalığında nikotinin bilişsel fonksiyonları düzelttiği gösterilse de, epidemiyolojik çalışmalar bunu kanıtlamamıştır. Nikotin tedavisinden, ülseratif kolit, endometriyoz ve sarkoidoz hastaları fayda görebilir. Bu etkiler anti-inflamatuvar etkilerinde dolayı olduğu gibi, kognitif ve nöroprotektif etkilerinden dolayı da olabilir. Örneğin, nikotin bazal ön beyin kolinerjik sistemi ve/veya dopamin üretimini ve glutamat toksisitesini azaltabilir. Nikotinin aynı zamanda inflamatuvar hastalıklarda bipolar etkileri olabilir. Nikotinin birkaç hastalıkta faydalı etkileri az sayıda çalışma ile gösterilse de, zararlı etkileri ile kıyaslanamaz (5). Öte yandan farklı reseptörler üzerinden dozla ilişkili olarak karmaşık etkilere sahip olduğunu ve etkilerine karşı tolerans geliştiğini hatırlatmak gerekir.

Sonuç olarak; sigara immün sistemi baskılamakta doğrudan ve dolaylı olarak kalp damar hastalıkları, akciğer kanseri ve KOAH gibi hastalıklara sebep olmaktadır. Aynı zamanda; sigara dumanı ve nikotin, immün sistemi değiştirebilmektedir. Nikotin, hem doğal hem de edinsel immüniteyi baskılayan ana bileşendir. Sigaranın immün sistem üzerindeki etkileri başlıca alveolar makrofajlar üzerinde olmakta ve makrofajların farklılaşmasını etkileyebilmektedir. Sigaranın immün sistem üzerindeki olumsuz etkileri sadece aktif içiciler de değil aynı zamanda pasif olarak maruz kalan kişilerde görülmekte ve sigaraya maruziyet kesilse bile etkileri yıllarca sürebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Türkkân GÖ. Sigara Bırakmanın İmmün Sistem Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi 2008.
2. Kılıçturgay K. İmmünoloji 2003. Nobel-Güneş Kitapevi 3;9-113.
3. Abbas AK, Lichtman A. Basic Immunology. Functions and Disorders of the Immune System. 2nd Edition. Saunders 2004:1-20.
4. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pederson TK. Basic mechanism. Essential Allergy. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pederson TK, (Second ed.), Germany, Blackwell Science, 1996; pp:9-60.
5. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. Nat Rev Immunol 2002; 2:372-7.

6. Öztuna F. Sigaranın hücrenel etkileri. *Akciğer Arşivi* 2004; 2:111-6.
7. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (5): 377-84.
8. Sethi MJ, Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:67-86.
9. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994; 49:825-34.
10. Kılıç Ş. Sigara ve İmmünite. *Sigara ve Sağlık* (Ed: Özyardımcı N). Bursa 2002;188-93.
11. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1770-6.
12. Laan M, Bozinovski S, Anderson GP. Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2004; 173:4164-70.
13. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L867-73.
14. Gaschler GJ, Skrtic M, Zavitz CC, et al. Bacteria challenge in smoke-exposed mice exacerbates inflammation and skews the inflammatory profile. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:666-75.
15. Woodruff PG, Koth LL, Yang YH, et al. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1383-92.
16. Yurdakul AS, Hoca NT, Çimen F, Atıkcın Ş, Şipit T, Atasever M, Balcı M. Airway inflammation and lymphocyte subset analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy smokers. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54:122-7.
17. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135:173-80.
18. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004; 126 (2 Suppl):96S-104S; discussion 159S-161S.
19. Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Choe KH, et al. An animal model of autoimmune emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:734-42.
20. Pelkonen M, Notkola IL, Lakka T, et al. Delaying decline in pulmonary function with physical activity: a 25-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:494-9.
21. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008; 57:497-503.
22. Martin RJ, Wexler RB, Day BJ, et al. Interaction between cigarette smoke and mycoplasma infection: a murine model. *COPD* 2006; 3:3-8.
23. Green GM. Mechanisms of tobacco smoke toxicity on pulmonary macrophage cells *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139: 82-5.
24. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, et al. Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:194-8.
25. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, et al. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1410-22.
26. Trimble NJ, Botelho FM, Bauer CM, et al. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40:38-46.

27. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241-9.
28. Maeno T, Houghton AM, Quintero PA, et al. CD8+ T Cells are required for inflammation and destruction in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Immunol* 2007; 178:8090-6.
29. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, et al. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:590-6.
30. Barceló B, Pons J, Ferrer JM, et al. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2008; 31:555-62.
31. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997; 10:2384-97.

# HEMATOLOJİK SİSTEM VE TÛTÛN

Mehmet YILMAZ

Sigara içimi temel bir halk sağlığı sorunudur ve kronik hastalıklar için bir risk faktörüdür. Sigara içimi ile kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser tipleri ve kronik obstrüktif tip akciğer hastalıkları arasında ölüm ve hastalık görülme sıklığında artış gösteren binlerce klinik çalışma bulunmaktadır (1). Dünya ülkeleri arasında sigara içimi giderek artmakta olup üçüncü dünya ülkeleri arasında 2025 yılına kadar içici sayısının 4.5 milyardan 7.1 milyara çıkması beklenmektedir. 45-65 yaş arası nüfusta sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında ölüm oranı üç kat daha fazladır (2). Sigara içiminin hematopoetik sistem üzerinde de çeşitli etkileri bulunduğu ve bazı hematolojik kanserlerin etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkileri genel hematolojik, hematolojik kanserler, hemostaz ve koagülasyon üzerine etkiler şeklinde incelemek mümkündür.

## **Genel Hematolojik Etkiler**

Sigara içimi ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörüdür. Bunun muhtemel mekanizması sigara içimi sonucu gelişen lökosit ve trombosit aktivasyonu, endotel hasarıdır. Bu mekanizmalardan birisi veya hepsi birlikte tromboz ve hemostazda değişikliğe yol açmaktadır. Sigara içicilerinde akut olarak geçici bir lökosit ve nötrofil artışı olmaktadır fakat, nötrofil elastaz, solubl intersellüler adhezyon molekülü-1, fibrinojen, trombosit sayısı ve solubl p-selektin düzeyinde değişiklik olmamaktadır (3). Sigara içiminin akut eozinofilik pnömoniye neden olduğu ve akciğerlerde eozinofil artışına yol açtığı bilinmektedir. Bu grup akut eozinofilik pnömonili hastalarda bronşiyal epitelden salgılanan IL-8, nötrofiliye yol açmakta ve hastalığın erken fazında önemli bir faktör olduğu anlaşılmaktadır (4). Serum vi-

tamin B12 düzeyi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi özellikle B grubu vitaminlerin (B6, B12) yetersiz alınımından kaynaklanmaktadır. Bahsedilen B grubu vitaminler ile birlikte folik asit homosistein metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu vitaminlerin yetersiz alınma sebebi; sigara içicilerinin içmeyenlere göre yetersiz diyet alması olabilir (5). Literatürde sigara içicilerinde vitamin B12 düzeyinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (6). Yaşlı hastalarda vitamin B12 düşüklüğü daha belirgin olduğu halde nüfusun daha çok beyaz olduğu Avrupa ülkelerinde daha yüksek olabilir. Serum folik asit düzeyi sigara içicilerinde içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün muhtemel nedenleri; diyetle yetersiz alım, poliglutamil folik asidin yetersiz emilimi, karaciğer "uptake"nin azalması, folik asidin idrarla atılımının artması, poliglutamatlarda hidroliz oluşumunun azalması ve folik asit metabolizmasının artmasıdır. Tütün içerisinde çok sayıda kimyasal bileşik folik asit koenzimleri ile reaksiyona girmekte ve onları inaktif bileşiklere çevirmektedir. Bu kimyasal etkileşimler sigara içicilerindeki düşük folik asit düzeyi için fizyolojik öneme sahip olabilir (6). Günde 10 veya daha fazla sigara içenlerde hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değeri artmaktadır. Alkol, hematokrit değeri üzerine etkili olmazken eritrosit sayısını düşürmektedir. Günde 10 veya daha az sigara içenlerde beyaz küre sayısı artmaktadır. Sigara içicilerinde hematolojik parametreleri değerlendirirken alkol tüketimini de göz önünde bulundurmak gerekir (7). Dumansız tütün Güney Doğu Asya'da yaygın kullanılmaktadır. Dünyada popülaritesi giderek artmaktadır. Gebelik sırasında dumansız tütün kullanan kadınlarda hemoglobin düzeyi düşük izlenmektedir (8). Gebelik sırasında sigara kullanımı yenidoğanda immün sistemin baskılanması nedeni ile solunum hastalıklarına sebep olabilmektedir. Sigara içicisi kadınların yeni doğan bebeklerinde lökosit, lenfosit ve myeloid prekürsör dendritik hücre sayısında düşüklük saptanmıştır (9). Günde 10 veya daha fazla sigara içen gebe kadınların bebeklerinin kordon kanında, 0-9 adet sigara içenlere göre daha fazla koloni forming unit-granülosit makrofaj (CFU-GM) saptanmıştır (10). Sigara içicisi anne ve baba nedeni ile pasif içici durumundaki 0-35 yaş arası bebeklerde anemi geliştiği gözlenmiş, bunun yaş, cinsiyet, emme, beslenme durumu, annenin yaşı, eğitimi, ev halkının sağlık durumu ve diğer faktörlerden bağımsız olarak etkilendiği gözlenmiştir (11). Orak hücre anemisi olan hastalarda çevresel sigara dumanı maruziyeti orak hücreli anemili kriz sayısında iki kat ve hastaneye yatış sıklığında artışa neden olmaktadır. Bu artışın orak hücreli anemi krizine neden olan diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Bu krizin nedeni hemoglobin molekülünde oksijenin bağlandığı yere karbon monoksitin bağlanmasıdır. Bu durum hemoglobinin daha az oksijen taşımaya ve doku hipoksisi gelişmesine yol açar. Çevresel sigara dumanı maruziyeti vasküler endotelde hasar, inflamasyonda artış ve vasküler oklüzyona neden olmak-

ta bu faktörlerin sonucu hemoglobin S polimerizasyonu artmakta ve orak hücreler endotele yapışmaktadır (12). Dumansız tütünün özel bir şekli olan Maraş otu Güney Doğu Anadolu illerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada Maraş otu kullanan bireylerde demir ve lökosit düzeyleri yüksek bulunurken monosit ve trombosit düzeyleri düşük bulunmuştur. Maraş otu kullananlarda lökosit sayısındaki yükseklik dokulardaki inflamatuvar etkiye bağlanabilir. Maraş otunun içerdiği nikotinin, tütüne özgü nitrozamin düzeylerinin çeşitli hücre, organ ve sistemik dolaşımında kronik inflamatuvar değişikliklere yol açtığı öne sürülebilir (13).

### **Hematolojik Kanserler**

Sigara içicileri ile hodgkin lenfoma (HL) görülme sıklığı arasında ilişki saptanmıştır. Bu ilişki HL alt tiplerinden nodüler sklerozan ve mikst sellüler tipte daha belirgindir. Halen sigara içenler ile eski içiciler karşılaştırıldığında halen içenlerde HL görülme sıklığı daha yüksektir. Sigara içiminin HL nasıl neden olduğu ile ilgili mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber direkt ve indirekt etkiler mümkündür. Sigara içimi ile birlikte görülebilen azalmış humoral ve hücresele immünite, T lenfosit alt tiplerinde değişiklikler, natural killer hücrelerin aktivitesinde baskılanma gibi nonspesifik immünolojik anormallikler indirekt olarak karsinogeneze zemin hazırlayabilir. Direkt karsinojenik etki tütün ve sigara dumanının bileşiminde bulunan benzen, formaldehit ve kromium aracılığı ile olmaktadır. İmmünofenotipik ve immünojenetik bulgular CD95 aracılığıyla oluşan apopitoz ve programlı hücre ölümünün inhibe edildiğini göstermektedir. Kronik sigara içicilerinin periferik kan hücrelerinde CD95'in down-regüle olduğu gösterilmiştir. HL hastalarına benzer mekanizma olduğu düşünülmektedir. Sigara ayrıca HL'da artmış anti-apoptotik protein olan bcl-2 aracılığı ile CD95 inhibisyonu yaparak etki göstermektedir (14). Non-hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında sigara içiminin hastalığın görülme ve ölüm sıklığı ile ilişkisini belirten çalışmalar olduğu gibi, NHL ile sigara içimi arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. NHL alt tipleri ile sigara içimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmış ancak bu çalışmalar az sayıda örnekle yapıldığı için potansiyel bir ilişki olup olmadığını belirlemek güç olmaktadır. Kronik lenfositik lösemide sigara içiminin bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir (15). Sigara içimi ile folliküler Non-HL sıklığında artmış risk olasılığı bulunmaktadır. Risk artışı sigara içim süresi ile ilişkili bulunmuştur (16). Folliküler lenfoma B hücreli bir malignitedir. Sigara içimi ile B hücre sayısında artış olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (17,18).

Multipl myeloma (MM), B hücre serisinden gelişen lenfositlerin malign plazma hücrelerine dönüşüp kemik iliğini infiltre etmesi ile gelişen hematolojik bir kanser türüdür. Literatürde MM ile sigara içimi arasında ilişki olmadığını belirten çok sayıda yayın bulunmaktadır (19-22). Fakat Mills ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içimi ile MM riskinde artışa dikkat çekilmektedir. Sigara içicilerin-

de MM sıklığında beş kat artış olduğu belirtilmektedir (23). Plazma hücre hastalıklarındaki epidemiyolojik araştırmayı içeren bir diğer çalışmada tütün kullanımı, obezite, diyet ve alkol kullanımının MM'nin muhtemel nedenleri olduğu vurgulanmaktadır (24).

Birkaç büyük çalışmada sigara içimi ile akut lenfositik lösemi (ALL) gelişme riski arasında ilişki gösterilirken, kohort araştırmalarda sigara içimi ile ALL riskinin artmadığı raporlanmıştır (21,25-29). Sigara içimi ile akut lösemi riskindeki artış ile daha çok akut myeloblastik lösemi kastedilmektedir. Puro, pipo, dumanlı, çiğnenen veya inhale edilen tütün ile de risk artmaktadır. Risk artış oranı %7-14'dür. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha yüksektir. Risk paket-yıl ile belirgin artmakta sigara bırakılma yılındaki artış ile risk azalmaktadır. 10 yıl ve üzerindeki kullanıcılarda risk zamanla ilişkili olarak artarken 10 yıl altındaki kişilerde lösemi görülme riski daha düşüktür (30,31). Altmış yaş üzerindeki erkeklerde 60 yaş altındaki erkelere göre sigara içimine bağlı kanser görülme oranı 2 kat daha yüksektir. Bunun nedeni, yaşlılarda DNA tamir mekanizmalarındaki yetersizliktir. Sigara dumanı birçok kimyasal bileşik içermektedir. Bunlardan lökomojen etkisi en iyi bilinen benzendir, fakat tek kimyasal değildir. Uretan, stiren, naftalin, nitrozamin tütün ve tütün dumanında bulunmakta olup kromozomal defekt ve lenfositlerde sister kromatid değişikliğine yol açabilmektedir (32). Ortalama benzen alımı sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazladır. Bir sigaradan alınan benzen miktarı 10-75 µg arasındadır. Günde 2 paket sigara içen bir birey için günlük alınan benzen miktarı 3 mg kadardır. Düşük konsantrasyonlardaki benzen maruziyetinde de akut miyelositik lösemi (AML) görülme sıklığı artmaktadır. Sigara içicilerinde CD4+ lenfosit miktarı ve CD4+/CD8+ oranı içici olmayanlara göre artmaktadır. CD3+, CD8+, CD19+, CD14+ ve HLA-DR oranları sigara içenler ile içmeyenler arasında fark etmemektedir. Natural killer hücreler içicilerde içmeyenlere göre daha düşük saptanmıştır (33). Sigara içicilerinde tüm yaş gruplarında FAB sınıflamasına göre AML-M2 daha fazla görülürken, M5 ve M6 tipi ile de pozitif ilişki saptanmıştır. AML-M3 ile negatif korelasyon saptanmıştır. Sekonder AML'de prognoz içicilerde içici olmayanlara göre daha kötüdür. ALL-L2, sigara içimi ile daha çok ilişkili bulunmuştur (21). AML ile sigara içimi arasında kromozomal anormallikler yönünden spesifik bir genetik anormallik bulunmamakla birlikte, trizomi 8, 7. kromozomda aberasyonlar, Y kromozomunun kaybı ve trizomi 13 ile AML ve sigara içimi arasında muhtemel bir ilişki bulunmaktadır (26). Yirmi paket-yıldan fazla sigara içicilerde kompleks karyotipik anormallikler görülmektedir. Sigara içimi apopitozda değişiklik yaparak lösemik hücrelerde genetik instabiliteyi ve progenitor hücrelerde klonal instabilite değişikliği yaparak relapsı kolaylaştırmaktadır (34). Anne ve babanın sigara içimi ile çocuk veya bebeklerde lösemi riski arasında ilişki bulunamamıştır. Sigara içicisi AML hastaları ile sigara içmeyen AML hastalarında kemoterapiye tam cevap



alınması arasında fark bulunmamıştır. Sigara içicilerinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı ve inme sık görülmektedir. Bu hastalıklar sigara içicisi olan AML hastalarında prognozu kötüleştirir. Bu hastaların remisyon indüksiyon kemoterapisi sırasında ağır akciğer enfeksiyonları görülmektedir. Sigara içicisi genç AML hastalarında ortalama yaşam süresi kısa iken 60 yaş üzeri hastalarda ortalama yaşam süresine etki etmemektedir (35).

Myelodisplastik sendrom (MDS) benzen, radyoterapi ve kemoterapi dışında etyolojisi pek bilinmeyen hematolojik bir malignitedir. MDS ile sigara içimi arasındaki ilişkiyi belirten bazı çalışmalar bulunmaktadır. Sigara içimi ile refrakter anemi ve refrakter anemi ring sideroblast riski artmıştır. MDS'da FAB sınıflamasına göre refrakter anemi excess blast (RAEB) grubunda kemoterapi veya radyoterapiyi takiben sekonder olarak gelişen MDS'da 5 ve 7. kromozom anormallikleri saptanabilmektedir. Benzene maruz kalan sağlıklı endüstri işçilerinde 5,7,8 ve 21. kromozom anormallikleri görülmektedir (36).

Sigara içiminin normal bireylerde lökositoz ve genetik instabiliteye neden olduğu bilinmektedir. Sigara içiminin kronik myelositik lösemili (KML) hastalarda başlangıçtaki bulgulara ve hastalık seyrine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; sigara içiciliği erkek cinsiyet, tanıda yaşın küçük olması ve düşük lökosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içicilerinde erken blastik kriz ve ortalama yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Diğer karakteristik bulgular; sigara içiciliğinin KML hastalarında kötü prognosis, hepatomegali, anemi ve tanı sırasında yüksek blast oranı ile ilişkili olmasıdır. Sigara içimi KML hastalarında promotör veya hastalığa transformasyon da kokarsinojen olabilir (37,38).

### **Hemostaz ve Koagülasyon**

Kardiyovasküler olay riskini artıran hemostatik parametreler ile sigara içimi arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Sigara içimi koagülasyon-fibrinoliz kaskadını herhangi bir seviyede negatif olarak etkiler. Sigara içimi ile gelişen hemostatik faktör değişiklikleri özellikle oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha belirgindir (39). Plazma fibrinojen düzeyi sigara içicilerinde doz bağımlı artış gösterir. Fibrinojen düzeyindeki artış, katabolizmasının artışından çok sentezinin artması nedeni ile olmaktadır. Sigara içimi bırakıldığında fibrinojen düzeyleri sigara içmeyenlerin seviyesine geriler. Başlangıçta hızlı bir düşüş olurken, düşüş 10-15 yılı bulabilmektedir. Plazma fibrinojen düzeyleri aterogenez, trombogenez, artmış kan viskozitesi gibi biyolojik mekanizmalarla kardiyovasküler hastalıkları tetikleyebilir. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara nedeni ile gelişen riskin %50'nin sigara içiminin plazma fibrinojen düzeyi üzerine etkisi nedeni ile geliştiği tahmin edilmektedir. Katekolaminlerin de sigara içiminin indüklediği hiperfibrinojenemi üzerine etkileri olduğu iddia edilmekle birlikte adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaç kullanımının fibrinojen düzeyleri üzerine etkisi değişkendir (40). D-dimer çapraz

bağlı fibrin yıkım ürünüdür. Artmış D-dimer düzeyi fibrin dönüşümünün arttığını gösterir. Artmış D-dimer düzeyi koroner kalp hastalığı ile ilişkili bulunurken sigara içicilerinde düzeyi artmıştır. Dolaşımdaki doku faktörünün hemostaz ve tromboz üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Sigara içicilerinde doku faktörü aktivitesi artmıştır. Artmış doku faktörü aktivitesi trombotik hastalık gelişimine zemin hazırlayabilir (41).

Trombositik aktivasyon belirteci olarak p-selektin, trombosit bağımlı trombin oluşumu ve trombosit-trombüs büyüklüğü sigara içicilerinde içici olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (42). Son zamanlarda yapılan geniş hasta serili bir çalışmada trombositler üzerinde CD40 ligand ve monositler üzerinde CD40 ekspresyonunu ve trombosit, monosit agregasyonunun arttığını göstermiştir. Bu durum sigara içicilerindeki artmış ateroskleroz oluşumunu ve trombozu izah edebilir. Solubl CD40 ligand seviyesindeki artış ileride gelişebilecek akut koroner sendromu tahmin etmede yardımcıdır. Solubl CD40 ligand T lenfositler tarafından üretilse de büyük oranda trombositlerden köken aldığı düşünülmektedir. CD40 ve CD40 ligand etkileşimi sitokin salınımı, adhezyon molekülleri, matris metalloproteinaz ve doku faktörü ekspresyonuna neden olmaktadır. Bu patolojik süreçler sigara içicilerinde aterosklerotik süreçte katkıda bulunmaktadır (43). Moleküller düzeyde trombosit membran proteinlerini kodlayan genlerde polimorfizm (örn. glycoprotein IIb/IIIa) tromboza yatkınlık ve erken miyokard infarktüsüne yol açabilmektedir. Sigara içicilerinde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aktivitesinde artış olurken doku plazminojen aktivitesinde azalma olmaktadır (44). Bu ilişki sigara içimi ile ilgili miyokard infarktüsünü açıklayabilir.

Hiperhomosistinemiyi, vasküler endotelde hasara veya monositlerde doku faktörü ekspresyonuna yol açarak sigara ve koroner kalp hastalığı birlikteliğine neden olmaktadır (45). Kronik sigara içiminin koagülasyon sistemi üzerine etkilerinin araştırıldığı 2964 hastayı içeren bir çalışmada; FVII aktivitesi (FVIIc), FVII antijen (FVIIag), protrombin fragman 1+2, fibrinopeptid A (FPA), fibrinojen, aktive FVII (FVIIa), FIX aktivasyon peptid (FIX pep), FX aktivasyon peptid (FX pep) düzeyleri çalışılmış, FPA düzeyleri dışında tüm değerler sigara içicilerinde içici olmayanlara göre farklı bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre risk ayarlamaları yapıldıktan sonra FVIIc düzeyi, FVIIa ve FVIIag artışına paralel olarak %3 oranında arttığı gösterilmiş, plazma FIX pep, X pep, protrombin fragman 1,2 ve fibrinojen düzeyleri sigara içicilerinde içici olmayanlara göre yüksek saptanmıştır (46). Bu sonuçlar sigara içicilerinde koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve trombotik komplikasyonlar sonucu gelişen klinik olayları izah etmektedir. Kronik içicilerde FVIII düzeyinin azaldığı ve Von-Willebrand antijen düzeyinin arttığı saptanmıştır (47,48). Trombosit bağımlı trombin düzeyi sigara içimi sonrası belirgin artmaktadır. Nikotin ve kotonin düzeylerindeki belirgin artış trombosit bağımlı trombinin fizyopatolojik artışındaki en önemli faktörlerdir (42). Sigara içimi kan viskozitesinde doz bağımlı artışa neden olmaktadır (49).

**KAYNAKLAR**

1. US Public Health Service, US Department of Health and Human Services, The Office of Disease Prevention and Health Promotion. The Facts Palo Alto, CA: Bull Publishing Co., 1988.
2. Doll R, Peto R, Hall E, et al. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:911-18.
3. Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, et al. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis* 1998; 141:133-9.
4. Miki K, Miki M, Nakamura Y, et al. Early-phase neutrophilia in cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumoniae. *Intern Med* 2003; 42:839-45.
5. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Soonthornruengyot M, et al. Relationship of tobacco smoking with serum vitamin B12, folic acid and haematological indices in healthy adults. *Public Health Nutr* 2003; 6:675-81.
6. Lundbäck B, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4:257-66.
7. Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL, Hale AC. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood haemoglobin, erythrocytes and leucocytes: a dose related study on male subjects. *Clin Lab Haematol* 1995; 17:131-8.
8. Subramoney S, Gupta PC. Anemia in pregnant women who use smokeless tobacco. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:317-20.
9. Pachlopnik Schmid JM, Kuehni CE, Strippoli MP, et al. Swiss Pediatric Respiratory Research Group. Maternal tobacco smoking and decreased leukocytes, including dendritic cells, in neonates. *Pediatr Res* 2007; 61:462-6.
10. Shlebak AA, Roberts IA, Stevens TA, et al. The impact of antenatal and perinatal variables on cord blood haemopoietic stem/progenitor cell yield available for transplantation. *Br J Haematol* 1998; 103:1167-71.
11. Hong R, Betancourt JA, Ruiz-Beltran M. Passive smoking as a risk factor of anemia in young children aged 0-35 months in Jordan. *BMC Pediatr* 2007; 7:16.
12. West DC, Romano PS, Azari R, et al. Impact of environmental tobacco smoke on children with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1197-201.
13. Kılınc M, Okur E, Yıldırım İ, ve ark. The investigation of the effect of Maraş powder (smokless tobacco) on hematological parameters. *Turk J Haematol* 2004; 21:131-6.
14. Briggs NC, Hall HI, Brann EA, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156:1011-20.
15. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:925-33.
16. Stagnaro E, Ramazzotti V, Crosignani P, et al. Smoking and hematolymphopoietic malignancies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:325-34.
17. Francus T, Romano PM, Manzo G, et al. IL-1, IL-6, and PDGF mRNA expression in alveolar cells following stimulation with a tobacco-derived antigen. *Cell Immunol* 1992; 145:156-74.
18. Smart YC, Cox J, Roberts TK, et al. Differential effect of cigarette smoking on recirculating T lymphocyte subsets in pregnant women. *J Immunol* 1986; 137:1-3.
19. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, et al. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Res* 2007; 67:5983-6.

20. Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, et al. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults: a case-control study. *Br J Haematol* 1997; 97:659-62.
21. Adami J, Nyrén O, Bergström R, et al. Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9:49-56.
22. Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* 1989; 43:554-9.
23. Mills PK, Newell GR, Beeson WL, et al. History of cigarette smoking and risk of leukemia and myeloma: results from the Adventist health study. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1832-6.
24. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20:637-64.
25. Garfinkel L, Boffetta P. Association between smoking and leukemia in two American Cancer Society prospective studies. *Cancer* 1990; 65:2356-60.
26. Sandler DP, Shore DL, Anderson JR, et al. Cigarette smoking and risk of acute leukemia: associations with morphology and cytogenetic abnormalities in bone marrow. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1994-2003.
27. Kane EV, Roman E, Cartwright R, et al. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. *Br J Cancer* 1999; 81:1228-33.
28. Spitz MR, Fueger JJ, Newell GR, Keating MJ. Leukemia and cigarette smoking. *Cancer Causes Control* 1990; 1:195-6.
29. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996 ;7:366-76.
30. Severson RK, Davis S, Heuser L, et al. Cigarette smoking and acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Epidemiol* 1990; 132:418-22.
31. Björk J, Albin M, Mauritzson N, et al. Smoking and acute myeloid leukemia: associations with morphology and karyotypic patterns and evaluation of dose-response relations. *Leuk Res* 2001; 25:865-72.
32. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate. *Mutat Res* 1983; 114:59-89.
33. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, et al Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:194-8.
34. Smith MT, Fanning EW. Report on the workshop entitled: "Modeling chemically induced leukemia--implications for benzene risk assessment". *Leuk Res* 1997; 21:361-74.
35. Thomas X, Chelghoum Y. Cigarette smoking and acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004 ; 45:1103-9.
36. Björk J, Albin M, Mauritzson N, et al. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology* 2000; 11:285-91.
37. Herr R, Ferguson J, Myers N, et al. Cigarette smoking, blast crisis, and survival in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1990; 34:1-4.
38. Archimbaud E, Maupas J, Lecluze-Palazzolo C, et al. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1989; 63:2060-5.
39. Leone A. Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2007; 13:1661-7.
40. Lowe GDO. Why do smokers have higher plasma fibrinogen levels than non-smokers? *Clinical Science* 2001; 101:209-10.

41. Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002; 105:2130-2.
42. Hioki Y, Aoki N, Kawano K, et al. Acute effects of cigarette smoking on platelet dependant thrombin generation. *Eur Heart J* 2001; 22:56-61.
43. Harding SA, Sarma J, Josephs DH, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 2004; 109:1926-9.
44. Haire WD, Goldsmith JC, Rasmussen J. Abnormal fibrinolysis in healthy male cigarette smokers: role of plasminogen activator inhibitors. *Am J Hematol* 1989; 31:36-40.
45. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:34-43.
46. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, Rosenberg RD. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost* 1998; 79:549-53.
47. Conlon MG, Pulson AR, Finch A, et al. Association of FVIII and von Willebrand factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Throm Haemost* 1993; 70:380-3.
48. Blann AD, McCollum CN. Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. *Thromb Haemost* 1993; 70:707-11.
49. Ernst E, Matrai A, Schmölzl C, Magyarosy I. Dose-effect relationship between smoking and blood rheology. *Br J Haematol* 1987; 65:485-7.

# TÜTÜN VE KANSER PATOGENEZİ

Kemal BAKIR

## KARSİNOGENEZ

Son iki yüzyılda yüzlerce kimyasalın hayvanlarda in vitro olarak hücreleri transforme ettiği ve karsinojenik oldukları gösterilmiştir. En güçlü kimyasal karsinojenler, petrolden elde edilenler ve yetersiz yanma sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. Bunların bir kısmı yapay diğer bir kısmı ise doğaldır (1).

Karsinogenez çok basamaklı bir süreçtir. Kimyasal karsinogenezin deneysel modellerinde, kanser oluşumu 2 evreye bölünebilir: “initiation”(başlatma=inisiasyon) ve “promotion” (destekleme, geliştirme, neden olma=promosyon).

- İnisiyasyon, hücrelerin uygun dozdaki karsinojenik ajana (“initiator”=inisiatör) maruz kalmasıyla oluşur. İnisiyasyona uğrayan hücre, bir anlamda değişmiştir. İnisiyasyon tek başına tümör oluşumu için yeterli değildir.
- İnisiyasyon kalıcı DNA hasarına (mutasyon) neden olur. Bunlar hızlı ve irreverzibldir ve “hafızası” vardır. Bu grup lezyonlara promoter ajan uzun süre sonra uygulansa da tümör gelişebilir.
- Promoterlar, inisiyasyona uğrayan hücrelerde, tümör oluşturabilirler. Ancak promoterların kendileri tümörojenik değildir. Promoter ajan, inisiatörden daha önce uygulandığında tümör gelişmez. Bu, inisiatörlerin tersine, promoterların DNA’yı direkt olarak etkilemediğini ve reverzibl olduklarını göstermektedir.
- İnisiyasyona yol açan maddenin etkisi irreverzibl olduğu için, çok sayıda bölünen dozlarda verildiğinde de aynı etkiyi oluşturacaktır. Promoterlar için eşik

düzeyi vardır. Eşik dozun altındaki miktar veya fazla aralıklarla verildiğinde etkisizdirler.

Bazı kimyasalların hem inisiyasyon ve hem de promotör yeteneğine sahip oldukları akılda tutulmalıdır. Böyle maddeler ek faktörler olmaksızın tümöre yol açarlar ve bunlara komplet karsinojen denir. Sadece inisiyasyon yeteneği olan karsinojenlere ise inkomplet karsinojen denir (1).

### **Karsinogenezin İnisiyasyonu**

İnisiyatörler 2 kategoride incelenir:

1- Direkt etki eden bileşikler; karsinojenik etkileri için kimyasal transformasyon gerektirmezler.

2- İndirekt etki edenler veya prokarsinojenler; hücreleri transforme edebilen esas karsinojen halini almaları için, in vivo olarak metabolik değişikliğe gereksinim duyarlar.

Her 2 gruptaki karsinojenler aşırı reaktif elektrofilirdirler ve hücredeki nükleofilik (elektron zengin) bölgelerle reaksiyona girebilirler. Bu reaksiyonlar nonenzimatiktir. Elektrofilik reaksiyonlar hedef hücrelerde DNA, RNA ve proteinler gibi elektrondan zengin bölgeleri tutabilirler. Böylece letal hasara neden olabilirler. İnisiyasyona uğrayan hücrede etkileşim letal değildir ve esas hedef DNA'dır.

Kimyasal karsinojenlerin çoğu esas karsinojene dönüşmeleri için metabolik aktivasyon gerektirirler. Metabolik yolların bir kısmı prokarsinojenlerin veya ürünlerinin inaktivasyonuna (detoksifikasyonuna) yol açabilir. Böylece kimyasalların karsinojenik gücü, sadece kalıtsal elektrofilik reaktiviteleriyle değil, reaksiyonların metabolik aktivasyonu ve inaktivasyonu arasındaki dengeyle de tanımlanabilir.

Bilinen karsinojenlerin çoğu, sitokrom P-450 bağımlı monooksijenazlarla metabolize edilir. Bu enzimleri kodlayan genler oldukça polimorfiktir. Bu enzimler prokarsinojenlerin aktivasyonu için gerekli olmaları nedeniyle, karsinogeneze duyarlılık, kısmen bu genlerdeki polimorfizm ile düzenlenmektedir. Buna örnek olarak; P-450 gen ürünü olan CYP1A1, polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) metabolize eder.

Kimyasallar için primer hedefin DNA olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, kimyasal karsinogenezin inisiyasyonu ile birlikte oluşan değişiklik tek bir tane değildir. Bir çok DNA hasarının hücrel enzimler tarafından onarılabileceği göz önüne alındığında, karsinojene bağlı her DNA değişikliğinin de inisiyasyona yol açmayacağını düşünebiliriz.

DNA'daki onarılmayan değişiklikler, inisiyasyon için ilk basamağı oluşturur. Değişikliğin kalıtsal olması için hasarlı DNA'nın replike olması gerekmektedir. Böylece inisiyasyonun meydana gelmesi için, karsinojenle değişikliğe uğrayan hücrelerin en azından bir kez proliferasyonu ve bu yolla DNA'daki değişikliğin kalıcı olması (fikse) gerekmektedir (1).

Hücrel DNA'nın mutasyonu ile başlayan inisiyasyon, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör suppresör genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanır (2).

### **Karsinogenezin Promosyonu**

Bazı kimyasalların karsinojenitesi daha sonra verilen promoter (forbol esterleri, fenoller, ilaçlar) ile artırılmaktadır. Promoterlerin kendisi tümörojenik değildir. Bir forbol ester olan TPA, yapısal olarak diaçilgliserola benzediği için protein kinaz C'yi aktive eder. Protein kinaz C, uyarı iletim yolundaki bir kaç maddeyi fosforile eder. Okadoik asid, uyarı iletimini etkileyen diğer bir tümör promoterdir, ancak mekanizması farklıdır. Protein fosfatazların inhibitörüdür ve fosforile formlarında uyarı iletimini promote eden maddelerin defosforilasyonunu önler.

İnisiyatörün uygulanması ras gibi onkogenin mutasyonel aktivitesine yol açabilmesine rağmen, en iyi ihtimalle preneoplastik veya hiperplastik lezyon oluşumuna yol açabilir. Daha sonra promoterin uygulanması, inisiyasyona (mutasyona) uğrayan hücrenin, proliferasyonuna ve klonal genişlemesine neden olur. Proliferasiyona zorlanan inisiye olmuş hücre klonları ilave mutasyonlara uğrarlar ve malign tümör gelişimini sağlarlar. Tümör promoterları mutajenik olmamalarına karşın, DNA'yı başka yollarla etkiledikleri kanıtlanmıştır. TPA, bazı hücrelerde oksijen kökenli serbest radikaller oluşturarak DNA'nın tek sarmalında kırılmalara neden olabilir. Forbol esterlerinin bu etkisinin hücre ölümüne yol açtığından ve sırası gelince de regeneratif yanıt oluşturduğundan şüphelenilmektedir.

Tümör promosyon süreci çok sayıda basamaklardan oluşmaktadır: a) preneoplastik hücrelerin proliferasyonu, b) malign dönüşüm ve sonuçta c) tümör progresyonu (1).

Kanser multifaktöryel bir olay olup çok sayıda değişiklik, malign hücrenin oluşumuna katkı sunmaktadır. Hücre büyümesini uyarın tümör promoterları (hormon, kronik inflamasyon, vs) gibi ek faktörler olmadığı zaman, tümör hücreleri, sessiz kalabilirler (3).

### **TÜTÜN VE KANSER İLİŞKİSİ**

Sigara içme ile akciğer kanseri ilişkisi 1950'lerin başlarında gösterilmiştir. Bu çalışmaların en iyi bilineni Britanya'da 1951 yılında 40.000 doktor ile yapılanıdır. 1964 yılına gelindiğinde sigara içme ile akciğer kanserinden ölümler arasında belirgin bir ilişkinin varlığı kanıtlanmıştır. Benzer çalışmalar ABD'de de aynı şekilde sonuçlanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riskinin arttığı, ayrıca içilen sigara sayısı ile içme süresinin uzunluğunun da riski artırdığı saptanmıştır. "Paket yıl" terimi sıklıkla risk faktörlerinin miktarını kombine etmek için kullanılmaktadır (4).

Akciğer kanseri gelişme riski, filtreli sigara, düşük katranlı sigara, puro ve pipo ile azalmakta ise de özellikle düşük katranlı sigaraların daha derin solunması ile periferik yerleşimli akciğer kanserlerin gelişimini artırmışlardır. Bu nedenle sadece sigara içimi değil tütün kullanımından söz edilecektir (4).



Tütün kullanımı, bronş epitelinde metaplazi ve atipi ile birliktelik göstermektedir. Tütün kullanımı değişik ülkelerde farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır (5).

Dünyada erkek ve kadınlarda kanserle ilişkili ölümlerin en yaygın nedeni akciğer kanseridir. 2000 yılında 10 milyon yeni kanser olgusu içinde 1.2 milyon yeni akciğer kanseri olgusu saptanmıştır (6,7). SEER (Surveillance Epidemiology and End Result) 2007 yılında yeni akciğer kanseri olgularının, tüm kanser olgu-

<b>Tablo 1. IARC grup 1 bileşikler (insan karsinojeni olarak bilinen) – sigara ana (“main-stream”) dumanında saptananlar *</b>		
	<b>Moleküler formül</b>	<b>Partiküller faz, buhar fazı veya her iki şekilde bulunmaları</b>
4-aminobifenil	$C_{12}H_{11}N$	Partiküller
Arsenik	As	Partiküller
Benzen	$C_6H_6$	Buhar
Berilyum	Be	Partiküller
Kadmiyum	Cd	Partiküller
Kromiyum (VI) bileşikleri	Cr	Partiküller ve buhar
Etilen oksid	$C_2H_4O$	Buhar
2-naftilamin	$C_{10}H_9N$	Partiküller
Nikel bileşikleri	Ni	Partiküller ve buhar
Radon-222 ve onun yan ürünleri (210 Polonyum)	Rn ( $^{210}Po$ )	Partiküller
Vinil klorid	$C_2H_3Cl$	Buhar

\* Lancet Oncol 2008; 9: 657–66 (30 nolu kaynak)

<b>Tablo 2. IARC grup 2A bileşikleri (olası insan karsinojenleri) - sigara ana (“main-stream”) dumanında saptananlar *</b>		
	<b>Moleküler formül</b>	<b>Partiküller faz, buhar fazı veya her iki şekilde bulunmaları</b>
Akrilamid	$C_3H_5NO$	Buhar
2-amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-f]quinolin (IQ)	$C_{11}H_{10}N_4$	Partiküller
Benz[ <i>a</i> ]antrasen	$C_{18}H_{12}$	Partiküller
Benzo[ <i>a</i> ]piren	$C_{20}H_{12}$	Partiküller
1,3-butadien	$C_4H_6$	Buhar
Dibenz[ <i>a,h</i> ]antrasen	$C_{22}H_{14}$	Partiküller
Formaldehid	$CH_2O$	Buhar
Glisidol	$C_3H_6O_2$	Buhar
Nitrogen mustard	$C_5H_{11}C_{12}N$	Partiküller ve buhar
N-nitrozodimetilamin (DMN)	$C_2H_6N_2O$	Buhar
N-nitrozodietilamin (DEN)	$C_4H_{10}N_2O$	Buhar
Tetrakloroetilen	$C_2Cl_4$	Buhar
<i>o</i> -toluidin (2-metilanolin)	$C_7H_9N$	Partiküller
Trikloroetilen	$C_2HC_{13}$	Buhar

\* Lancet Oncol 2008; 9: 657-66 (30 nolu kaynak)

<b>Tablo 3. IARC grup 2B bileşikleri (insan karsinojeni olabilen) - sigara ana ("main-stream") dumanında saptananlar, bileşiklerin sınıflandırılması *</b>		
	<b>Moleküler formül</b>	<b>Partiküler faz, buhar fazı veya her iki şekilde bulunmaları</b>
<b>Hidrokarbonlar</b>		
Alifatik veya monosiklik		
Isopren	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	Buhar
4-vinilsikloheksen	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub>	Buhar
Polisiklik		
Benzo[ <i>b</i> ]fluoranten	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>	Partiküler
Benzo[ <i>f</i> ]fluoranten	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>	Partiküler
Benzo[ <i>k</i> ]fluoranten	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>	Partiküler
5-metil-krisen	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub>	Partiküler
Dibenzo[ <i>a,e</i> ]piren	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub>	Partiküler
Dibenzo[ <i>a,h</i> ]piren	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub>	Partiküler
Dibenzo[ <i>a,i</i> ]piren	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub>	Partiküler
Dibenzo[ <i>a,j</i> ]piren	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub>	Partiküler
Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]piren	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub>	Partiküler
Aromatik		
Etilbenzen	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	Buhar
Stiren	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>	Buhar
<b>Oksijen-içeren bileşikler</b>		
Alifatik		
Asetaldehid	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	Buhar
Furan	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O	Buhar
Vinil asetat	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O	Buhar
Propilen oksit	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	Buhar
Aromatik		
Benzo[ <i>b</i> ]furan	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O	Partiküler
Katekol (1,2-benzendiol)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Partiküler
3,4-dihidroksisinnamik asid (caffeic acid)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	Partiküler
Safrol	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	Partiküler
Nitrojen-içeren bileşikler		
Aromatik aminler		
o-anisidin	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO	Partiküler
p-kloroanilin	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ClN	Partiküler
2,6-ksilidin (2,6-dimetilanilin)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N	Partiküler
Aza-arenes		
Dibenz[ <i>a,h</i> ]akridin	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N	Partiküler
Dibenz[ <i>a,i</i> ]akridin	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N	Partiküler
7H-dibenzo[ <i>c,g</i> ]karbazol	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N	Partiküler
N-heterosiklik amin		
2-aminodipirido[1,2- <i>a:3'</i> ,2'- <i>d</i> ]imidazol (Glu-P-2)	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>	Partiküler

2-amino-6-metildiprido [1,2-a:3',2'-d]imidazol (Glu-P-1)	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	Partiküler
2-amino-1-metil-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]piridin (PhIP)	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	Partiküler
2-amino-3,4-dimetil-3H-imidazo[4,5-f]quinolin (MelQ)	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	Partiküler
2-amino-9H-pirido[2,3-b]indol (AaC)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>	Partiküler
2-amino-3-metil-9H-piridoXimidazo[4,5-f]quinolin (MelQ)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	Partiküler
3-amino-1,4-dimetil-5H-piridoXimidazo[4,5-f]quinolin (MelQ)	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	Partiküler
3-amino-1-metil-5H-pirido [4,3-b]indol (Trp-P-2)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	Partiküler
<b>Nitrozaminler</b>		
N-nitrozodi-n-butilamin (NDBA)	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	Buhar
N-nitrozodi-n-propilamin (NDPA)	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	Buhar
N-nitrozotetilmetilamin (NEMA, MEN)	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	Buhar
N-nitrozodietanolamin (NDELA)	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Buhar
4-(N-nitrozometilamino)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Partiküler
N'-nitrozonornikotin (NNN)	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	Partiküler
N-nitrozopiperidin (NPIP, NPP)	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	Partiküler ve buhar
N-nitrosopirrolidin (NPYR, NPY)	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	Buhar
<b>Çeşitli</b>		
Asetamid	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO	Partiküler
Akrilonitril	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N	Buhar
2-nitropropan	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	Buhar
Nitrobenzen	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	Partiküler
Kloroform	CHCl <sub>3</sub>	Buhar
p,p'-DDT	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>5</sub>	Partiküler
Heptaklor	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>7</sub>	Partiküler
Nitrometan	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	Buhar
Uretan (karbamik asid, etil ester)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	Partiküler
<b>İnorganik bileşikler ve metaller</b>		
Hidrazin	H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Buhar
Kobalt	Co	Partikül
Kurşun	Pb	Partikül

\* Lancet Oncol 2008; 9: 657-66 (30 nolu kaynak)

larının %15'ini, akciğer kanserinden ölüm oranını da tüm kanserlerden ölümlerin %29'unu oluşturduğunu hesaplamıştır (8). Tütün, akciğer kanser ölümlerinin %85-90'ından sorumludur.

Tütün, dünyadaki en yaygın karsinogen olup, tütün yapraklarında 3000'den fazla kimyasal saptanmıştır (9). Bu maddeler sadece yaprakların yapısında değil, toprak, atmosfer, tarımsal kimyasallar ve yaprakların işlenme aşamasında ortaya çıkmaktadır. Toksik bileşiklere ek olarak, yanmamış tütün, yapraklardaki nitrit-

ler, aminler, proteinler ve alkaloidlerden köken alan karsinojenik nitrozaminleri bulundurur (9). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar işlenme sırasında ortaya çıkar. Radyoaktif elementler toprak (polonyum-210) ve havadan (radon-222) absorbe edilir (9,10). Radyoaktif mineraller tütün yapraklarının yüzeyinde birikirler (10). Kadmiyum ise kadmiyumdan zengin topraklardan absorbe edilir (9). Kadmiyum dışında krom, arsenik, civa, kurşun ve nikel de tütün içerisindeki diğer ağır metaller olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Tütün yandığı zaman reaksiyon ürünleri ortaya çıkmakta ve sonuçta iyi tanımlanmış kimyasal madde 4000'e ulaşmaktadır. Bu kimyasallar arasında 50-60 kadarının karsinojenik olduğu gösterilmişti. Ancak "International Agency for Research on Cancer" (IARC) tarafından son yayınlanan listede tütün içimi ile ortaya çıkan maddelerin 81'i karsinojen olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1,2,3) (7).

Aktif ve pasif tütün içilmesi sonucunda ortaya çıkan maddeler havayolu ile vücud alınır. IARC hiç sigara içmeyenlerde istem dışı sigaraya maruz kalmanın akciğer kanseri gelişme riskinin kadınlarda %20, erkeklerde %30 olduğunu göstermiştir. Hiç sigara içmeyenlerin işyerinde çevresel tütün içilmesine maruz kalmaları sonucunda akciğer kanseri gelişim riskinde %16-19 artış ile birlikteliği gösterilmiştir (12).

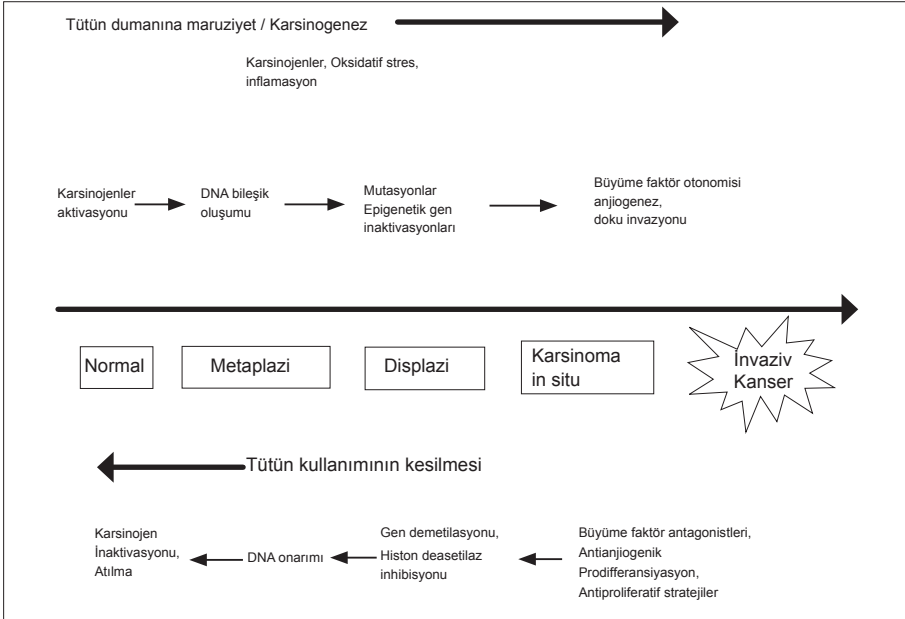
Düzenli ve rölatif olarak yüksek çevresel tütün kullanımına maruz kalan lokanta alışanlarında kotinin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ancak periferik kan lenfositlerinde kromozomal aberrasyonlarda artış saptanamamıştır (12).

Alkollü içecekler, tütün içeriğini çözücü olarak görev alır ve emilimlerini kolaylaştırır (9,13). Sigara içenlerde içmeyenlere göre orta derecedeki alkol tüketimi, bir karsinojen olan asetaldehitin daha fazla oluşumuna neden olmaktadır (14). Alkol kullanımı ile akciğer kanseri riski arasında güçlü bir kanıt saptanamamış olmakla birlikte, tam olarak dışlanamamaktadır. Alkollü içeceklerdeki etanol dışındaki maddeler kanser riskini artırabilir. Sert likrlerde (viski gibi) polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve birada N-nitrozaminler gösterilmiştir (15).

Tütüne özgü 7 nitrozamin tanımlanmış olup, bunların ikisi; - 4-methylnitrosamino) -1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) ve N2-nitrososornicotine (NNN) - karsinojenik aktiviteleri nedeniyle çok önemlidir. Bu iki nitrozamin yanmayan tütünde ve dumanında da önemli miktarlarda bulunmaktadır (16).

Normal hücrenin tümör hücresi olabilmesi için en az 6 temel yolak bulunmaktadır. Bunlar; 1) büyüme uyarılarında kendine yetme, 2) gelişimi engelleyen uyarılara duyarsızlaşma, 3) apoptozisten kaçınma, 4) doku invazyonu ve metastaz, 5) kalıcı angiogenez, 6) sınırsız replikatif potansiyel (7).

Tütün içilmesinde en önemli karsinojenik moleküller 1) PAH ve 2) nitrozaminlerdir (17,18). PAH ve NNK (nikotin kökenli nitrozamin keton) metabolik aktivasyon gerektirmektedirler (19).

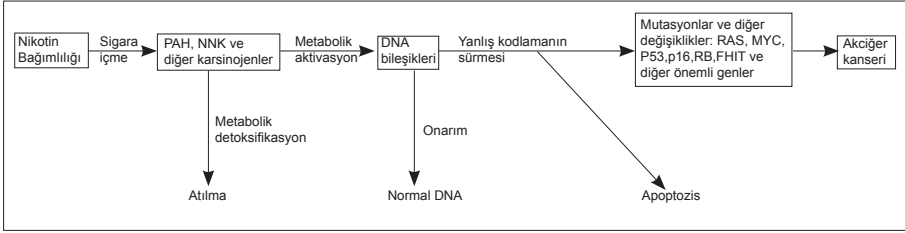


**Şekil 1.** Tütün kullanımı solunum epitelinde, displazi üzerinden invaziv kansere giden bir süreci oluştururken, tütün kullanımının kesilmesi ile doku değişiklikleri geriye dönerek normal solunum epiteline dönüşmektedir. Değiştirilerek Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 265-71 (37 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tütün içilmesi sırasındaki insan akciğer karsinogenezinde PAH ile mutasyonların direkt oluşturulması ve endojen mutasyonların seçimi arasında hala bir anlaşmazlık durumu söz konusudur (17). Tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde kömür katranı ve tütün içimi sinerjik mekanizmalarla tümör oluşturmaktadırlar. Endojen mutasyonların seçilmesi ve tütün içimi ile oluşan mutasyonlar, insan akciğer karsinogenezinde rol almaktadırlar (17).

PAH komplet karsinojendir. Yani hem inisiyator hem de promoter'dır (20). Dumansız tütünde 30'dan fazla karsinojen bulunmaktadır (nitrozamin, nitrozamino asitler, PAH, aldehydler, metaller). Dumansız tütün kullanıcılarında sigara içicilerine göre nikotin metaboliti olan kotinin daha yüksek düzeylerde (21).

Sigara içenlerin bronş epitelindeki morfolojik değişiklikler daha önceden tanımlanmıştır. Bu bireylerde silia kaybı, bazal hücre hiperplazisi, atipik nükleus varlığı ve skuamöz hücre hiperplazisi, tanımlanan histolojik değişikliklerdir. Bronş epitelindeki bu değişikliklerin karsinojene maruziyet ile birlikteliği nedeni ve bu değişikliklerin akciğer kanserli hastaların bronş ağacındaki yaygınlığı nedeniyle, akciğer karsinogenezinde skuamöz hücreli metaplazi ve displazinin histolojik ve sitolojik belirteç olduğu düşünülmektedir (Şekil 1) (2).



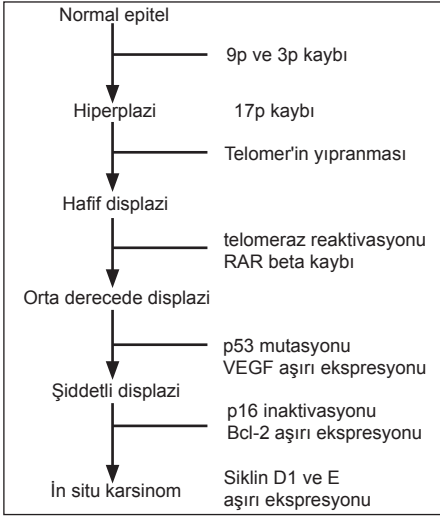
**Şekil 2.** Nikotin bağımlılığının kansere nasıl yol açtığını gösteren özet çizelge. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1194-1210 (19 no'lu kaynaktan alınmıştır)

## NİKOTİN VE NİKOTİNİK ASETİLKOLİN RESEPTÖRÜ (nAChR)

İnsandaki akciğer havayolu epitelyal hücrelerinde nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) varlığının gösterilmesini takiben, akciğer kanserleri (küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri) ve mezotelyomada da saptanmıştır (22). Otokrin-proliferatif ağın bir bölümünü oluşturan bu reseptör, neoplastik hücrelerin gelişmesini kolaylaştırmaktadır (22). nAChR'ün fizyolojik ligandı asetil kolindir. Nikotin ve NNK [4-(metilnitrozamin) -1-(3-piridil) -1-butanon] gibi tütün içerisindeki maddeler, bu reseptöre bağlanma affinitesine sahiptirler (22). Birçok çalışmada nAChR'lerin apoptozise karşı direnç geliştirdiği, hücre proliferasyonunu, invazyonu ve angiyojenezi artırdığı gösterilmiştir (23). Tütün içerisindeki temel nAChR agonisti nikotindir ve nikotin çeşitli normal ve kanseröz hücrelerde proliferasyonu uyarmaktadır (23). Çalışmalar, nikotin ve hiperoksi birlikteliğinin hamsterlarda akciğer kanseri oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. nAChR'lerinin kronik uyarılmasının pulmoner oksijenasyonun bozulmasıyla birlikte olduğunu gösteren bu bulgu, akciğer tümörlerini başlatabilir (23). Tütün karsinojenleri, tümörogenezi inisiye etme ve promote etme yeteneğine sahip iken, tütündeki nikotinin henüz inisiye olmuş tümörlerin proliferasyonunu sağladığı kabul edilmektedir (Şekil 2) (22,23). Nikotin, apoptozisi engelleyerek hücrelerin canlı kalmasını sağlamaktadır (22). Sigarada kullanılan tütün %1-2 nikotin içermektedir.

Nikotin, büyüme faktörleri (BDNF, VEGF, HGF, VEGF-C, TGF- $\beta$ , PDGF, TGF- $\alpha$ ) ve büyüme faktör reseptörlerinin (VEGFR-2, PDGFR, HGFR, EGFR) düzeylerini artırarak, hücrenin proliferasyonunu sağlamaktadır (23). Sigaranın temel aktif bileşeni olan nikotin, nAChR üzerinden nöronal olmayan hücrelere etki ederek, tümör gelişimi ve tümörün sağ kalımını kolaylaştırmaktadır.

Sigara dumanının düşük dozlarda dioksin ve dioksin-benzeri bileşikler içerdiği gösterilmiştir. Dioksin, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) üzerinden karsinojenik etkisini göstermektedir (24). Sigaradaki PAH'lar da AhR agonisti olarak rol almaktadırlar (24).



**Şekil 3.** Akciğerin skuamöz hücreli karsinomunda farklı basamaklarda p53 ile birlikte gözlenen diğer genetik ve epigenetik değişiklikler. *Histopathology* 2009; 54:43-54 (30 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Çevresel sigara içimine transplasental maruziyet, mikronükleuslu polikromatik eritrositlerin sıklığında anlamlı artışa neden olur. Ayrıca multigen analizi ile apoptoziste artış ve hücre replikasyonunda bir azalma izlenmektedir (12). Gebelik sırasındaki tütün kullanımı sonucu oluşan transplasental karsinogenez, nikotine ek olarak sigara dumanında bulunan diğer karsinojenlerle de ilişkilidir (25).

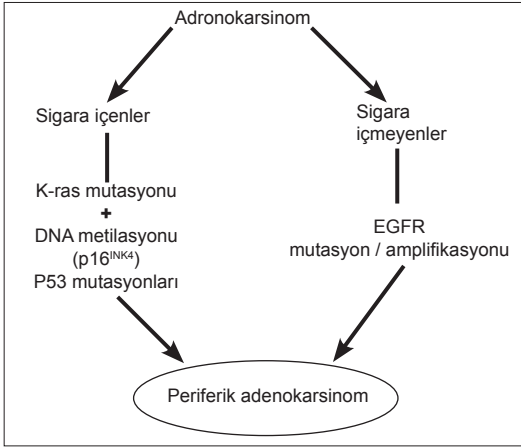
### GEN VE KANSER

Akciğer kanseri, bronş epitelinin olduğu pluripotent stem hücrelerinden gelişmektedir ve bir kaç yolak ile differansiye olabilmektedir (26). Karsinogenezin çok basamaklı süreci, inisiyasyon, promosyon ve progresyon olayları ile karakterize bir progresif dizorganizasyon süreci olarak ortaya çıkmaktadır (26). Bu olaylar genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimine neden olur. Bu değişikliklere en az 3 gen grubu yol açmaktadır: hücresel proliferasyon, apoptozis ve etrafa yayılma arasında dengenin bozulmasına neden olan protoonkogen, tümör supresör gen ve mutator genler (26).

Kanser genetiği çalışmalarındaki gelişmeler, MYC, MYB, FOS, KRAS, EGFR, ve ERBB2 gibi bilinen bir çok onkogen ile birlikte, SPP1, PTGS2, ADAM9, ve STIL'yi (4-7) içeren aday onkogenlerin, akciğer kanseri ile birlikteliği gösterilmiştir (27). Yuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer akciğer kanserli hastaların %83.4'ünde OLC1 ("overexpressed in lung cancer") proteininin aşırı ekspresyonu söz konusudur. OLC1 proteini sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha fazla ekspresyon göstermektedir (sırasıyla %77.1 ve %45.8). Akciğer

### TÜTÜN VE TRANSPLASENTAL KARSİNOGENEZ

Gebelik sırasında tütün kullanımı ile birlikteki transplasental karsinogenez, nikotin, NNK ve sigara dumanındaki diğer karsinogenlerle oluşmaktadır (25). Nikotin plasentayı geçerek, akciğer hücrelerinde yerleşmiş nikotinik reseptörleri aktive etmektedir. Nikotin veya nikotin replasman tedavisi, var olan tümörlerde proliferatif etki oluşturmaktadır (25). Nikotin endotelial hücre proliferasyonunu uyarır ve tümör gelişimi ve metastaz için gerekli olan yeni kan damarı oluşumunu tetikler (angiyoenez). Tüm bu etkiler nikotinin etkin bir tümör promoter'ı olduğunu düşündürmektedir.



**Şekil 4.** Akciğer adenokarsinomunda K-ras mutasyonu ile birlikteki genetik ve epigenetik değişiklikler. Histopathology 2009; 54: 43-54 (30 no'lu kaynaktan alınmıştır)

kanserlerindeki OLC1 proteini aşırı ekspresyonunun en azından bir kısmının 16q22.2'deki OLC1 lokusunun amplifikasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (27). Bu çalışmaya göre OLC1'in, akciğer karsinogenezindeki I $\kappa$ B $\alpha$ /NF-kappaB aktivasyonunda rol aldığı düşünülmektedir (27).

Asbestoz, silika, sigara, dizel ve ozon gibi çeşitli toksik ajanlarla ortaya çıkan reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri, havayolu ve pulmoner epitel hücrelerinde hücre iletiminde mediyatör rolü oynamaktadırlar (28). Mediyatör görevi üstlenen mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) kaskadı (basamaklaması), 3 temel yolağa ayrılır: 1) ekstrasellüler iletim düzenleyen kinazlar (ERK), 2) c-Jun-NH2-terminal kinazlar (JNK 1,2 ve 3) ve 3) p38 kinazlar (28).

Spesifik MAPK'lar fos ve jun protoonkogen ailesi ve onların protein ürünlerinin (c-Jun, Jun B, Jun D, c-fos, Fos B, Fra-1 ve Fra-2) aktivasyonunu kontrol eder. Bu ürünlerin tamamı AP-1 ailesinin üyeleri olarak bilinir (28).

Spesifik MAPK'lar fos ve jun protoonkogen ailesi ve onların protein ürünlerinin (c-Jun, Jun B, Jun D, c-fos, Fos B, Fra-1 ve Fra-2) aktivasyonunu kontrol eder. Bu ürünlerin tamamı AP-1 ailesinin üyeleri olarak bilinir (28).

Sigara içimi ile ilişkili tümörlerde sıklıkla p53 geninde mutasyon saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere oranla p53 mutasyonları daha sıktır ve bu mutasyonların sıklığı sigara sayısı ile direkt ilişkilidir (Şekil 3) (7,16). Sigara içenlerin akciğer karsinomlarındaki p53 mutasyonu, sigara dumanındaki karsinojenlerin DNA'ya direkt zarar vermeleri sonucunda ortaya çıkmaktadır (7). KRAS genindeki mutasyon sigara içenlerin akciğer adenokarsinomlarının %30'unda gözlenmektedir (Şekil 4) ve p53'teki gibi GC→TA transversiyonları izlenmektedir (7,30,31). p53'teki gibi KRAS mutasyonları da akciğer karsinogenezinin erken döneminde karşımıza çıkar (7).

PAH değişik mekanizmalarla kromozom kırılmalarına yol açmaktadır (17). p53'te daha önceden var olan endojen mutasyonlardan çok, sigara dumanındaki karsinojenlerin direkt hasarı ile akciğer kanserlerinde p53 mutasyonu oluştuğunu gösteren birçok çalışma vardır (17). Sigara dumanındaki PAH ve NNK birlikte G→T transversiyonlarına neden olmakta ve bu da insan akciğer karsinomlarındaki p53'teki G mutasyonlarını açıklamaktadır (17,32).

Akciğer kanserli hastalarda p53 mutasyonlarının sıklığı, hiç sigara içmeyenlerde, daha önce içenlerde ve içmeye devam edenlerde sırasıyla %47.5, %55.6 ve %77.4'tür (33).



Erken akciğer tümörögenesinde, tütün içerisindeki maddelerin etkisiyle normal insan bronş epitel hücrelerinde survivin ekspresyonunun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ağır sigara içicilerinde normalde bronş epitelinden eksprese edilmeyen survivinin, tütün içerisindeki karsinojenlerle hücrelerde genetik ve epigenetik değişikliklerle ortaya çıktığı belirtilmektedir (34).

DLC1 (deleted lung cancer 1), 3p21.3'te klonlanmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında aberan transkripsiyon göstermiş veya hiç transkripsiyona uğramamıştır (9). p34 ise akciğer kanserleri için aday bir tümör suppressör gen olarak tanımlanmıştır (9). Daha önce baş boyun kanserlerinde sporadik olarak suçlanan CYGB de akciğer kanserleri patogeneğinde aday tümör supresör genler arasındaki yerini almıştır. Akciğer kanseri riskinin değişiminde genetik polimorfizm ve DNA-onarımı ile ilişkili genlere ait kanıtlar saptanmıştır (9).

Gen ve kanserler arasındaki ilişki 3 farklı şekilde değerlendirilmektedir: a) kanser, germ çizgisindeki mutasyonlar veya polimorfizmlerin sonucudur; b) kanser somatik hücrelerdeki mutasyonun sonucudur; c) kanser germ çizgisi veya somatik mutasyonların sonucudur ve bunu klonal seleksiyon izlemektedir (32).

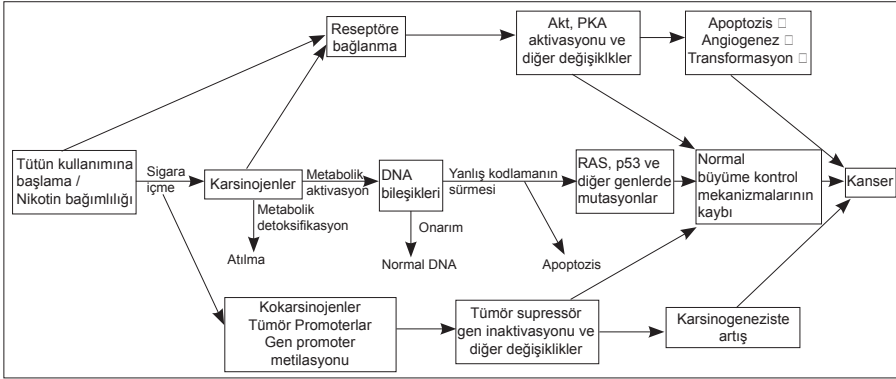
### **TÜTÜN METABOLİZMASINDA GENETİK YOLAKLAR**

PAH, N-nitrozaminler ve aromatik aminler 2 fazlı bir süreçte metabolize olurlar. Faz I, karsinojenlerin CYP gen ailesi tarafından kodlanan enzimlerle aktivasyonunu içermektedir. Bu enzimler, birçok ekzojen bileşik, ilaç ve endojen hormonun oksidatif metabolizmasında bulunurlar. Sitokrom p450 1A1, PAH metabolizmasının ilk basamağından sorumludur. CYP2C9, CYP1B1 ve CYP2D6 gibi diğer enzimler, benzo-[a]-piren ve nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon aktivasyonundan sorumlu iken, CYP2E1 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon'u metabolize eder (9,35). CYP1A1 ile skuamöz hücreli karsinom, CYP2E1 ile adenokarsinom arasında ilişki ileri sürülmüş ve buna göre PAH'ın skuamöz hücreli karsinom, NNK'un ise adenokarsinom oluşturduğu gösterilmiştir (36).

Faz II'de ise karsinojenler, ekskresyonlarını kolaylaştırmak için hidrofilik elemanlara dönüşürler. Genellikle bu süreçte glutatyon S-transferazlar sorumludurlar. Bu multigen ailesi  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\theta$  ve  $\pi$  (alfa, mu, teta ve pi) olmak üzere 4 alt grup içerir ve sigara dumanı ve diğer kaynaklardaki karsinojenleri detoksifiye etmektedir (9,35).

Yani Faz I enzimler, tütün dumanındaki karsinojenleri aktive ederken, faz II enzimler inaktive etmektedir (37).

Ailesel akciğer kanserinde kromozom 6q23-25 ile ilişki gösterilmiştir (35,37). Akciğer kanser duyarlılık geni taşıyıcılarının tanımlanmasına olanak verir. Kromozom 6'nın bu bölgesi çok sayıda ilgili potansiyel genleri içerir (37). p53, Rb, PTEN, CDKN2A ve CDKN2B gibi tümör supresör genlerdeki germ çizgi mutasyonlarının, akciğer kanserlerini de içine alan kanser sendromları ile birliktelikleri gösterilmiştir (37).



**Şekil 5.** Tütün kullanımı ile değişik yollar üzerinden kanser gelişimi. Chem Res Toxicol 2008; 21: 160-71 (16 no'lu kaynak)

İnsan dokularında karsinojen-DNA bileşikleri ve kanda karsinojen-protein bileşiklerinin yüksek düzeyde saptanmaları, sigara içilmesine kanıt oluşturmaktadır (36). Meyve ve sebze tüketimi ile DNA onarımının uyarılması üzerinden bileşiklerin oluşmadığı gözlenmektedir (36). Birçok çalışmada sigara içenlerin periferik akciğer, bronş epiteli veya bronkoalveoler lavaj hücrelerinde DNA bileşiklerinin düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Bazı çalışmalarda da bileşik düzeyleri ve günlük veya yaşam boyu tüketilen sigara ile aralarında doğru bir ilişki bulunmuştur (36).

İnsanlardaki akciğer kanserlerinde tümör supresör genlerin inaktivasyonunun bir parçası olarak, genlerin promotör dizinindeki DNA metilasyonu gösterilmiştir (9). Bu epigenetik değişiklik, kromatin yoğunlaşmasını değiştirebilmektedir. Sigara dumanına bağlı akciğer karsinogenezi, p16 proteininin inhibisyonu ile birliktedir (10).

Nikotin ve tütüne özgü nitrozaminler, nikotinik ve diğer hücresele reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma Akt, protein kinaz A ve diğer yolların aktivasyonuna öncülük eder (16). Sigara dumanı epidermal büyüme faktör reseptörü ve siklooksijenaz-2'yi aktive eder ve Fhit tümör supresör geninin kaybı ve down-regülasyonuna neden olur (16).

Tütündeki karsinojenlerin çoğunun DNA ile reaksiyona girerek, kovalent bağlı bir yapı olan DNA-bileşikleri oluşturabilmek için enzimatik olarak metabolik aktivasyon yolağını katalize etmeleri gerekmektedir. DNA-bileşikleri, karsinojenik yolda önemlidirler. Bunlar onarılmazlarsa, DNA polimerazlar tarafından yanlış okunduklarından DNA replikasyonu sırasında kalıcı mutasyonlara neden olabilirler. DNA onarımı ve apoptozis, DNA-bileşiklerini veya DNA'sı hasarlı hücreleri ortadan kaldırarak, mutajenik mekanizmalara karşı durmaktadır (16). Mutasyon, K-ras gibi onkogen ve p53 gibi tümör supresör genlerin önemli bölgelerinde ortaya çıkarsa, normal hücresele büyüme kontrol mekanizmalarının kaybı, ge-

nomik instabilite ve nihayet kanser ile sonuçlanabilir (Şekil 5). Tütün ve tütün dumanı, DNA-bileşikleri oluşturabilecek karsinojenlerden zengindir (16).

Hecht'in yaptığı bir çalışmada akciğer adenokarsinomunun NNK ile oluştuğunu göstermiştir. NNK sistemik bir akciğer karsinojenidir. NNK subkutanöz enjeksiyon veya içme suyu ile total dozu sadece birkaç mg/kg vücut ağırlığına göre verildiğinde bile sıçanlarda akciğer tümörü oluşturabilmektedir. Bu gözlemler, tütün ürünlerinde (yanmamış tütün ile tütün dumanı) NNK'un yaygın bulunması ve mekanistik ve biyomarker verileri ile birleştirildiğinde, tütün ile oluşan kanserde önemli bir rol oynadığı sonucuna ulaşmak kaçınılmazdır. Tütüne özgü akciğer karsinojeni olması NNK ile ilgili çalışmaları artırmıştır. NNK metabolizması, DNA bileşik oluşumu ve onarımı, hücreliletim yolağı ve onkogen/tümör supresör gen aktivasyonu veya inaktivasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Birçok sistemde incelenen NNK metabolizmasının yaygın yolağı, 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) ve glukuronidlerine (NNAL-Glucs) dönüştürülmesidir (38). NNAL, NNK'a benzer karsinojenik aktiviteye sahipken, NNAL-Glucs detoksifikasyon ürünüdür. Bu nedenle insan idrarında NNAL ve NNAL-Glucs'in araştırılması, tütün karsinojenlerinin saptanması için özgün bir belirteç oluşturabilir. Günümüzde büyük çalışmalarda NNAL ve NNAL-Glucs'in miktarının saptanmasının olanaklı olduğu gösterilmiştir. NNAL ve NNAL-Glucs'in toplamı için "total NNAL" terimi kullanılmakta ve insanlarda tütün karsinojen varlığı için yararlı bir biyolojik belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. NNK ve NNAL'un bilinen yegane kaynağı tütün ürünleridir. İdrardaki total NNAL, diyet veya diğer kaynaklardan değil sadece tütün ürünlerine maruziyet sonucunda ortaya çıkmaktadır (38). Bunun denenebilmesi amacıyla sigara içme ilk 2 haftada %25, sonraki 2 haftada %50 ve daha sonraki 2 haftada %75 azaltılarak idrar örnekleri alınmış ve total NNAL ölçümü yapılmıştır. Total NNAL düzeylerinde çeşitli zaman dilimlerindeki ve başlangıçtaki düzeyler karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma dikkati çekmekte, ancak günlük sigara içimi ile karşılaştırıldığında az ve geçici bir azalma söz konusudur. Sigara içicisi günde daha az sigara içtiğinde, bu sigaraları farklı içerek, kompanzasyona gitmektedir. Bu nedenle günlük sigara içiminin azaltılmasının, karsinojen oluşumuna etkisi azdır ve riski azaltmada geçerli bir yöntem değildir. İkinci bir çalışmada normal, light ve ultra-light sigara içenlerin idrarında total NNAL araştırılmıştır. İdrardaki total NNAL, 1-hidroksipiren ve kotinin düzeylerinde farklılık olmadığı gösterilmiş ve daha önce epidemiyolojik çalışmalarda olduğu gibi, light sigara içenlerin akciğer kanserine karşı korunmadıkları gösterilmiştir (38). Diğer bir çalışmada ise "akciğer kanserlerinin önemli etkeni olan karsinojenlerin azaltıldığı" Omni sigaralar ile yapılmıştır. Bu çalışmada kendi kullandığı sigarayı 2 hafta kullandıktan sonra, 4 hafta nikotin bantlarına veya 4 hafta Omni'ye geçmeleri sağlanmıştır. İdrarda total NNAL incelendiğinde Omni ile %25, nikotin bandı ile %65 azalma gözlenmiştir. Tüm bu çalışmaların sonucunda dumansız tütünün daha az tütüne özgü karsinojen içerdiği gösterilmiş olmakla birlikte, sigaranın tamamen kesilmesi ve nikotin replasman tedavisinin çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (38).

## PASİF TÜTÜN MARUZİYETİNDE KANSER

Pasif içicilik (“secondhand smoke exposure”= “involuntary smoking”)’in akciğer kanseri gelişimine etkisi, sigara içmeyenlerdeki akciğer kanserlerinde p53 ve KRAS mutasyonlarının analiz edilmesi ile araştırılmıştır. Bu bireylerde iki epigenetik değişiklik saptanmıştır: CpG adacıklarının hipermetilasyonu ve tümörlerdeki DNA’nın global hipometilasyonu (29). Pasif tütün maruziyetinde de uçucu bileşikler (benzen, vinil klorid, akrolein gibi) içeren gaz fazı ve uçucu olmayan bileşikler içeren partikül fazı (alkaloid, nikotin, aromatik aminler, PAH gibi) bulunur (29).

Pasif içicilik konusunda total NNAL de araştırılmaktadır. Sigaraya maruz kalan sigara içmeyen bireylerde, sigara içen annelerin amniyotik sıvılarında, sigara içen annelerin yenidoğan bebeklerinin idrarında, anne-babaları sigara içen çocuklarda, ilkokul çocuklarında, sigara içen erkeklerle yaşayan kadınlarda, sigara içen hastalara maruz kalan hastane çalışanlarında, kumarhanenin sigara içilen bölümlerinde, sigara içilebilen lokanta ve barlarda sık sık bulunan insanlarda total NNAL ölçümü yapılması düşünülmektedir. Bu çalışmalarda total NNAL’un, sigara içmeyen ve maruz kalmayanlardan %1-5 daha yüksek çıkacaktır (38).

## TÜTÜN İLE OLUŞAN KANSERİN KLİNİĞİ

Sigara içenlerde içmeyenlere oranla, küçük adenokarsinomlar sıklıkla üst bölgelere yerleşirler, daha fazla invazyon gösterme eğilimindedirler, daha hızlı ilerler ve dedifferansiyedirler. Tütün dumanı, 30mm veya daha küçük çaplı periferik akciğer karsinomlarında karsinogenezi ve çok basamaklı ilerlemeyi etkileyebilir (39).

Kemoterapi veya kemoradyoterapi öncesinde sigarayı bırakan küçük hücreli kanseri olan hastalarda sağkalımın sigarayı bırakmayanlara oranla daha iyi olduğu gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışma, kemoradyoterapi sırasında tütün kullanımına devam edenlerde tedavinin ters etkilendiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada ise sigara içmeye devam etmenin sağkalımı azalttığı saptanmıştır (33). Tsao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında 1 yıllık sağkalım, hiç sigara içmeyenlerde, daha önce içenlerde ve hala içmeye devam edenlerde sırasıyla %63, %42 ve %43’tür (33).

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sigara içilmeye devam edilmesi durumunda, ikincil primer aerodigestif kanserlerin görülme olasılığında artış görülmektedir (33). Erken ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ve küçük hücreli kanserlerde sigara içilmesi tedaviyi etkilemektedir ve bu akciğer kanserlerinin biyolojik davranışlarındaki değişikliğe atfedilmektedir (33).

Klinik çalışmalar kemoterapi öncesinde sigarayı bırakan akciğer kanserli bireylerde, sigaraya devam edenlere oranla daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (23).

Akciğer kanserinde balgamda erken tanı belirteci olarak aberan DNA metilasyonunun gösterilebildiği vurgulanmaktadır. Başka bir çalışmada skuamöz hücreli kanserlerin klinik tanısından 3 yıl öncesinde p16'nın promoter metilasyonu gösterilmiştir (9).

## TÜTÜN KARSİNOGENEZİNDE HAYVAN MODELİ

Balb/c fareleri tütün dumanı toksisitesine duyarlı olmadıkları için akciğer kanseri modeli olamazlar. Bunun tersine A/J fare türü akciğer kanseri gelişimine hassas oldukları için akciğer karsinogenezinde kullanılabilirler (6). Birçok hayvanda deneysel çalışma yapılmış olmakla birlikte sigara dumanına bağlı olarak gelişen kanseri göstermek için hayvan modeli önemlidir çünkü yeni sigara markaları piyasaya çıkarken toksisitesi ve karsinojenitesini belirlemek, kemopreventif ajanların tütün dumanı ile ortaya çıkan kanserlerdeki önemlerini değerlendirmek ve kanser oluşum mekanizmalarını tanımlamak için veri elde edilmesini sağlar (40).

## KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th edition. W.B. Saunders Company, 1999:260-328.
2. Walaszek Z, Hanausek M, Slaga TJ. The Role of Skin Painting in Predicting Lung Cancer. *Inter J of Toxicol* 2007; 26:345-51.
3. Bocchetta M, Carbone M. Epidemiology and molecular pathology at crossroads to establish causation: molecular mechanisms of malignant transformation. *Oncogene* 2004; 23:6484-91.
4. Corrin B, Nicholson AG, eds. Pathology of the Lungs. Second edition. Churchill Livingstone, 2006:258-9.
5. Patel BP, Rawal UM, Rawal RM, et al. Tobacco, Antioxidant Enzymes, Oxidative Stress, and Genetic Susceptibility in Oral Cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:454-9.
6. Santiago LN, Fenley JC, Braga LC, et al. The Effect of Different Doses of Cigarette Smoke in a Mouse Lung Tumor Model. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2:176-81.
7. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutation Research* 2004; 567:447-74.
8. Risch A. and Plass C. Lung cancer epigenetics and genetics. *Int J Cancer* 2008; 123:1-7.
9. Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis* 2008; 29:1467-74.
10. Prueitt RL, Goodman JE, Valberg PA. Radionuclides in cigarettes may lead to carcinogenesis via p16INK4a inactivation. *J of Environ Radioactivity* 2009;1-5 (article in press).
11. Stavrides JC. Lung carcinogenesis: Pivotal role of metals in tobacco smoke. *Free Radical Biology & Medicine* 2006; 41:1017-30.
12. Husgafvel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutation Research* 2004; 567:427-45.
13. Kuper H, Adami HO & Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J of Inter Med* 2002; 251:455-66.
14. Poschl G. and Seitz H.K. Alcohol And Cancer. *Alcohol & Alcoholism* 2004; 39:155-65.
15. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7:149-56.

16. Hecht SS. Progress and Challenges in Selected Areas of Tobacco Carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008; 21:160-71.
17. Rubin H. Synergistic mechanisms in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates. *Carcinogenesis* 2001; 22:1903-30.
18. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis (Review). *Intern J Oncol* 2006; 29:745-52.
19. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1194-10.
20. Rubin H. Selective clonal expansion and microenvironmental permissiveness in tobacco carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21:7392-411.
21. Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9:667-75.
22. Catassi A, Servent D, Paleari L, et al. Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: Implications on lung carcinogenesis. *Mutation Research* 2008; 659:221-31.
23. Egleton RD, Brown KC, Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:151-8.
24. Kitamura M, Kasai A. Cigarette smoke as a trigger for the dioxin receptor-mediated signaling pathway. *Cancer Letters* 2007; 252:184-94.
25. Ginzler KH, Maritz GS, Marks DF, et al. Nicotine For The Fetus, The Infant and the Adolescent? *J Health Psychol* 2007; 12:215-24.
26. Cohen V, Khuri FR. Chemoprevention of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:279-83.
27. Yuan J, Ma J, Zheng H, et al. Overexpression of OLC1, Cigarette Smoke, and Human Lung Tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1592-605.
28. Mossman BT, Lounsbury KM, Reddy SP. Oxidants and Signaling by Mitogen-Activated Protein Kinases in Lung Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34:666-9.
29. Besaratinia A, Pfeifer GP. Second-hand smoke and human lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9:657-66.
30. Lantuejoul S, Salameire D, Salon C & Brambilla E. Pulmonary preneoplasia-sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 2009; 54:43-54.
31. Cote ML, Yoo W, Wenzlaff AS, et al. Tobacco and estrogen metabolic polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in women. *Carcinogenesis Advance Access published January 27, 2009*.
32. Vineis P, Matullo G, Manuguerra M. An evolutionary paradigm for carcinogenesis? *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:89-95.
33. Yoshino I. and Maehara Y. Impact of Smoking Status on the Biological Behavior of Lung Cancer. *Surg Today* 2007; 37:725-34.
34. Jin Q, Menter DG, Mao L, et al. Survivin expression in normal human bronchial epithelial cells: an early and critical step in tumorigenesis induced by tobacco exposure. *Carcinogenesis* 2008; 29:1614-22.
35. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis*, 2007; 28:507-18.
36. Wu X, Zhao H, Suk R, Christiani DC. Genetic susceptibility to tobacco-related cancer.

- Oncogene 2004; 23:6500-23.
37. Keith RL, Miller YE. Lung cancer: genetics of risk and advances in chemoprevention. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:265-71.
  38. Hecht SS. A tobacco-specific lung carcinogen: From basic research to tobacco control. Invited Abstract: AACR-Cancer Research and Prevention Foundation Award Lecture.
  39. Maeshima AM, Tochigi N, Tsuta K, et al. Histological Evaluation of the Effect of Smoking on Peripheral Small Adenocarcinomas of the Lung. *J Thorac Oncol* 2008; 3:698-703.
  40. Hecht SS. Carcinogenicity studies of inhaled cigarette smoke in laboratory animals: old and new. *Carcinogenesis* 2005; 26:1488-92.

# TÜTÜN VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Yeşim TUNÇOK

Tütün ya da sigara dumanı gaz ve partikül fazı olmak üzere iki fazdan oluşur. Sigara içme sırasında ortaya çıkan 4000'den fazla maddenin çoğu partikül fazında bulunur. Tütün yapraklarında bulunan nikotin partikül fazının en önemli bileşenidir. Tar kısmında bulunan karsinojen maddeler de partikül fazındadır. Sigara içme çok sayıda ilaç etkileşmesi ile ilişkilidir. Bu bölümde tütün ve ilaç etkileşmelerinin mekanizması ve klinik olarak önemli tütün ilaç etkileşmeleri gözden geçirilecektir.

## TÜTÜN VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ MEKANİZMALARI

Tütün ve ilaç etkileşimleri farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşmeler olarak iki bölümde incelenir:

### Farmakokinetik etkileşmeler

Sigara dumanında bulunan ve kanserojenik etkiden sorumlu polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) karaciğerde sitokrom p450 izoenzimlerinden CYP1A1, CYP1A2 ve CYP2E1'yi indükler. Substratı CYP1A2 olan çok sayıda ilacın metabolizmasının artışı farmakolojik etkisinin azalmasıyla sonuçlanır. Bu durumda sigara içenlerde CYP1A2 ile metabolize edilen ilaçların dozunun artırılması gerekir. Diğer bir metabolik yolak olan glukuronid konjugasyonu da PAH tarafından indüklenir. Sigara içindeki nikotin farmakokinetik etkileşmelere katkıda bulunmaz. Tütünle farmakokinetik mekanizmalarla etkileşmeye giren kafein, antipsikotik ilaçlar, antiaritmikler, takrin, teofilin ve insülin gibi ilaçlar klinikte sık kullanılmaktadır (1-4) (Tablo 1).



<b>Tablo 1. Klinikte önemli farmakokinetik tütün ve ilaç etkileşimleri (3)</b>		
<b>İlaç</b>	<b>Farmakokinetik etki</b>	<b>Öneriler</b>
Flekainid	Klerensin artışı, plazma düzeyinde düşme ve ilaç düzeylerinin izlenmesi	Sigara içenlerde dozun artırılması
Fluvoksamin	Klerensin artışı, biyoyararlanım ve plazma düzeyinde düşme	Doz artışı önerilmez ancak sigara içenler daha yüksek dozlara gereksinim duyabilir
Haloperidol	Klerensin artışı, plazma düzeyinde düşme	Klinik önemi kesin değil
Heparin	Klerensin artışı, yanlanma ömründe kısalma	
Kafein	Klerensin artışı, plazma düzeyinde düşme	Sigarayı bırakanlarda günlük kafein alımının azaltılması
Klorpromazin	Biyoyararlanımda ve plazma düzeyinde azalma	Sigara içenlerde dozun artırılması
Klozapin	Klerensin artışı, plazma düzeyinde düşme	Doz düzeltme faktörünün (1.5) kullanılması
Meksiletin	Oral klerensin artışı, yanlanma	Sigara içenlerde dozun artırılması ömründe kısalma
Olanzapin	Klerensin artışı, plazma düzeyinde azalma	Sigara içenlerde dozun artırılması
Propranolol	Oral klerensin artışı	Sigara içenlerde dozun artırılması
Takrin	Plazma düzeyinde azalma, yanlanma ömründe artış	Sigara içenlerde dozun artırılması
Teofilin	Klerensin artışı, yanlanma ömründe kısalma	Sigara içenlerde dozun ilaç düzeyi izlemine göre ayarlanması
Varfarin	Varfarin klerensinde artış	INR izlemine göre doz ayarlanması

### a) Flekainid

Sınıf I antiaritmiklerden biri olan flekainid başlıca CYP1A2, daha az oranda da CYP1A2 enzimi ile metabolize edilir. Bir metaanalizde sigara içmenin flekainidin klerensini %61 oranında artırdığı ve plazma çukur düzeyini ise %25 oranında azalttığı saptanmıştır (5). Karaciğerde metabolizmasının artışı nedeniyle ventrikül aritmisinin tedavisinde, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek dozda flekainid verilmesi gerekir. Ayrıca flekainidin terapötik aralığı dar olduğundan plazma düzeyinin izlenmesi gereklidir.

### b) Fluvoksamin

Serotonin selektif geri alım inhibitörlerinden biri olan fluvoksamin karaciğerde CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri ile metabolize edilir. Sigara içenlerde fluvoksaminin maksimum serum düzeyinin %32, kararlı durum düzeyinin %39 ve biyoyararlanımının %31 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu azalma sigara içenlerde CYP1A2 enziminin olası doyunluğu ve CYP2D6 enziminin genotipindeki farklılık ile açıklanmaktadır (6).

### c) Haloperidol

Haloperidol başlıca CYP2D6 ve CYP3A4, daha az oranda da CYP1A2 enzimleri ile metabolize edilen bir antipsikotik ilaçtır. Bazı araştırmalarda sigara içen-

lerde haloperidoln klerensinin %44 oranında arttığı, plazma düzeyinin ise %70 oranında azaldığı saptanmasına karşın diğerlerinde bir farklılık bulunmamıştır. Ohara ve arkadaşlarının Japonlarda yaptığı araştırmada ise sigara içenlerde haloperidol düzeylerindeki değişikliklerin CPY2D6 enziminin genetik polimorfizminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (7).

#### **d) Heparin**

Sigara içenlerde heparin klerensinin arttığı, yarılanma mrnn kısaltıldığı saptanmıştır. Bu etkinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara içmenin protrombotik etkilerinin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (2).

#### **e) Kafein**

Karaciğerde CYP1A2 enzimi ile metabolize edilen kafeinin klerensi sigara içenlerde %56 oranında artmıştır. Kafeinin plazma düzeyinin de sigara içmeyenlerde içenlere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (8). Alkoliklerde bu etki maskelenmiŐtir. Sigara içenlerde günlük alınan kafein miktarının sigara içmeyenlere göre arttığı saptanmıştır. Sigarayı bırakanlarda kafein alımı, içecekler, diyetle alım ve tezgah üstü ilaçlar da dikkate alınarak hesaplanmalı ve günlük kafein alımının %50 oranında kısıtlanması önerilmelidir. Sigarayı bırakanlarda kafein klerensinin azalması nedeniyle oluşan kafein aŐırlıđı nikotin yoksunluğunu taklit edebilir ya da artırabilir.

#### **f) Klorpromazin**

Klorpromazin karaciğerde başlıca CYP2D6, daha az oranda da CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize edilen bir antipsikotik ilaçtır. Bazı araştırmalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre biyoyararlanımının %36, maksimum serum düzeyinin ise %24 oranında azaldığı saptanmıştır. Diğer bazı araştırmalarda ise sigara içenlerde klorpromazine bağlı ortostatik hipotansiyon ve uyuşukluk halinin sigara içenlerde daha az olduğu ve bunun plazma düzeyinden bağımsız olarak farmakodinamik etkileŐmeden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (2).

#### **h) Klozapin**

Klozapin karaciğerde CYP1A2, CYP2C19 ve olasılıkla CYP3A4 enzimi ile metabolize edilen bir atipik antipsikotiktir (9). Araştırmalarda sigara içenlerde plazma klozapin düzeylerinin içenlerin plazma düzeyinin %68-81'i oranında olduğu saptanmıştır. Sigarayı bırakanlarda klozapin dozunun 2-4 hafta boyunca 1.5 kat azaltılarak verilmesi önerilmektedir (10).

#### **ı) Meksiletin**

Sınıf Ib antiaritmiklerden biri olan meksiletin, karaciğerde CYP1A2 ve CYP2D6 ile metabolize edilir. Bir araştırmada sigara içenlerde içmeyenlere göre meksiletinin klerensinin %25 oranında arttığı, yarılanma mrnn ise %36 oranında

azaldığı saptanmıştır. Aynı araştırmada sigara içenlerde meksiletinin glukuronid konjugasyonunun ve oksidatif metabolizmasının indüklendiği gösterilmiştir (3).

### **i) Olanzapin**

Olanzapin başlıca glukuronidasyonla, daha az oranda da CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri ile metabolize edilen bir antipsikotik ilaçtır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre olanzapin plazma kararlı durum düzeyinin 5 kat azaldığı, olanzapin klerensinin de %98 oranında arttığı saptanmıştır (11,12).

### **j) Beta blokörler**

Tütün ile beta blokörler arasında hem farmakokinetik hem de farmakodinamik etkileşme vardır. Bir araştırmada bir beta blokör olan propranolün klerensinin sigara içenlerde %70 oranında arttığı, biyoyararlanımın ise %50 oranında azaldığı saptanmıştır. Propranolün klerensinin artışı glukuronidasyonun ve yan zincir oksidasyonunun artışına bağlıdır. Farmakodinamik etkileşme sonucu, beta blokörlerin sigara içenlerde kalp atım hızı ve kan basıncının kontrolünde nikotinin neden olduğu katekolamin artışı nedeniyle daha az etkili olduğu bulunmuştur. Sigara içenlerde beta blokör dozu artırılmalıdır (2).

### **k) Takrin**

Alzheimer hastalığında kullanılan takrin karaciğerde büyük ölçüde CYP1A2 enzimiyle metabolize edilir. Sigara içenlerde plazma takrin düzeyleri içmeyenlerinkinin üçte biri kadardır. Ayrıca takrin yarılanma ömrü sigara içenlerde %50 oranında kısalmıştır. Bu durumda sigara içenlerde dozu artırılmalıdır (2).

### **l) Teofilin**

Teofilin karaciğerde CYP1A2 enzimiyle metabolize edilir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre teofilin klerensinin %58-100 oranında arttığı, yarılanma ömrünün ise iki kat kısaldığı saptanmıştır (2). Ayrıca ebeveynleri en az günde 1 paket sigara içen astımlı çocuklarda teofilin metabolizmasındaki artışa bağlı olarak teofilin klerensinin %51 oranında arttığı, plazma kararlı durum düzeylerinin ise %24.5 oranında azaldığı gösterilmiştir (13). Sigarayı bırakanlarda teofilin klerensi azalacağından doz azaltılmalıdır. Teofilin terapötik aralığının dar olması nedeniyle plazma düzeyi izlemi yapılarak doz ayarlanmalıdır.

### **Farmakodinamik etkileşmeler**

Farmakokinetik tütün ilaç etkileşmelerinin çoğu nikotine bağlıdır. Nikotin sempatik sinir sistemini aktive ettiğinden etkileştiği ilaçların farmakolojik etkilerini azaltabilir (Tablo 2).

### **a) Benzodiazepinler**

Sigara içenlerde benzodiazepinlerden diazepam ve klordiazepoksidin içmeyenlere göre daha az uyku hali oluşturduğu saptanmıştır. Farmakokinetik parametre-

<b>Tablo 2. Klinikte önemli farmakodinamik tütün ve ilaç etkileşimleri (3)</b>		
<b>İlaç</b>	<b>Farmakokinetik etki</b>	<b>Öneriler</b>
Benzodiazepinler	Sedasyon ve uyku halinde azalma	Sigara içenlerde dozun artırılması
Beta blokörler	Kalp atım hızı ve kan basıncı etkilerinde azalma	Sigara içenlerde dozun artırılması
İnhale kortikosteroidler	Astımlı hastalarda inhale kortikosteroidlere yanıtta azalma	Sigaranın bırakılması
Klorpromazin	Ortostatik hipotansiyon ve sedasyonda azalma	Sigarayı bırakanlarda sedasyon ve ortostatik hipotansiyonda artış
Kombine oral kontraseptifler	Yaşlı kadınlar ve çok sigara içenlerde kardiyovasküler advers etki riskinde artış	Günde 15'den fazla sigara içenler ve 35 yaşın üstündeki kadınlarda kullanılmamalı
Opioidler	Ağrı kesici etkide azalma	Sigara içenlerde ağrı kesici etki için daha yüksek dozda verilmeli

lerde değişiklik saptanamadığından, bu durumun sigara içindeki nikotinin merkezi sinir sistemindeki uyarıcı etkisinin benzodiazepinlerin sedatif etkisini azaltmasına bağlanmıştır (3). Sigara içenlerde benzodiazepinlerin sedatif etkisini göstermesi için daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilir.

### **b) Kombine oral kontraseptifler**

Oral kontraseptiflerin kardiyovasküler advers etkileri, derin ven trombozu, akciğer embolisi, inme ve miyokard infarktüsüdür. Sigara içme daha çok arteriyel olaylar olan inme ve miyokard infarktüsü riskini artırmaktadır. Günümüzde kullanılan oral kontraseptiflerin içindeki östrojen ve progesteronun 2-5 katı dozlardaki östrojen ve progesteronun bu advers etkileri oluşturma riski daha fazladır. Özellikle 35 yaşın üstünde ve çok sigara içen kadınlarda oral kontraseptiflerin kardiyovasküler advers etki riski çok artmıştır. Bu nedenle 35 yaşın üstünde çok fazla sigara içen kadınlarda kombine oral kontraseptifler kullanılmamalıdır. Yalnızca progesteron içeren kontraseptif kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki olmadığından sigara içen kadınlarda yalnızca progesteron içeren kontraseptifler tercih edilmelidir (14).

### **c) İnhale kortikosteroidler**

Astımı olan sigara içicilerde içmeyenlere göre inhale kortikosteroidlere yanıtın azaldığı saptanmıştır (15,16). Bu hastalarda kortikosteroid dozu artırılmalı ve sigara bırakma polikliniklerine yönlendirme yapılmalıdır.

Sonuç olarak; tütün kullanımı ya da sigara içme sırasında ilaçları metabolize eden enzimlerle etkileşen çeşitli kimyasallar açığa çıkmaktadır. Klinik önemi olan tütün ilaç farmakokinetik etkileşimlerinden sorumlu olan CYP1A2 enziminin induksiyonudur. Farmakodinamik tipteki tütün ilaç etkileşimleri ise sigaradaki nikotinin uyarıcı etkisinin beyin ve kardiyovasküler sistemdeki etkilerinin sonucudur. Hekim tütün ile etkileşen ilaç kullanan sigara içenlerin daha yüksek doz-

da ilaca gereksinim duyacaklarını göz ardı etmemeli, doz ayarlaması yapmalıdır. Tersine sigaranın bırakılması sırasında da etkileşen ilaçların dozunda azaltma gereksinimi unutulmamalıdır.

Özellikle sigara içme ile indüklendiği bilinen CYP1A1, 1A2, 2E1 ve glukuronil transferaz enziminin substratı olan ilaçlarla yapılan klinik araştırmalarında sigara içmeyen gönüllüler çalışmaya alınmalıdır. Sigara içme davranışı konusunda kuşular için nikotin metaboliti kotininin kan, idrar ya da idrarda ölçümünden yararlanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Kayaalp O, Güven H. Nikotin ve diğer ganglion stimüle ediciler, sigara ve sağlık, ganglion bloke edici ilaçlar. İçinde: Kayaalp SO; ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. baskı. Hacettepe Taş Kitapçılık, 2005:1006-16.
2. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet* 1999; 6:425-38.
3. Kroon LA. Drug interactions and smoking: Raising awareness for acute and critical care providers. *Crit Care Nurs N Am* 2006; 18:53-62.
4. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1917-21.
5. Trujillo TC, Nolan PE. Antiarrhythmic agents: Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 2000; 23:509-32.
6. Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:399-403.
7. Ohara K, Tanabu S, Yoshida K, et al. Effects of smoking and cytochrome p450 2D6\*10 allele on plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:945-9.
8. de Leon J, Diaz FJ, Roger T, et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:165-71.
9. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady state concentrations in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:398-407.
10. de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004; 55:491-3.
11. Carillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, et al. Role of smoking cytochrom p450(CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:119-27.
12. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychosis. *Drugs* 1997; 53:281-98.
13. Mayo P. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monit* 2001; 23:503-5.
14. Schiff I, Bell WR, Davis V, et al. Oral contraceptives and smoking, current considerations: recommendations of a consensus panel. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6 pt.2):383-4.

15. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus nonsmokers with mild asthma. *Thorax* 2005; 60:282-7.
16. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:226-30.

# MESLEKSEL, ÇEVRESEL MARUZİYETLER VE TÛTÛN

Fatma FİDAN, Ebru PALA ÖZDEMİR

Çevresel tütün dumanı (ÇTD) maruziyeti ile artmış morbidite ve mortalite arasında iyi bilinen sebep sonuç ilişkisi vardır. Çevresel tütün dumanı maruziyetinin prematür ölümlere, kanser, kardiyovasküler ve solunumsal hastalıklara neden olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik ve biyolojik kanıtlar bulunmaktadır (1). Sigara içmeyen erişkinler arasında ÇTD maruziyetinin primer kaynağı iş yerleridir. Yurt dışında yapılan araştırmalarda tütün kullanımının serbest olduğu bar, lokanta, kafe gibi buluşma yerlerinde çalışanlar diğer işlerde çalışanlara kıyasla daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda ÇTD'ye maruz kalmaktadırlar (2-5). Ülkemizde kahvehaneler yoğun mesleki ÇTD maruziyeti olan iş yerlerinin başında gelmektedir (6,7).

Çevresel tütün dumanı maruziyeti ABD'de yıllık 65.000 sigara içmeyen kişinin ölümüne yol açmakta ve önlenebilir ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (8). Avrupa Birliği ülkelerinde iş yerinde yaklaşık 7.5 milyon işçinin ÇTD'ye maruz kaldığı bildirilmektedir (9). Çevresel tütün dumanı maruziyetinin yoğun olduğu iş yerlerinde çalışanlarda akciğer ve diğer solunum sistemi kanserlerinin gelişme riski daha yüksektir (2). Çeşitli çalışma sonuçlarına göre bu işyerlerinde çalışanların akciğer kanseri riskinin 410/100000 olabileceği sonucuna varılmıştır (4). Çevresel tütün dumanı maruziyeti ile gelişen kardiyovasküler risk, kronik aktif içicilerdeki riskin %80-90'ı kadar yüksektir (10).

Ülkemizde işyerlerinde ÇTD maruziyeti sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Kömür ve arkadaşlarının (11) mesleki, çevresel maruziyetler ve akciğer sağlığı ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında bir yıllık sürede kliniklerine yatan 488 hasta

değerlendirilmiştir. Olguların %56.8'inin çocukluğunda, %35'inin şu anda evde, %55.8'inin de iş yerinde pasif sigara dumanı maruziyeti olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada çocukluğunda evde ya da işyerinde sigara dumanı maruziyeti olanlarda olmayanlara göre akciğer kanseri tanısı ile yatış diğer hastalıklar nedeniyle yatışa göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

### **İşyerinde ÇTD Maruziyetine Bağlı Mortalite**

İş yerinde ÇTD maruziyetinden kaynaklanan mortalite oranları kronik obstrüktif akciğer hastalığında %1.1, akciğer kanserinde %2.8, iskemik kalp hastalığında %3.4, astımda %4.5, serebrovasküler olayda %9.4 olarak bildirilmektedir (12). İş yerinde ÇTD maruziyetine bağlı ABD'de koroner hastalıktan ölüm 32.000-40.000/yıl dolayındadır (13).

Finlandiya'da 1996'da mesleki çevresel sigara dumanı maruziyeti nedeniyle mortalite oranının Fin halkının total mortalitesinin %0.9'u olduğu bildirilmiştir (12). İngiltere'de her yıl pasif içicilik nedeniyle 617 işyeri çalışanın öldüğü, bunların 54'ünün bar ve lokanta çalışanları olduğu rapor edilmektedir (14).

### **İşyerinde ÇTD Maruziyet Düzeyinin Belirlenmesi**

İş yerlerinde çalışanlarda ÇTD maruziyeti işyeri havasında nikotin konsantrasyonu, idrar veya tükürükte kotinin, saçta nikotin ve ekspiryum havasında karbonmonoksit düzeyi ölçülerek gösterilebilmektedir (3,4,7).

Hava nikotin konsantrasyonu bar, lokanta gibi işyerlerinde ofis ve kişisel evlere kıyasla 18.5 kat daha yüksektir (4). Avrupa'daki bar, lokanta, kafeterya ve fast-food lokantalarda ÇTD maruziyetini objektif olarak dökümanete etmek üzere 8 farklı ülkeden (Avusturya, Fransa, Yunanistan, İtalya, İrlanda, İspanya, Polonya ve Slovak Cumhuriyeti), 10 ayrı şehirde işyerlerinin havadaki nikotin konsantrasyonlarının ölçüldüğü bir araştırmada en yüksek nikotin konsantrasyonları disko ve barlarda iken, lokanta, kafeterya ve fast-food lokantalarda nikotin konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur. Sigara içilen yerlerde içilmeyen yerlere kıyasla havadaki ortalama nikotin konsantrasyonu belirgin olarak daha yüksektir (sırasıyla 4.40 µg/m<sup>3</sup>, 1.41 µg/m<sup>3</sup>) (15). Çalışmanın yürütüldüğü dönemde bar ve lokanta gibi işyerlerini de kapsayan tam sigara yasağı düzenlemesi bu ülkelerden sadece İrlanda'da uygulanıyor olup çalışmada İrlanda hariç diğer Avrupa ülkelerinde bu iş sektöründe çalışanlarda çok yüksek ÇTD maruziyeti olduğu saptanmıştır. Ayrılmış bölümleri olan işyerlerinde sigara içilen alanlarda sigara içilmeyen alanlara kıyasla havadaki ortalama nikotin konsantrasyonu 3 kat daha yüksektir (15). İrlanda'da sigara yasağı sonrası barlarda nikotin seviyesinde yaklaşık %83 azalma olduğu bildirilmiştir (16). Benzer çalışmalarda bar, lokanta gibi iş sektörlerinde sigara yasağı sonrası ÇTD belirteçlerinin havadaki konsantrasyonunda %80-95 oranında azalma söz konusudur (17-20).



Lokanta, bar ve oyun salonlarında sigara yasağının getirilmesinden sonra, bu işyerlerinde çalışanlarda kendi belirttikleri sigara dumanı maruziyetinde ve tükürük kotinin düzeyinde belirgin azalma olmaktadır (21). Yasağın getirilmesinden sonraki aylar boyunca maruziyet azalmaya devam etmektedir. Bir çalışmada sigara içmeyen bar çalışanlarının tükürük kotinin düzeyi, partneri sigara içen ama kendi sigara içmeyen birinin tükürük kotinin düzeyine kıyasla 4 kat daha fazla saptanmıştır (17). Benzer şekilde Yeni Zelanda'da sigara içmeyen ancak sigara içilen bar, lokanta gibi işyerlerinde çalışanlarda, sigara içmeyen ve sigara yasağının olduğu yerde çalışanlara kıyasla tükürük kotinin seviyesi 3-4 kat daha fazladır (22). İskoçya'da bar çalışanlarında sigara yasağı öncesi ve 12 ay sonrası karşılaştırıldığında tükürük kotinin düzeyleri ortalama %89 azalmıştır (23). İrlanda'da da yasak sonrası tükürük kotinin düzeyinde bar çalışanlarında %80 (24,25), otel çalışanlarında %48 azalma bildirilmektedir (16).

Uzun süreli ÇTD maruziyetini gösteren saç nikotin düzeyi, sigara içmenin yasak olmadığı bar ve lokanta ve kahvehanelerde çalışanlarda, sigara içilmeyen yerde çalışanlara göre daha yüksektir (26,27).

İzmir'de yürütülen, ekspiryum havasındaki karbon monoksit (CO) düzeyinin bakıldığı bir araştırmaya göre hem sigara içen hem de sigara içmeyen kahvehane müşterilerinde kahvehaneye gitmeyen kişilere göre CO düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir (7).

### **İşyerinde ÇTD Maruziyetinin Sağlık Üzerine Etkileri:**

Sigara içilen iş yeri çalışanlarında sigarasız ortamlarda çalışanlara kıyasla daha fazla solunumsal ve irritasyon semptomları vardır (22,25,28). İş yerinde yüksek ÇTD maruziyeti olanlarda solunum fonksiyonları da etkilenmektedir. Fidan ve arkadaşlarının araştırmasında kahvehane çalışanlarında kontrol grubuna göre solunum semptomlarında anlamlı artış saptanmıştır. Kahvehanede çalışmanın kronik bronşit için 4.3 kat artmış anlamlı bir risk oluşturduğu, kahvehane çalışanlarında kontrol grubuna göre FEV<sub>1</sub>'de %5.1, FVC'de %3.4, FEF<sub>25-75</sub>'de %9.8 oranında azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca vücut kitle indeksi ve sigara içme durumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra kahvehanede çalışmak, havayolu hastalığı için 5.35 kat risk oluşturmaktadır (27). Ev ve iş yerinde çevresel tütün dumanına maruz kalanlarda fonksiyonel değişikliğin araştırıldığı diğer çalışmalarda FEV<sub>1</sub>'de 100-250 ml, FVC'de 150-270 ml ve FEV<sub>1</sub>'de %2.8-9.4, FVC'de %2.6-7.6 düzeyinde azalmalar bulunmuştur (29-35).

Lokanta ve barlarda sigaranın yasaklanması, ÇTD maruziyetinin azalmasını ve burada çalışanların solunumsal ve duyuşsal semptomlarının düzelmesini sağlamaktadır (24,30,36). Sigara içilen bar ve tavernalarda çalışan garsonlarda iş yerinde sigara içiminin yasaklanmasından sonra solunumsal semptomlarda belirgin

azalma, solunum fonksiyon testlerinde ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde iyileşme olmaktadır (25, 30).

### **İş Yerlerinde Sigara İçilmesini Yasaklayan Kanunlar**

Çevresel tütün dumanı maruziyetine bağlı sağlık riskleri hakkındaki kaygılar artıkça, birçok toplumda halka ait toplu yerlerde (örneğin lokanta, bar, toplu taşıma araçları, özel çalışma yerleri, alışveriş merkezleri) sigarayı kısıtlayan veya yasaklayan ulusal ve bölgesel kanunlar gittikçe artmıştır (37). Ülkemizde 1996 yılında 4207 sayılı kanun ile resmi kamu kurum ve kuruluşları ile toplu ulaşım araçlarında sigara içilmesi yasaklanmıştır. 2008 yılında çıkan 5727 sayılı “Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun” ile özel hukuk kişilerine ait olan lokantalar ile kahvehane, kafeterya, birahane gibi eğlence hizmeti verilen işletmeler dışında kalan alanlarda tütün ürünlerinin tüketilmemesi uygulaması 19 Mayıs 2008 tarihinde başlamıştır. Bu işletmelerde ise uygulamanın başlama tarihi 19 Temmuz 2009’dur.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nin Kaliforniya eyaleti 1995’de özel iş yerlerinde, 1998’de bar ve lokanta gibi işyerlerinde sigara içme yasağı getiren ilk eyalettir. Ardından Connecticut, Delaware ve Maine eyaletleri de lokanta ve barları kapsayan benzer kanunları getirmiştir. 2003’te New York’ta kanun kabul edilmiş ve lokanta, bar, oyun salonları dahil tüm toplu yerlerde sigara yasaklanmıştır (38). Avrupa’da kapsamlı bir sigara yasağını ilk uygulayan ülke 2004’te İrlanda olmuştur. Onu Norveç, İtalya, İsveç, İskoçya, Yeni Zelanda gibi ülkeler takip etmiştir. İspanya 2006, İngiltere 2007 ve Fransa 2008 yılında benzer kanunu uygulamaya başlamıştır. Bu alanda en geç kalmış Avrupa ülkelerinden biri de Almanya’dır. Eylül 2007’de toplu taşıma araçlarında ve devlet dairelerinde sigaranın yasaklandığı ülkede, bar ve lokantalar için benzer bir uygulama 2008 yılında başlamıştır (24,25,39-42).

### **İşyerlerinde Uygulanan Kısmi Kısıtlamaların Etkinliği**

İşyerlerinde yapılan parsiyel kısıtlamalar sigarasız bölümde ÇTD konsantrasyonunu azaltmaktadır ancak çalışanların maruziyetini tamamen engelleyememektedir. Bar ve gece klüblerinde sigara içimi daha yoğundur ve ÇTD konsantrasyonunun lokantalara göre 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Açıkta ki bar ve gece kulüplerinde sigara içenlerle içmeyenleri basit bir şekilde ayırmak sigarasız alanlar oluşturmak için yetersizdir. Eğer sigarasız alan hava dağılım sistemine dikkat edilmeden oluşturulursa sigara içilen bölüme kıyasla sigarasız bölümde daha yüksek ÇTD konsantrasyonuna bile neden olabilir (43).

Fiziksel bariyerler olmadan sadece karışık ventilasyon, gerçek sigarasız bölüm oluşturamamaktadır (1,43-48). Bar ve lokanta gibi işyeri çalışanlarında ÇTD maruziyetini azaltan diğer çözümler, tüm iş yerinde sigara yasağı veya hava geçişi-

ni tamamen önleyen fiziksel bariyerlerin oluşturulmasıdır (49-51). Albers ve arkadaşları (52) tarafından yapılan bir çalışmada lokanta ve barlarda bölgesel temiz hava regülasyonu ve erişkinlerde ÇTD maruziyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçlar net olarak göstermiştir ki daha sıkı düzenlemesi olan lokanta ve barlarda daha düşük ÇTD maruziyeti olmaktadır.

### **İş Yerlerinde Sigara Yasağının İşyeri Geliri ve Müşteri Üzerine Etkileri**

ABD'de bar ve lokantalarda sigara içiminin yasaklanması ile ilgili kanun çıkmadan önce ve çıktıktan sonra, tütün endüstrisi, Ulusal Sigara İçiciler Birliği ile bazı bar sahipleri müşteri kaybı ve iş yeri gelirlerinde azalma olacağından şikayetçiydi (53,54). Bu düşüncelerin aksine, çalışmalar bar müşterilerinin kanunu desteklediğini, barlara daha fazla geldiklerini ve daha uzun süre kaldıklarını, aynı zamanda kanunun bar gelirleri üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir (55-57).

Sigara içilmesini yasaklayan kanunların oyun kulüplerinde, toplam oyun gelirleri ya da makine başına ortalama gelir üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (58). Hyland ve Cummings, New York'ta 1995 sigara yasağının restoran sektörü büyümesinde olumsuz etkisi olmadığını, aksine 1993'ten 1997'ye kadar 3 kat büyüme olduğunu bildirmektedir (59). Bir başka çalışmada sigara yasağı olan ve olmayan lokantaların 1986'dan 1993'e kadar satışları incelenmiş ve sigara yasağı olan lokantaların satışlarında olumsuz etkilenmenin olmadığı gösterilmiştir [60]. Benzer şekilde Sciacca ve Eckrem, sigara yasağından bir yıl sonra lokanta satışlarında %16 ve %25.8 arasında artış saptamışlardır (61). Bar, restoran, oyun kulüpleri ve turizm işletmelerine odaklanan birçok çalışma, sigara yasağının olumsuz etkisinin olmadığını, gelirleri etkilemediğini göstermektedir (56, 62-66).

### **İşyerlerinde Sigara İçme Yasağı ile İlgili Tutum ve Görüşler**

Sigara yasağından sonra lokanta müşterilerinin %81.5'inin dışarıda yemek yeme alışkanlıklarını değiştirmeyeceğini bildiren bir araştırmaya göre (67) müşterilerin %60.5'i sigara yasağının dışarıda yemek yemeyi daha eğlenceli hale getirdiğini, %34.4'ü herhangi bir değişiklik yapmadığını ve sadece %5.1'i daha az eğlenceli hale getirdiğini söylemişlerdir (67). Lokanta müşterilerinin %64'ü lokantada sigara içmeyen yer tercih etmişlerdir. Sigara içmeyenlerin %71'i ve sigara içenlerin %43.7'si dışarıda yemek yerken ÇTD'den rahatsız olduklarını bildirmişlerdir.

Kaliforniya'da barlarda çalışanlar ve bar sahiplerinin sigarasız bir çevrede çalışma düşüncesi kanun öncesi %17, kanun sonrası %51'dir ( $p < 0.001$ ) (68). Müşteriler sigara içtiği zaman bar sahipleri ya da çalışanlarının sigarayı söndürmeleri veya dışarıda içmelerini söylemeleri kanun öncesi %43, kanun sonrası %82 ( $p < 0.001$ ) olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak sigarasız bar kanununun bar çalışanlarında pozitif ve anlamlı davranışsal değişikliklere yol açtığı görülmektedir.

Ülkemizde Afyon ilinde 2005 yılında yapılan bir çalışmada kahvehane, lokanta, kafeterya çalışanları ve müşterilerinin sigara ile ilgili bilgi ve tutumları, bu iş yerlerinde sigaranın yasaklanması hakkındaki görüşleri değerlendirilmiştir (69). Buna göre kahvehane, lokanta gibi iş yerlerinde sigara içilmesinin yasaklanması ile ilgili bir kanun çıkmasını en yüksek oranda kahvehane grubundakiler (%78.6), en düşük oranda kafeterya grubundakiler (%51.2) istemekteydi. Bu çalışmada iş yeri sahibi %44.4, iş yeri çalışanı %70.1, müşteriler %63.5 oranında bu şekilde yeni bir kanun çıkmasını istediklerini belirtmişlerdir. İş yeri sahipleri %81.5 oranında bu yeni kanunun müşteri sayısını ve iş yeri gelirlerini azaltacağını düşünüyorlardı. Sadece iş yerlerinde bulunan müşterilerde yapılan değerlendirmede, sigara içenler bu iş yerine gelme sıklığının %53.2 oranında azalacağını, sigara içmeyenler ise %51.6 oranında değişmeyeceğini bildirmişlerdir.

### **İşyeri Çalışanlarının ÇTD Hakkındaki Bilgi Düzeyleri**

İş yeri çalışanlarının ÇTD maruziyetinin sağlıkları üzerindeki etkileri konusunda bilgilili olmaları ABD'de sigara yasağı kanunundan önce 1998 yılında %21, kanundan sonra 2002 yılında %45'tir ( $p < 0.001$ ) (68). Bir başka çalışmada ise bar ve lokanta çalışanlarının hemen tamamının (%97.5) ÇTD maruziyetinin çeşitli hastalıklara yol açtığı konusunda bilgilili olduğu bildirilmiştir (67). Afyon ilinde yapılan çalışmada da kahvehane, lokanta ve kafeterya çalışanlarının %95'ten fazlasının ÇTD maruziyetinin akciğer kanseri, kalp hastalığı ve kronik bronşite yol açacağını, %90'ının da ani bebek ölümüne yol açacağını bildikleri saptanmıştır (69).

### **İş Yerlerinde Sigara İçilmesini Yasaklayan Kanuna Uyum ve Sonuçları**

İşyerlerinde sigara içiminin kısıtlanmasından sonra sigara ile ilgili davranışların nasıl değiştiğini araştıran çalışmalar sigara yasağı olan yerlerin genç insanlar arasında sigara kullanımını azalttığını ve sigaranın çok içildiği ve sigaraya tekrar başlamanın yüksek olduğu bar gibi yerlerde sigaranın bırakılmasını desteklediğini bildirmişlerdir. Başka çalışmalarda da bar çalışanları, patronlar ve halk sigara yasağını desteklemiştir (70).

Sigaranın yasaklanmasıyla bar çalışanlarında sigarasız ortamda çalışmaya doğru pozitif bir kayma olmuştur. Sigara yasağı kanunu ile sigaranın sosyal kabul edilebilirliği azalmış, sigara bırakma için sosyal bilinç gelişmiş, sigara tüketimi azalmıştır (52,70).

Kaliforniya'da bar ve lokantadaki müşteriler ve iş yeri çalışanlarında yapılan bir araştırmada, müşterilerin sigara içilmemesine uyumu, kanun öncesi ve kanun sonrası sırasıyla barlarda %45.7, %75.8,  $p < 0.0001$ , lokantalarda %92.2, %98.5,  $p < 0.0001$  olarak bulunmuştur. İş yeri çalışanlarının sigara içilmemesine uyumu kanun öncesi ve kanun sonrası sırasıyla barlarda %86.2, %94.7,  $p < 0.0003$ , lokantalarda %96.5, %99.2,  $p < 0.005$  olarak bildirilmiştir (38).

Wakefield ve arkadaşlarının çalışmasında 3019 lokanta müşterisinin %73.4'ünün sigara yasağı ile ilgili kanunu onayladığı bildirilmiştir. Sigara içenler içmeyenlere göre kanuna daha fazla karşı görüşte olduklarını bildirmiştir (67). İlimizde yapılan araştırmada iş yerinde sigara içmek yasaklınırsa %84 oranında bu yasağa uyacaklarını bildirmişlerdir (69).

Sonuç olarak, ülkemizde kahvehaneler başta olmak üzere bar, lokanta ve kafe gibi işyerlerinde ÇTD maruziyeti yüksektir. Çevresel tütün dumanı maruziyeti nedeniyle hem bu işyerlerinde çalışanlar hem de müşterilerin sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle bu iş yerlerinde sigara içilmesinin yasaklanması büyük önem taşımaktadır. Temmuz 2009 tarihinden itibaren sigara içme yasağına uyumu artırmak için işyeri sahipleri ve çalışanlarının ÇTD maruziyetinin sağlık üzerine olumsuz etkileri, yasak sonrası müşteri ve işyeri gelirlerinde azalma olmayacağı hakkında bilgilendirilmesi yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Maskarinec MP, Jenkins RA, Counts RW, Dindal AB. Determination of exposure to environmental tobacco smoke in restaurant and tavern workers in one US city. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10:36-49.
2. Siegel M. Involuntary smoking in the restaurant workplace. A review of employee exposure and health effects. *JAMA* 1993; 270:490-3.
3. Hahn EJ, Rayens MK, York N, et al. Effects of a smoke-free law on hair nicotine and respiratory symptoms of restaurant and bar workers. *J Occup Environ Med* 2006; 48:906-13.
4. Siegel M, Skeer M. Exposure to secondhand smoke and excess lung cancer mortality risk among workers in the "5 B's": bars, bowling alleys, billiard halls, betting establishments, and bingo parlours. *Tob Control* 2003; 12:333-8.
5. Wakefield M, Cameron M, Inglis G, et al. Secondhand smoke exposure and respiratory symptoms among casino, club, and office workers in Victoria, Australia. *J Occup Environ Med* 2005; 47:698-703.
6. Fidan F, Guven H, Eminoglu O, et al. Turkish coffeehouse "kahvehane" is an important tobacco smoke exposure area in Turkey. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68:1371-7.
7. Fidan F, Cimrin A. Tobacco smoke exposure in coffeehouse can be a potential threat for public health. *Turkish Respiratory Journal* 2007; 8:81-4.
8. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. *Epidemiology, physiology, and biochemistry*. *Circulation* 1991; 83:1-12.
9. Jaakkola M, Jaakkola J. Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. *Eur Respir J* 2006; 25:397-408.
10. Barnoya J, Glantz S. Cardiovascular effects of secondhand smoke. *Circulation* 2005; 111:2684-98.
11. Kömüs N, Albayrak S, Ellidokuz H, Çimrin A. Mesleksel, çevresel maruziyetler ve akciğer sağlığı ilişkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56:275-82.
12. Nurminen MM, Jaakkola MS. Mortality from occupational exposure to environmental tobacco smoke in Finland. *J Occup Environ Med* 2001; 43:687-93.

13. Howard G, Thun MJ. Why is environmental tobacco smoke more strongly associated with coronary heart disease than expected? A review of potential biases and experimental data. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 6):853-8.
14. Jamrozik K. Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis. *BMJ* 2005; 330:812-5.
15. Lopez J, Nebot M, Albertini M, et al. Secondhand smoke exposure in hospitality venues in Europe. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1469-72.
16. Mulcahy M, Evans DS, Hammond SK, et al. Secondhand smoke exposure and risk following the Irish smoking ban: an assessment of salivary cotinine concentrations in hotel workers and air nicotine levels in bars. *Tob Control* 2005; 14:384-8.
17. Semple S, Creely KS, Naji A, et al. Secondhand smoke levels in Scottish pubs: the effect of smoke-free legislation. *Tob Control* 2007; 16:127-32.
18. Repace J. Respirable particles and carcinogens in the air of Delaware hospitality venues before and after a smoking ban. *J Occup Environ Med* 2004; 46:887-905.
19. Sciandra R. New law is clearing the air in bars and restaurants, two studies show. Press release. Center for a Tobacco Free New York, September 26, 2003.
20. Travers M, Cummings KM, Hyland A. Indoor air quality before and after the New York clean indoor air law in western New York hospitality venues, July to September 2003. Presented at the 10th annual meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2004, Scottsdale.
21. Farrelly MC, Nonnemaker JM, Chou R, et al. Changes in hospitality workers' exposure to secondhand smoke following the implementation of New York's smoke-free law. *Tob Control* 2005; 14:236-41.
22. Bates M, Fawcett J, Dickson S, et al. Exposure of hospitality workers to environmental tobacco smoke. *Tob Control* 2002; 11:125-9.
23. Semple S, Maccalman L, Naji AA, et al. Bar workers' exposure to second-hand smoke: the effect of Scottish smoke-free legislation on occupational exposure. *Ann Occup Hyg* 2007; 51:571-80.
24. Allwright S, Paul G, Greiner B, et al. Legislation for smoke-free workplaces and health of bar workers in Ireland: before and after study. *BMJ* 2005; 331:1117-23.
25. Goodman P, Agnew M, McCaffrey M, et al. Effects of the Irish smoking ban on respiratory health of bar workers and air quality in Dublin pubs. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:840-5.
26. Al-Delaimy W, Fraser T, Woodward A. Nicotine in hair of bar and restaurant workers. *N Z Med J* 2001; 114:80-3.
27. Fidan F, Cimrin AH, Ergor G, Sevinc C. Airway disease risk from environmental tobacco smoke among coffeehouse workers in Turkey. *Tob Control* 2004; 13:161-6.
28. Menzies D, Nair A, Williamson PA, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006; 296:1742-8.
29. Chen R, Tunstall-Pedoe H, Tavendale R. Environmental tobacco smoke and lung function in employees who never smoked: the Scottish MONICA study. *Occup Environ Med* 2001; 58:563-8.

30. Eisner MD, Smith AK, Blanc PD. Bartenders respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns *JAMA* 1998; 280:1909-14.
31. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Exposure to environmental tobacco smoke and adult non-neoplastic respiratory diseases. *Eur Respir J* 1994; 7:173-85.
32. Xu X, Li B. Exposure-response relationship between passive smoking and adult pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:41-6.
33. Masi MA, Hanley JA, Ernst P, Becklake MR. Environmental exposure to tobacco smoke and lung function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:269-96.
34. Masjedi MR, Homayoun K, Douglas CJ. Effects of passive smoking on the pulmonary function of adults. *Thorax* 1990; 45:27-31.
35. Coultas BD. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998; 53:381-7.
36. Larsson M, Boëthius G, Axelsson S, Montgomery SM. Exposure to environmental tobacco smoke and health effects among hospitality workers in Sweden—before and after the implementation of a smoke-free law. *Scand J Work Environ Health* 2008; 34:267-77.
37. Chriqui JF, Frosh M, Brownson RC, et al. Application of a rating system to state clean indoor air laws (USA). *Tobacco Control* 2002; 11:26-34.
38. Weber MD, Bagwell DAS, Fielding JE, Glantz SA. Long term compliance with California's smoke-free workplace law among bars and restaurants in Los Angeles County. *Tob Control* 2003; 12:269-73.
39. Gorini G, Gasparini A, Fondelli MC, et al. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure in Florence hospitality venues before and after the smoking ban in Italy. *J Occup Environ Med* 2005; 47:1208-10.
40. Haw SJ, Gruer L, Amos A, et al. Legislation on smoking in enclosed public places in Scotland: how will we evaluate the impact? *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:24-30.
41. Howell F. Ireland's workplaces, going smoke free. *BMJ* 2004; 328: 847-8.
42. Joossens L, Raw M. The Tobacco Control Scale: a newscale to measure country activity. *Tob Control* 2006; 15:247-53.
43. Johnsson T, Tuomi T, Riuttala H, et al. Environmental tobacco smoke in Finnish restaurants and bars before and after smokingrestrictions were introduced. *Ann Occup Hyg* 2006; 50:331-41.
44. Brauer M, Mannelte A. Restaurant smoking restrictions and environmental tobacco smoke exposure. *Am J Public Health* 1998; 88:1834-6.
45. Moschandreas DJ, Vuilleumier KL. Environmental tobacco smoke levels in hospitality environments satisfying ASHRAE standard 62- 1989: "ventilation for acceptable indoor air quality". *Atmos Environ* 1999; 33:4327-40.
46. Spengler JD. Buildings operations and ETS exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 2):313-7.
47. Jenkins RA, Finn D, Tomkins BA, et al. Environmental tobacco smoke in the nonsmoking section of a restaurant: a case study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 34:213-20.
48. Cenko C, Pisaniello D, Esterman A. A study of environmental tobacco smoke in South Australian pubs, clubs and cafes. *Int J Environ Health Res* 2004; 14:3-11.

49. Hyvaärinen MJ, Mielo T, Marttinen K, et al. Decrease of occupational ETS in restaurants, development of ventilation control technology. In Woods JE, Grimsrud DT, Boschi N, editors. *Healthy buildings IAQ '97'*. Washington, D.C., USA, 1997:433-8.
50. Yamato H, Akiyama I, Ogami A, et al. Method for installing an effective smoking room and the effectiveness of real-time monitoring. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 2004; 46:55-60.
51. Jacobs P, Gids W. Dutch approach towards environmental tobacco smoke exposure reduction in the hospitality industry. In 'Proceedings: Indoor Air'. Beijing, China, 2005:1651-4.
52. Albers AB, Siegel M, Cheng DM, et al. Effects of restaurant and bar smoking regulations on exposure to environmental tobacco smoke among Massachusetts adults. *Am J Public Health* 2004; 94:1959-64.
53. National Smokers Alliance. Mom-and-pop tavern owners blast anti-smoking groups' dismissive attitude toward their economic suffering. National Smokers Alliance, 19 February 1998.
54. Romano B. Barkeeps fume over smoking ban: Local tavern owners join statewide chorus saying new law is harming their business. *San Jose Mercury News* 27 February 1998:B2.
55. Glantz SA. Effect of smokefree bar law on bar revenues in California. *Tob Control* 2000; 9:111-2.
56. Scollo M, Lal A, Hyland A, Glantz S. Review of the quality of studies on the economic effects of smoke-free policies on the hospitality industry. *Tob Control* 2003; 12:13-20.
57. Pyles MK, Mullineaux DJ, Okoli CT, Hahn EJ. Economic effect of a smoke-free law in a tobacco-growing community. *Tob Control* 2007; 16:66-8.
58. Mandel LL, Alamar BC, Glantz SA. Smoke-free law did not affect revenue from gaming in Delaware. *Tob Control* 2005; 14:10-2.
59. Hyland A, Cummings KM. Restaurant employment before and after the New York City Smoke-Free Air Act. *J Public Health Management Practice* 1999; 5:22-7.
60. Glantz SA, Smith LR. The effect of ordinances requiring smoke-free restaurants on restaurant sales. *Am J Public Health* 1994; 84:1081-5.
61. Sciacca J, Eckrem M. Effects of a city ordinance regulating smoking in restaurants and retail stores. *J Community Health* 1993; 18:175-82.
62. Glantz SA, Charlesworth A. Tourism and hotel revenues before and after passage of smoke-free restaurant ordinances. *JAMA* 1999; 281:1911-8.
63. Glantz SA, Smith LR. The effect of ordinances requiring smoke-free restaurants and bars on revenues: a follow-up. *Am J Public Health* 1997; 87:1687-93.
64. Glantz SA, Wilson-Loots R. No association of smoke-free ordinances with profits from bingo and charitable games in Massachusetts. *Tob Control* 2003; 12:411-3.
65. Alamar BC, Glantz SA. Smokefree ordinances increase restaurant values. *Contemp Econ Policy* 2004; 28:520-5.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Impact of a smoking ban on restaurant and bar revenues-El Paso, Texas, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:150-2.
67. Wakefield M, Roberts L, Miller C. Perceptions of the effect of an impending restaurant smoking ban on dining-out experience. *Prev Med* 1999; 29:53-6.
68. Tang H, Cowling DW, Stevens CM, Lloyd JC. Changes of knowledge, attitudes, beliefs, and preference of bar owner and staff in response to a smoke-free bar law. *Tob Control* 2004; 13:87-9.



69. Fidan F, Sezer M, Unlü M, Kara Z. Kahvehane, kafeterya, lokanta çalışanları ve müşterilerinin sigara ile ilgili bilgi ve tutumları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53:362-70.
70. Hilton S, Cameron J, MacLean A, Petticrew M. Observations from behind the bar: changing patrons' behaviours in response to smoke-free legislation in Scotland. *BMC Public Health* 2008; 8:238.

# HAVA KİRLİLİĞİ VE TÜTÜN

Ayşe Bilge ÖZTÜRK, Csaba RUSZNAK, Hasan BAYRAM

İnsanların birçoğu dış ortam hava kirliliğinin sağlığa zararlarını bilmesine rağmen, iç ortam hava kirliliğinin insan sağlığına önemli etkileri olduğu pek bilinmez. Dış ortam hava kirliliğinin etkileri 20. yüzyılın başlarından itibaren bilinirken, iç hava kalitesi 1950'lerde gündeme gelmiştir (1). Özellikle iç mekânları ısıtmada artan oranlarda sıvı petrol ve gazın kullanılması, bina inşaatlarında yeni kullanılmaya başlanan değişik yapı malzemeleri, mobilya boya ve cilaları, klimalar, iş yerlerinde kullanılan fotokopi makineleri ve tütün kullanımı nedeniyle iç ortam hava kirliliği de önemli bir sorun haline gelmiştir. Dolayısıyla, ev içi atmosferinde, nitrojen oksitleri (NO<sub>x</sub>), ozon (O<sub>3</sub>), 10µm'den küçük inhale edilebilen partiküller (PM<sub>10</sub>), karbon monoksit (CO), volatil organik bileşikler (VOB), polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), formaldehit, radon, biyolojik ajanlar, asbestoz, kurşun ve tütün yanma ürünlerinden kaynaklanan bir hava kirliliği söz konusudur (2). Amerikan Çevre Koruma Örgütü'nün (ÇKÖ) çalışmaları göstermiştir ki, iç ortamdaki kirleticilerin seviyesi dış havadan yaklaşık 5-100 kat fazla olabilmektedir (3). İnsanların zamanlarının %90'ını iç ortamlarda geçirdiği düşünülürse iç ortam hava kirleticilerinin insan sağlığına etkileri daha iyi anlaşılacaktır. Bu nedendir ki Amerikan ÇKÖ iç ortam hava kirliliğini toplum sağlığı için 5 önemli riskten biri olarak belirlemiş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlıklı iç ortam havası solumak en temel hak olarak sayılmıştır (3-5).

Tütün dumanı dünya çapında en önemli iç ortam hava kirleticilerinden birini oluşturmaktadır. Tütün dumanının sağlığa olumsuz etkileri diğer dış ortam hava kirleticilerinden fazla olabilmektedir. Pek çok Avrupa ülkesinde sigara içimine bağlı hastalıklardan ölüm oranı tüm ölümlerin %20'sinin üzerindedir. Ayrıca si-

gara içimi en önemli önlenilebilir prematüre ölüm nedenidir (6). Sigara içimi aktif (kişinin kendisinin sigara içmesi) ve pasif sigara içimi (içiciye yakınlığa bağlı olarak dumanın inhale edilmesi) olarak ikiye ayrılmaktadır. Pasif sigara içimi ya da çevresel tütün dumanı (ÇTD) maruziyeti ev, işyerleri, taşıma araçları veya umumi alanları kontamine eden tütün dumanının içmeyen kişilerce inhalasyonu sonucu meydana gelir. Sigara içmeyen kişiler ÇTD maruz kaldıklarında aktif içiciler kadar nikotin ve diğer toksik kimyasalları inhale etmektedirler. Bu yazıda ÇTD'nin başta iç ortam havası olmak üzere hava kirliliği içindeki rolü, sağlık üzerindeki olumsuz etkileri ve bu etkileri önleyebilecek etkin çözümleri ve girişimleri güncel literatür eşliğinde tartışmak amaçlanmıştır.

## **ÇEVRESEL TÜTÜN DUMANINA BAĞLI HAVA KİRLİLİĞİ**

### **Çevresel Tütün Dumanı**

İç ortam hava kirleticilerinin en önemli komponentlerinden birisini ÇTD oluşturur. İkinci el duman ya da pasif duman olarak ta adlandırılan ÇTD yan akım dumanı ve ana akım dumanından oluşur. Yan akım dumanı sigara, puro veya piponun yanan uç kısmından çıkan dumandır; ana duman ise tütün içme sırasında ortaya çıkan ve içicinin ekshale ettiği dumandır (7). ÇTD'nin %50 ve daha fazlası yan dumandan kaynaklanır. ÇTD'ninde 4000'in üzerinde kimyasal madde belirlenmiştir. Tahmin edilen ise 100.000'in üzerindedir ve bunların en az 250'si bilinen toksik ve karsinojenik kimyasallardır (8). Bunlardan bazıları 4-aminobifenil, 2-naftilamin, benzen, nikel, çeşitli PAH ve N-nitrozamin gibi karsinojenler ve amonyum, NO, çeşitli aldehidler, CO, PM ve nikotin gibi iritanlardır.

ÇTD, ana akım ve yan akım dumanının dilue bir karışımıdır. Yan akım, ana akıma göre daha düşük sıcaklıkta ve daha indirgen bir ortamda üretildiğinden pek çok karsinojen ve toksik madde yan dumanda daha fazla bulunur. Örneğin yan dumanda güçlü bir hayvan karsinojeni olan N-nitrosodimetilamin 20-100 kat ve 4-aminobifenil ve 2-naftilamin gibi insan karsinojenleri ise 7-30 kat daha fazla saptanmıştır (9,10). Ayrıca CO yan dumanda 2,5 kat daha yüksek oranda, PM ise 3 kat daha yoğun olarak ölçülmüştür (11). Yan duman inhalasyon yoluyla alındığında ortalama 4 kat daha toksik, deri yoluyla alındığında ise ortalama 3 kat daha toksik ve 2-6 kat daha tümörojenik bulunmuştur (12).

### **Çevresel Tütün Dumanının Değerlendirilmesi**

ÇTD maruziyeti, içici sayısına, içicinin içme paternine, duman miktarına, iç ortamın boyut ve havalanma özelliklerine ve maruziyet süresine bağlı olarak değişebilmektedir (13). Toplam maruziyet ÇTD konsantrasyonu ve değişik çevrelerde geçirilen zaman aralıkları ile belirlenmektedir (14). Evde sigara içiminin değerlendirildiği bir çalışmada sigara içen kişi sayısı arttıkça ev içi nikotin ve PM10 düzeylerinde belirgin olarak artış gösterilmiştir. Ancak sigara içiminin ardından iç ve dış ortam havası tekrar değerlendirildiğinde arada nikotin ve PM10 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Sigaranın günlük (0.7 µg/m<sup>3</sup>) ya da be-

lirli aralıklarla ( $<0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) içilmesiyle değişen ev içi nikotin konsantrasyonu anlamlı bulunmuş, sık havalandırmanın iç ortam PM10 düzeyini etkilemediği, ancak nikotin düzeyinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (15). Guerin ve arkadaşlarının 100 farklı iç ortamda nikotin konsantrasyonlarına bakılan 25 çalışmayı özetledikleri yazılarında 100 adım mesafede ortalama nikotin düzeyinin  $0,3-30\mu\text{g}/\text{m}^3$  arasında değiştiği gözlenmiştir. Bir veya daha fazla içicili bir konutta düzey aralığının  $2-10\mu\text{g}/\text{m}^3$  arasında değiştiği ve kış aylarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bar gibi yoğun sigara içilen alanlarda ise bu düzey  $50-75\mu\text{g}/\text{m}^3$  kadar yüksek bulunmuştur (16). Yine farklı alanlarda kişisel ÇTD maruziyetini değerlendiren bir başka çalışmada, işte ve iş yerinden uzakta 24 saatlik ÇTD maruziyeti sonrası ortalama partikül konsantrasyonu  $47\mu\text{g}/\text{m}^3$ , iş yerinden uzakta maruziyette  $33\mu\text{g}/\text{m}^3$ , sadece işte maruziyette  $28.7\mu\text{g}/\text{m}^3$  düzeyinde bulunmuştur (17).

### **Çevresel Tütün Dumanına Maruziyetin Boyutu**

1996-2006 yılları arasında 132 ülkede yapılan Global Gençlik Tütün araştırmasında 13-15 yaşları arasındaki okul çocuklarının %44'ünün evde, %56'sının toplu alanlarda ÇTD'na maruz kaldığı gösterilmiştir (18). Türkiye'de yapılmış çok fazla çalışma olmamakla birlikte, çocukların yaklaşık %75'inin ÇTD'na maruz kaldığı tahmin edilmektedir (19). Otuz iki ülkede farklı iç ortamlardaki partikül düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, dumanlı hava sahası ilkelerini geniş kapsamlı uygulayan sadece üç ülkede; İrlanda, Uruguay ve Yeni Zelanda'da, kabul edilebilir düzeyde iç ortam hava kalitesi saptanmıştır (20). ABD'de her yıl ÇTD maruziyeti ile ilişkili olarak 3400 kişinin akciğer kanseri ve 23.000-70.000 kişinin ise kalp hastalığı nedeniyle öldüğü düşünülmektedir. Ayrıca 430 ani bebek ölümü, 71.900 preterm ve 24.500 düşük doğum ağırlıklı bebek doğumundan ÇTD maruziyeti suçlanmaktadır (21).

### **İç Ortam Havası ve Çevresel Tütün Dumanı**

ÇTD, iç ortam PM hava kirliliğinin en önemli kaynağıdır (22). Invernizzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sigara içilen ve içilmeyen restoranlarda  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{PM}_7$  (inhale edilebilen  $\leq 7\mu\text{m}$  partiküller),  $\text{PM}_{2.5}$  (inhale edilebilen  $\leq 2.5\mu\text{m}$  partiküller) ve  $\text{PM}_1$  (inhale edilebilen  $\leq 1\mu\text{m}$  partiküller) partikül konsantrasyonu değerlendirildiğinde, ÇTD'nın partikül kirliliği yarattığı ve özellikle  $\text{PM}_{10}$  seviyesini hava kalitesi standartlarının üzerine çıkarabildiği gösterilmiştir (23). Aynı araştırmacıların dizel araç egzozu ve ÇTD'ndan yayılan partikül düzeyini değerlendirdiği başka bir çalışmasında motorun çalışması ve sigaranın yanışından 1 saat sonraki  $\text{PM}_{10}$  seviyesi ölçüldüğünde ÇTD'nın yaklaşık 10 kat daha fazla partikül kirliliğine yol açtığı gösterilmiştir (24). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise, evlerde sigara içiminin  $\text{PM}_{10}$  seviyesine katkısı araştırıldığında, oturma odasında her sigara içildiğinde iç ortam  $\text{PM}_{10}$  seviyesinde  $1-1,5\mu\text{g}/\text{m}^3$  lik bir artış olduğu gösterilmiştir (25).

ÇTD önemli bir nikotin kaynağı olup, sigara içiminin ardından iç ortam havasındaki nikotin düzeyi hızla yükselmektedir (26). Özkaynak ve arkadaşları, sadece bir sigara içiminin ardından bile iç ortam nikotin düzeyinin ( $1.07\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) hiç sigara içilmemiş ortamdaki nikotin konsantrasyonuna ( $0.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) göre belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir (26). ÇTD direkt olarak radon kaynağı olmamasına karşın, radon ayrışma ürünlerinin iç ortam havasında artışıyla da ilişkili bulunmuştur. Bu yeni oluşan radon ürünlerinin sigara dumanı partiküllerine diğer oda yüzeylerinden daha fazla bağlanmasıyla açıklanmaktadır (27). Yine ÇTD'nin iç ortamda %44-69 oranında VOB ve %57-84 oranında da formaldehid konsantrasyonunda artışa yol açabileceği gösterilmiştir (28). Buna karşın, CO'nin ÇTD sonrası iç ortam havasındaki artışı çeşitli çalışmalarda gösterilmişse de bu diğer iç ortam kirleticileri kadar anlamlı bulunmamıştır (29).

### **Dış Ortam Havası ve Çevresel Tütün Dumanı**

Bazen ÇTD konsantrasyonu stadyum, kumsal, bina girişleri gibi dış mekânlarda da iç ortam seviyesine ulaşacak düzeyde yüksek bulunabilir. Bu içilen sigara sayısına, sigara içen kişiye olan mesafeye, bitişik duvarların konumuna, rüzgâr hızı ve yönüne bağlı olarak değişebilmektedir. Klepeis ve arkadaşları, 2007 yılında parklarda ve kaldırımlarda dış ortam ÇTD maruziyetini değerlendirdikleri bir çalışmada, sigara içen kişinin 13 adım ilerisinde saptanabilir düzeyde partikül bulmuşlardır. Ayrıca, içilen sigara sayısı arttıkça, ÇTD saptama mesafesinin de kısaldığı gösterilmiştir (30). Başka çalışmada bir lunaparkta sigara içilen ortamdaki nikotin konsantrasyonuna bakıldığında, burada ölçülen seviyenin 90 ve üzeri sigara içilen bir iç ortamdaki nikotin konsantrasyonu düzeyine yakın olduğu görülmüştür (31). Bunlara ilave olarak Amerikan ÇKÖ'nün 1980 ve 1990 yılları arasında yürüttüğü, dış ortam hava kirleticilerini belirlemeyi amaçlayan TEAM çalışmasında görülmüştür ki, bir insan karsinojeni olarak bilinen benzenin en önemli kaynağını yaklaşık %50'den fazla oranda sigara içimi oluşturmaktadır. Oysa, endüstrinin benzen kirliliğine katkısının ise sadece %3 olduğu bildirilmiştir (32).

### **ÇEVRESEL TÜTÜN DUMANININ SAĞLIK ETKİLERİ**

ÇTD'nin etkileri son 50 yılda toplanmış ve DSÖ ve Amerikan ÇKÖ gibi pek çok kuruluş bunu dünya çapında dökümanete etmiştir. ÇTD erişkin ve çocuklarda solunum ve diğer sistemleri etkileyen pek çok hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır (33). Evde ve iş yerlerinde ÇTD'a maruz kalan yetişkin ve çocuklardaki hastalık riski epidemiyolojik çalışmalarda belirlenmeye çalışılmıştır. Yayınlanmış 34 prospektif vaka kontrol çalışmasını inceleyen bir meta analizde pasif sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin 1.24 kat arttığı görülmüştür (34). Yine, 2005 yılı Amerikan ÇKÖ raporunda ÇTD maruziyetinin premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini %70 oranında artırdığı bildirilmiştir (35). Bundan başka, pasif sigara içiciliğinin kalp hastalığı için göreceli riski 1.31 kat ve bu hasta-

lığa bağlı ölümleri de %30 oranında artırdığı gösterilmiştir (36). KOAH'lı hastalarda ÇTD toksinlerine maruziyet hastalık semptomlarının ve hastalık ciddiyetinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (37). Astımlı hasta çalışmalarında, ÇTD'na maruziyetin astım atak sıklığı ile hastaneye yatışı artırdığı, astım ataklarını ise ağırlaştırdığı bulunmuştur (38).

Çocuklarda yapılan çalışmalar, ÇTD'nının akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilediği, atopi gelişimi ve yeni astım ortaya çıkma riskini artırdığını bildirmektedir (39). Yine, ÇTD maruziyetine bağlı olarak infant ve küçük çocuklarda vizing, akut bronşit ve pnömoni sıklığında artış olmaktadır (40,41). Annenin hamilelik sırasında sigara içmesi de çocukta astım ve vizing ortaya çıkma riskini artırmıştır (42). Benzer şekilde, maternal sigaraya maruz kalan bebeklerde ani infant ölümlü sendromu ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranında artış görülmektedir (43). Bundan başka, ebeveynlerin ev içinde sigara içmesinin adölesanların sigaraya başlaması ile yakın ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (44,45). Özellikle erkek çocuklarının babalarının, kız çocuklarının ise annelerinin sigara içmesinin okul çocuklarının sigaraya başlamasında oldukça etkili olduğu görülmüştür (44,45).

### **Çevresel Tütün Dumanının Etkilerinin Altında Yatan Mekanizmalar**

ÇTD maruziyetinin hamsterler, sıçanlar ve farelerde karsinojenik etkiye yol açtığı çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (46,47). Karsinojenik etki, hamsterlerde inhalasyon çalışmaları, sıçanlarda intrapulmoner implantasyon ve farelerde deri boyama yöntemleri ile gösterilmiştir (46,47). ÇTD doza bağımsız olarak DNA bağ kırılması, doza bağımlı olarak da bakteriyel mutajenite, kromozom sapmaları ve oksidatif DNA hasarına yol açabilmektedir (48). Bu nedenledir ki Amerikan ÇKÖ 1992'de, ÇTD'nı Sınıf A bilinen insan karsinojeni olarak tanımlayan bir rapor yayınlanmıştır ve Amerikan Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan karsinojenler raporunda da Sınıf A karsinojenler için güvenilir bir temas aralığı olmadığı belirtilmiştir (49,50). Bundan başka, Ong ve arkadaşları, iç ortam havasından toplanan ÇTD'nın *S. Typhimurium*'da mutajenik etki yaptığını bildirmişlerdir (51). Hayvan çalışmalarında da ÇTD'nın ateroskleroz, trombosit ve lökosit aktivasyonu ve myokardiyal iskemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (52). Sadece bir sigaranın dumanına maruziyet sonrasında bile farelerin immun sistemlerindeki değişiklikler incelendiğinde, alveoler makrofaj fagositik aktivite ve etkinliğinde belirgin azalma olduğu gözlemlenmiştir (53).

Sigara dumanının hücre düzeyindeki etkileri çeşitli in vitro çalışmalarda araştırılmıştır. Örneğin, sigara yan dumanı ile yapılan bir çalışmada, bu dumanın 2 µg/l partikül dozunda solunum epitel hasarı yapabildiği gösterilmiştir (12). Rusznak ve arkadaşlarının çalışmalarında normal solunum fonksiyon değerlerine sahip hiç sigara içmemiş ve normal solunum fonksiyon değerlerine sahip ancak sigara içmiş kişiler ile KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinden elde edilen bronş epitel hücre kültürleri 20 dakika süreyle sigara dumanı veya havaya maruz bırakılmış-

tır. Yirmi dört saatin sonunda transepitelyal permeabilite, interlökin (IL)-1 $\beta$  ve solubl interselüler adezyon molekülü (sICAM)-1 salınımı ile intrasellüler glutatyon seviyeleri değerlendirilmiştir (54). Sonuçta, sigara dumanı maruziyeti tüm çalışma gruplarından elde edilen kültürlerde transepitelyal permeabilite artışına sebep olmakla birlikte en anlamlı artış KOAH'lı grupta gözlenmiştir. Bundan başka, sigara dumanı maruziyeti, sigara içmemiş grupta ve KOAH'lı hücrelerde havaya maruz bırakılan kontrol kültürleri karşılaştırıldığında IL-1B ve SICAM-1 salınımını artırmıştır. Intrasellüler olarak üretilen bir antioksidan olan glutatyonun bazal düzeyine bakıldığında ise, sigara içmiş (KOAH'lı olan veya olmayan) grupta sigara içmemiş gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrasında intrasellüler glutatyon düzeyinin tüm gruplarda düşmüş olmakla birlikte en anlamlı düşüş ise KOAH'lı grupta saptanmıştır. Diğer yandan solunum yollarını viral ve bakteriyel ajanlardan korumada son derece önemli bir role sahip olan epitelyal sekretuar komponent salınımı üzerine sigara dumanının etkilerini araştırdıkları bir başka çalışmalarında aynı otörler, bronş epitel hücrelerini 20 dakika gibi kısa bir süre ile sigara dumanına veya atmosfer havasına maruz bıraktıktan sonra hücreleri 24 saat süre ile gözlemişlerdir (55). İnkübasyonun sonunda, hücreler immünsitokimyasal olarak boyanarak değerlendirilmiş ve sigara dumanının epitelyal sekretuar komponent pozitif hücre sayısını anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Bu bulgular, tütün dumanının hava yolu epitelinin anti-oksidan kapasitesini azaltabileceğini ve enfektif ajanlara karşı olan savunmasını bozabileceğini göstermektedir. Diğer yandan sigara dumanı hücre düzeyinde direkt olarak inflamatuvar cevabı artırırken, hava yolu epitel geçirgenliğini artırarak inhalasyonla alınan zararlıların (anti-jen, patojen, toz vs) sub-epitelyuma kolayca geçerek olumsuz etkilerini göstermesine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir.

## ÇEVRESEL TÜTÜN DUMANI MARUZİYETİNİ ÖNLEMeye YÖNELİK GİRİŞİM VE ÇÖZÜMLER

### İç Ortam Hava Kalitesi

Tablo 1'de iç ortam hava kalitesi için Kanada Sağlık standartları gösterilmektedir (56,57). Her ne kadar iç ortam kirleticileri için çevre koruma ve sağlık örgütleri tarafından standartlar belirlense de, ÇTD maruziyeti için güvenli bir temas aralığı olmadığı belirtilmiştir (57).

<b>Tablo 1. İç ortam hava kalitesi için Kanada Sağlık önerileri (57)</b>		
<b>Kirletici</b>	<b>Öneriler</b>	<b>Klavuz yayınlanma yılı</b>
Formaldehid	50 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 8 saatlik temas için	1987 (2006 revizyon)
CO	< 11 ppm 8 saatlik temas	1987
PM <sub>2,5</sub>	Kısa süreli temas < 100 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ Uzun süreli temas < 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$	1987
NO	Kısa süreli temas < 480 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ Uzun süreli temas < 100 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$	1987

## **Çevresel Tütün Dumanı Maruziyetini Engelleyici Çözümler**

### **Etkisi Olmayan Girişimler**

Kapalı alanda sigara içilen odanın kapısı kapalı olsa dahi ÇTD bir odadan diğerine yayılabilmektedir. Ayrıca sigarada bulunan toksik kimyasallar halı, perde, kişinin kıyafetleri, eşyalar, vs yapışarak sigara içiminden uzun süre sonra da oda içinde kalabilmektedir (58-60). ÇTD, toz veya yüzeye yapışık olarak günler ve aylarca kalabilir. Bu nedenle ortamda hiçbir kişi bulunmadan sigara içilse dahi, içilen ortama temas halinde ÇTD maruziyeti meydana gelecektir (58-60). Geniş kapsamlı çalışmalar ÇTD'ını uzaklaştıracak seviyede bir havalandırma sisteminin henüz geliştirilemediğini bildirmektedirler. Ayrıca arabada ya da evde pencerelerin açılması hava akımının etkisiyle ÇTD'ının tekrar eve girmesini ve sigara içmeyen kişilerce solunmasını sağlamaktadır (3,61). Amerika Isınma, Soğutma ve Klima Mühendisleri Derneği 2005 ÇTD belirleyici raporunda şu anda iç ortam maruziyeti ile ilişkili sağlık risklerini yok etmede etkili tek çözümün iç ortamda sigara içiminin yasaklanması olduğunu bildirmiştir (62). Hava temizleyiciler ya da filtreler ÇTD'ının zararlı etkilerini azaltamazlar. Hava temizleyiciler sadece sigara kokusunu engellerken, filtreler sigaranın partiküllerini azaltmaktadır. Oysa birçok sigarada bulunan pek çok karsinojen madde gaz formundadır (61). Yarı açık alanlarda da ÇTD'ına bağlı kirlilik düzeyi iç ortam kadar yüksek olabilmektedir (33).

### **Tamamen Dumansız İç Ortam**

ÇTD maruziyeti için güvenli bir temas aralığı olmadığından, sigara dumanını iç ortamdan tamamıyla uzaklaştırmak etkili tek çözümdür. Bu iç ortamlar ev, işyeri, toplu taşıma araçları, restoranlar, bakım evleri, hastaneler, arabalar, alışveriş merkezleri dahil tüm alanları kapsmalıdır (63). İrlanda, İtalya, İskoçya gibi birçok ülkede, iç ortamlarda sigara içme yasağının uygulanması ile ÇTD maruziyeti belirgin olarak azalmıştır (64-66). Ülkemizde de 19.1.2008 günlü Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren ve 4207 sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun'da bir takım değişiklikler öngören 5727 sayılı Kanun, tütün ürünlerinin kullanılmasına ilişkin yasakların ve sınırlamaların kapsamını kişileri tütün ürünlerinin zararlarından korumak amacıyla genişletmiş ve uygulanacak yaptırımları ağırlaştırmıştır. Bu Kanun'la değişikliğe uğrayan 4207 sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun maddelerine baktığımızda ise, tütün ürünlerinin her türlü eğitim, sağlık, üretim, ticaret, sosyal, kültürel, spor, eğlence ve benzeri amaçlı özel hukuk kişilerine ait binaların kapalı alanlarında tüketilemeyeceğinin düzenlendiği görülmektedir. Ancak hala evlerde ve arabalarda sigara içimi devam etmektedir. Amerikan ÇKÖ ve bazı ülkelerdeki sağlık örgütleri bu konuda da çeşitli projeler yürütmektedir. Bu eğitim programlarının artışıyla örneğin Kanada'da evlerin %87'sinde sigara içimi tamamen bırakılmıştır (67). Ayrıca bir kişide de olsa sigaranın bırakılması toplum düzeyinde bir etki sağlaya-



bilmektedir. Bu konuda 2008 yılında yayınlanmış bir çalışmada, eşin sigara bırakmasının %67, herhangi bir kardeşin sigarayı bırakmasının %25, arkadaşın bırakmasının %36 ve iş arkadaşının bırakmasının %34 oranında kişinin sigara içme davranışını değiştirdiğini, bu kişilerin birbirlerini etkileyerek birlikte hareket ettiklerini ve zamanla bırakmış kişi sayının bu ağ içinde belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (68). Sonuçta, kişilerin sigarayı bırakmalarını sağlamak elbette ki en etkili çözüm olacaktır. Bununla beraber çevresel tütün dumanından korunmaya yönelik tüm yasal ve eğitim düzenlemelerini yapmak ve bunları kararlı bir şekilde uygulamak da sağlığı korumak yanında, dumansız bir çevreye kavuşmamızı sağlayacaktır.

Özetle, ÇTD, başta iç ortam olmak üzere hava kirliliğinin önemli bir bileşeni ni oluşturmaktadır. ÇTD'nin sağlığa pek çok olumsuz etkileri olmaktadır. Bu olumsuz etkilerden, başta çocuklar olmak üzere bütün bireyler etkilenmektedir. ÇTD'nin tüm bu olumsuz etkilerini engelleyecek güvenli bir temas aralığı yoktur. Tütün dumanını iç ortamdan tamamıyla uzaklaştırmak etkili tek çözümdür. Bu konuda gerekli tüm yasal düzenlemelerin yapılması ve etkin olarak yürütülmesi, evde ve arabalarda sigara içiminin engellenmesini sağlayacak programların geliştirilmesi ve kişilere sigarayı bırakmaları konusunda teşvik ve isteklere ilaç desteğinde bulunmak sağlığı korumak yanında temiz ve dumansız bir çevreye sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. National Research Council, Committee on Indoor Pollutants. Indoor pollutants. Washington, DC: National Academy Press; 1981.
2. Samet JM, Marbury MC, Spengler JH. Health effects and sources of indoor air pollution-Part I. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1486-508.
3. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air and Radiation. Report to Congress on Indoor Air Quality, Volume II: Assessment and Control of Indoor Air Pollution, pp. I, 4-14. EPA 400-1-89-001C, 1989.
4. American Lung Association, "Airing the Truth about Indoor and Outdoor Air pollution. ([http://www.lungusa.org/site/c.dvLUK9O0E/b107829/k.../Airing\\_the\\_Truth\\_About\\_Indoor\\_and\\_Outdoor\\_Air\\_Pollution\\_704.htm](http://www.lungusa.org/site/c.dvLUK9O0E/b107829/k.../Airing_the_Truth_About_Indoor_and_Outdoor_Air_Pollution_704.htm)).
5. WHO European Office. The Right to Healthy Indoor Air. Report on a WHO meeting. WHO/PEP/92.A.Bilthoven, The Netherlands: World Health Organization, European Office, 2000. (<http://www.euro.who.int/document/e69828.pdf>)
6. Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1992.
7. American Lung Association. "Secondhand Smoke Fact Sheet. 2007". (<http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=35422>)
8. Report on Carcinogens (RoC): Environmental Tobacco Smoke, 11th Edition, 2005.
9. Brunneman KD, Hoffmann D. Assessment of carcinogenic volatile N-nitrosamines in tobacco and in mainstream and sidestream smoke from cigarettes. Cancer Res 1977; 37: 3218-22.
10. Luceri F, Piereccani G, Moneti G, et al. Primary aromatic amines from side-stream cigarette smoke are common contaminants of indoor air. Toxicol Ind Health 1993; 9:405-13.

11. European Federation of Allergy and Airway Diseases Patients Association. "Towards Healthy Air in Dwellings Europe. The Thade Report". ([http:// www.efanet.org/activities/documents/THADERReport.pdf](http://www.efanet.org/activities/documents/THADERReport.pdf))
12. Schick S, Glanz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainsteream smoke. *Tob Control* 2005; 14:396-404.
13. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to enviromental tobacco smoke. *Respirology* 2003; 8:131-9.
14. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Assessment of exposure to enviromental tobacco smoke. *Eur Respir. J* 1997; 10:2384-97.
15. Rumchev K, Jamrozik K, Stick S, et al. How free of tobacco smoke are 'smoke-free' homes? *Indoor Air* 2008; 18:202-8.
16. Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA. *The Chemistry of Enviromental Tobacco Smoke. Composition and Measurement.* Lewis Publishers 1992.
17. Jenkins RA, Palausky A, Counts RW, et al. Exposure to enviromental tobacco smoke in sixteen cities in the United States as determined by personel breathing zone air sampling. *J Exp Anal And Environ Epidem* 1996; 6:473-501.
18. The GTSS collaborative group. Across-country comprasion of exposure to second-hand smoke among youth. *Tob Control.* 2006; 15:14-9.
19. Karakoç F, Dağlı E, Pamukçu A. Çocuklarda pasif sigaraya maruziyetin serum kotinin düzeyi ile belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1998; 7:77-82.
20. Hyland A, Travers MJ, Dresler C, et al. A 32-country comparison of tobacco smoke derived particle levels in indoor public places. *Tob Control* 2008; 17:159-65.
21. California Enviromental Protection Agency. Proposed identification of enviromental tobacco smoke as a toxic air contaminant. SRP approved Version. executive summary appendix III, 2005. (<http://ww.arb.ca.gov>).
22. Repace JL, Lowrey AH. Indoor air pollution, tobacco smoke, and public health. *Science* 1980; 208:464-72.
23. Invernizzi G, Rubrecht A, Mazza R, et al. Real-time measurement of indoor particulate matter originating from enviromental tobacco smoke: a pilot study. *Epidemiol Prev* 2002; 26:2-6.
24. Invernizzi G, Ruprecht A, Mazza R, et al. Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective. *Tob Control* 2004; 13:219-22.
25. Dimitroulopoulou MR, Ashmore MA, Byrne MA. Modelling the contribution of passive smoking to exposure to PM10 in UK homes. *Indoor+Built Environment* 2001; 10:209-13.
26. Ozkaynak H, Xue J, Weker R, et al. The particle team (PTEAM) study: Analysis of the data. Final Report Vol.III EPA/600/R-95/098 US EPA Office of Research and Development, Washington, DC 20460 1996b.
27. Bergman H, Edling C, Axelson O. Indoor radon daughter concentrations and passive smoking. *Environ Int* 1986; 12:17-9.
28. Hodgson T, Daisey JM, Mahanama KK, et al. Use of volatile tracers to determine the contribution of environmental tobacco smoke to concentrations of volatile organic compounds in smoking environments. *Environ Int* 1996; 22:295-307.
29. Klepeis NE, Nazaroff WW. Modeling residential exposure to secondhand smoke. *Atmospheric Environment* 2006; 40:4393-407.

30. Klepeis NE, Ott WR, Switzer P. Real-Time measurement of outdoor tobacco smoke particles. *Journal Air Waste Managt Assoc* 2007; 57:522-34.
31. The Cancer Council NSW, 2007. "The health evidence for smoke bans in outdoor settings". (<http://www.cancercouncil.com.au/editorial.asp?pageid=2255#outdoor> )
32. Wallace LA, Pellizzari E, Hartwell T, et al. Exposures to benzene and other volatile organic compounds from active and passive smoking. *Environ Health* 1987; 42:272-9.
33. The Health effects of environmental tobacco smoke. The report of the California Environmental Protection Agency. Bethesda, United States of Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Smoking and Tobacco Control, 1999. (Monograph 10, NIH PUB. No. 99-4645).
34. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG et al. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986; 293:1217-22.
35. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant, SRP Approved Version. Part B:Health Effects. California Environmental Protection Agency, June, 2005.
36. Barnoya J, Glanz SA. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as large as Smoking. *Circulation* 2005; 111:2684-98.
37. Eisner MD, Balmes J, Yelin EH, et al. Directly measured secondhand smoke exposure and COPD outcomes. *BMC Pulm Med* 2006; 6:12.
38. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, et al. Exposure to indoor combustion and adult asthma outcomes:environmental tobacco smoke, gas stoves and woodsmoke. *Thorax* 2002; 57:973-8.
39. Burchfiel CM, Higgins MW, Keller JB, et al. Passive smoking in childhood. Respiratory conditions and pulmonary function in Tecumseh, Michigan. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:966-73.
40. Strachan D, Cook D. Health effects of passive smoking. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52:905-14.
41. Dijkstra L, Houthuis D, Brunekreef B, et al. Respiratory health effects of the indoor environment in a population of Dutch children. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1172-8.
42. Frank D, Gilliland D, Yu-Fen L, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:429-36.
43. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5:231-41.
44. Murray M, S Kiryluk D, Swan AV. Relation between parents and children's smoking behaviour and attitudes. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39:169-74.
45. Green G, Macintyre S, West P, et al. Like parent like child? Associations between drinking and smoking behaviour of parents and their children. *Addiction* 2006; 86:745-58.
46. The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1986 (DHHS Pub. No.(PHS) 87-8398).
47. Tobacco smoking. Lyon, International Agency for research on cancer;1986 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol.38).
48. Husgafvel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke. *Rev Mutat Res* 2004; 567:427-45.

49. U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Office of Research and Development & Office of Air and Radiation, Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders, EPA/600/6-90/006F, December, 1992.
50. United States Department of Health, and Human Services. Ninth Report on Carcinogens, pp. III-33-III-34. 2000, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC.
51. Ong T, Stewart J, Whong WZ. A simple insitu mutagenicity test for detection of mutagenic air pollutants. *Mutation Research* 1984; 139:177-81.
52. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and hearth disease. *Circulation*, 1991; 83:1-12.
53. Orgeta E, Barriga C, Rodriquez AB. Decline in the phagocytic function of alveolar macrophages from mice exposed to cigarette smoke. *Comp Immunol Microbiol Infect* 1994; 17:77-84.
54. Rusznak C, Mills PR, Devalia JL, et al. Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-8 and sICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of non-smoker, smokers and patients with COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23:530-6.
55. Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, et al. Cigarette smoke decreases the expression of secretory component in human bronchial epithelial cells in vitro. *Acta Microbiol Immunol Hun* 2001; 48/1:81-94.
56. Dales R, Liu L, Weeler A, et al. Quality of indoor residential air and health. *CMAJ* 2008; 179:147-52.
57. Health Canada. A Report of the Federal-Provincial Advisory Committee on Environmental and Occupational Health. Exposure Guidelines for Residential Indoor Air Quality. Ottawa(ON): Health Canada; 2006. (<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/exposure-exposition/index-eng.php>).
58. Singer BC, Guevarra KS, Hawlwy EL, et al. Gas-phase organics in environmental tobacco smoke: 1. Effects of smoking rate, ventilation and furnishing level on emission factors. *Environmental Science & Technology* 2002; 36:846-53.
59. Singer BC, Hodgson AT, Nazaroff WW. Gas-phase organics in environmental tobacco smoke: 2. Exposure-relevant emission factors and indirect from habitual smoking. *Atmospheric Environment* 2003; 37:5551-61.
60. Dalsey JM, Mahanama KR, Hodgson AT. Toxic volatile compounds in simulated environmental tobacco smoke: Emission factors for exposure assesment. *Journal of Exposure Analysis & Environmental Epidemiology* 1998; 8:313-34.
61. Repace J. Risk management of passive smoking. *Saint Louis University Public Law Review*, 13, 2.
62. ASHRAE. Environmental Tobacco Smoke, Position Document. 2005. (<http://www.ashrae.org>.)
63. Borland R, Yong H-H, Siahpush M, et al. Support for and reported compliance with smoke-free restaurants and bars by smokers in four countries: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control* 2006; 15 (suppl 3):34-41.
64. Smoke-free workplaces in Ireland:A one-year review. Clane, Ireland, Office of Tobacco Control, March 2005.
65. Italy and Austria before and after study: second-hand smoke exposure in hospitality premises before and after 2 years from the introduction of Italian smoking ban. *Indoor Air* 2008; 18:328-34.

66. Menzies D, Nair A, Williamson PA, et al. Respiratory symptoms, pulmonary functions, and makers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006; 296:1743-8.
67. EKOS, Phoenix Strategic Perspectives Inc. Baseline Survey of Parents on Second-hand Smoke in Car and at Home. Report to Health Canada, March, 2004.
68. Christakis NA, Fowler JH. The collective dynamics of smoking in a large social network. *N Engl J Med* 2008; 358:2249-58.

# PERİOPERATİF DÖNEM, YOĞUN BAKIM VE TÜTÜN

Zeynep Pınar ÖNEN, Akın KAYA

Tütün kullanımının yol açtığı sağlık sorunları çok iyi bilinmesine karşın halen tüm dünyada ve ülkemizde erişkinlerin yaklaşık %20-30'u sigaranın da içinde bulunduğu tütün ürünlerini kullanmaktadır. Bu denli çok insanı etkilediği için tütün kullanımı halen epidemik bir sorundur ve tütün kullanan kişiler kardiyovasküler, solunum sistemi ve çeşitli kanserler nedeniyle hastaneye yatmayı gerektirecek kadar şiddetli sağlık sorunlarına sahiptir. Öyle ki bu olguların milyonlarcası tütün ile ilişkili olsun ya da olmasın yoğun bakımda izlenmek ve cerrahi işlemler geçirmek zorunda kalmaktadırlar. Diğer taraftan tütün kullanımının, paket yılı ile doğru orantılı olarak, pek çok perioperatif soruna yol açtığı, yoğun bakıma alınma olasılığını artırdığı, servis ve yoğun bakımda kalma süresini uzattığı çok iyi bilinmektedir (1). Bu şaşırtıcı bir durum değildir, çünkü karbonmonoksit (CO) ve nikotin gibi tütün ürünlerinin farmakolojik etkileriyle, kalp hızı, kan basıncı, oksijen ihtiyacının artması gibi fizyolojik değişiklikler ortaya çıkarken, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve aterosklerotik hastalıklar gibi pek çok hastalığın patofizyolojisinde de yer almaktadırlar (2). Bütün bu değişiklikler ise yara iyileşmesi de dahil olmak üzere yoğun bakımda ve perioperatif dönemde hasta takibini zorlaştırmaktadır.

Yapılan çalışmalar kısa veya uzun süreli sigara bırakmanın yukarıda sayılan pek çok perioperatif sorunu ortadan kaldırdığını göstermektedir (2-5). Bu nedenle elektif cerrahi planlanan hastaların, operasyondan en az 8 hafta öncesinde sigarayı bırakmaları pek çok çalışmadan elde edilen verilere dayanılarak önerilmektedir (1,6-8). Diğer taraftan elektif bir cerrahi için alınan gün, sigara bırakma konusunda önemli bir fırsatı da beraberinde getirmektedir. Örneğin majör cerra-

hi için alınan bir randevu, olguların kendi başlarına sigara bırakma başarılarını iki katına çıkarmaktadır (9). Bu olgular tıbbi kayıtları için, sigara içme durumları yönünden sorgulanırken aynı zamanda sigara bırakma konusunda herhangi bir hekim tarafından desteklenirlerse, sigara bırakma başarıları daha da artmaktadır (10). Ayrıca herhangi bir yoğun bakım yatışı veya bir cerrahi sırasında kendi başına sigarayı bırakan kişilerin uzun süreli sigara bırakma başarıları zannedildiği kadar yüksek değildir. Bu nedenle olgular uzun süreli sigara bırakma yönünden de hekimler tarafından desteklenmelidirler. Olguların yoğun bakımda yatmaları veya cerrahi geçirmeleri, aslında bu kişilerin sağlıkları ile ilgili durumlarını öğrenmeye en açık ve istekli oldukları zamanlardır. Bu nedenle, bu süreç 'eğitim zamanları' (EZ) olarak tanımlanabilir ve sigara bırakma tedavileri için birer fırsata dönüştürülebilir (11,12).

Bu yazıda, perioperatif dönem ve yoğun bakım hastalarında tütünün önemli etkilerini ve bu hastalara sigara bırakma konusundaki yaklaşımları anlatmaya çalışacağız.

## **KARDİOVASKÜLER FONKSİYONLAR**

### **Tütünün Zararlı Etkileri**

Sigara, gerek periferik gerekse de koroner arter hastalıklarının gelişimi için temel bir risk faktörüdür. Her ne kadar altta yatan mekanizma kompleks olsa da, içilen her bir sigaradan alınan nikotin, en azından dolaşan katekolaminleri veya doğrudan sempatik tonusu artırır. Böylece kalp hızı, kan basıncı ve kalp kasının daha fazla kasılması sağlanır ve sonuçta kalbin iş yükü artar (2,12-13). Sigara içen kişilerde karboksihemoglobin düzeyi %10'ların üzerine çıktığı için oksijen taşıma kapasitesi azalır ve oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kaydığı için dokulara oksijen bırakma oranları azalır (2,14). Bu durum koroner arter hastalığı olan kişilerde stabil anjina ataklarını ve ventriküler aritmi sıklığını artırır. Diğer taraftan CO, mitokondriyal solunumu, sitokrom oksidaz C inhibisyonu nedeniyle engeller ve sigara dumanında bulunan siyanid de bu duruma katkıda bulunur. Sonuçta endotel hasarı, oksidatif stres, artmış tromboz ve lipid profilinin bozulması nedeniyle aterosklerotik değişiklikler tetiklenir (15). Bu nedenle sigarayı bırakan koroner arter hastalığı olan kişilerde mortalite oranı üçte bir oranında azalmaktadır.

### **Perioperatif ve Yoğun Bakım Ünitesindeki Riskler**

Kardiyak hastalığı olan kişilerin hastaneye yatma, yoğun bakıma alınma ve herhangi bir sebeple cerrahi geçirme oranları kardiyak hastalığı olmayanlara göre daha yüksektir (16). Kardiyak hastalıklara neden olan en temel, önlenemez ve önemli risk faktörlerinden bir tanesi ise sigaradır. Ancak sigaranın yoğun bakım ünitesinde izlenen veya cerrahi geçiren kardiyak olgular üzerindeki etkileri tam olarak gösterilememiştir. Yapılan çalışmalar bu grup hastalarda, sigaradan alınan nikotin ve CO'in akut farmakolojik etkileri ile iskemiye katkıda bulunduğunu

gösterirken, kısa süreli de olsa sigara bırakmanın olumlu etkileri olduğunu da tanımlamaktadırlar. Bu teori, anestezi uygulanan olgulardaki CO seviyesi ile EKG değişiklikleri arasındaki ilişki ile de desteklenmektedir (17). Ancak olguların sigara içme durumlarının yetersiz sorgulanması nedeniyle, pek çok çalışma ise sigaranın tek başına iskemi üzerine bağımsız bir etkisinin olmadığını göstermektedir (16,18,19). Oysa hastaneden taburcu olduktan sonra sigara içmeyen olgularda kardiyak iskemi oranının çok daha düşük olduğu net olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle hastane çıkışında olguların sigara bırakma programlarına alınması morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır (20,21). Diğer taraftan preoperatif veya yoğun bakım ünitesinde izlenen olgular için önceki sigara içme durumlarının yeni çalışmalarla daha detaylı incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca sigara içme öyküsü olan kişilerin endotrakeal entübasyon işlemine hemodinamik yanıtları bozulmaktadır (22). Sonuçta bu grupta yer alan hastaların kısa süreli de olsa sigarayı bırakmaları tütün ürünlerinin miktarını azalttığı için kardiyovasküler durumu anlamlı bir şekilde düzeltmektedir (2).

### **Yoğun Bakımda Nikotin Yerine Koyma Tedavisinin Kardiyovasküler Etkileri**

Nikotin yerine koyma tedavilerinin (NYKT) ilk tanımlandığı dönemlerde hangi yolla verilirse verilsin kardiyak hastalığı olanlar üzerine olumsuz etkilerinin olacağı düşünülüyordu. Oysa yapılan pek çok çalışma ile NYKT'nin kardiyak hastalıklar üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı gibi pek çok açıdan hastalık ilerlemesine de katkıda bulunmadığı gösterilmiştir (23). Yapılan deneysel çalışmalarda ise NYKT tedavisi ile sigara bırakanların koagülasyon profillerinin düzeldiği, trombositler üzerine ise çok küçük bir etkilerinin olduğu ve bu durumda göz ardı edilebileceği gösterilmiştir (24,25). Ayrıca sağlıklı grubun ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin NYKT beraberinde sigara içmelerinin kardiyovasküler komplikasyonları artırmadığı gösterilmiştir (26). Özellikle de NYKT aldığı için sigara miktarını azaltan olgularda kardiyovasküler yan etkilerin aksine daha da azaldığı görülmüştür. Bu nedenle yoğun bakımda izlenen veya perioperatif dönemde olan olgularda da benzer uygulamalar etkin ve güvenli olacaktır. Yalnızca entübasyon sonrasında olguların NYKT'ye bağlı kalp hızları artabilmektedir. Bu, zaman zaman hemodinamiyi olumsuz etkileyebilir ve yakın monitörizasyonu takip edilmelidir.

## **SOLUNUM SİSTEMİ FONKSİYONLARI**

### **Tütünün Zararlı Etkileri**

Sigara, pek çok solunum sistemi hastalığının altta yatan temel etyopatogenezinde yer alır. Bu patolojilere yol açarken oldukça karmaşık mekanizmalar üzerinden etki eder. Kronik inflamasyon, epitel hasarı ve bağışıklık sisteminin bozulması nedeniyle sigara içenlerin en az %15'inde hava yolu obstrüksiyonu kronik bir hal alır ve %50 olguda da hava yolu obstrüksiyonu olmaksızın kronik değişik-



likler görülür (27). Bütün bu hastalar yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi olmak zorunda kalacak kadar ilerleyen hastalıkla karşı karşıyadırlar veya hayatlarının herhangi bir döneminde sigara ile ilişkili olsun ya da olmasın cerrahi işlem geçirebilirler (2,27). Kronik pulmoner hastalığı olsun ya da olmasın sigara içen kişilerin yoğun bakımda yattıkları dönemde veya perioperatif dönemde solunum sistemi komplikasyonlarını daha yüksek oranda ve daha şiddetli yaşadıkları bilinmektedir (27-31). Bu durumun nedeni olarak çok sayıda ve karmaşık mekanizmalar tanımlansa da solunum sisteminde inflamatuvar bir süreç başlar. Nötrofil ve alveoler makrofajların içinde bulunduğu inflamatuvar hücrelerin sayıları artar. Ancak sigara içmeyen kişilerle kıyaslandığında makrofajların fonksiyonlarının yetersiz olduğu, metabolik olarak inaktif olup sitokin salınımını yapamadıkları ve enfeksiyona yanıtın bozulduğu görülür (28). Goblet hücre hiperplazisi ve epitel yapısının hasar görmesi nedeniyle mukus üretimi artar, mukusun yapısı bozulur ve mukosilyer klirens azalır. Süreç ilerledikçe düz kas hücresi ve fibrozis artışı ve buna bağlı hava yolu obstrüksiyonu gelişir (29). Ayrıca bağışıklık sisteminin baskılanmasına bağlı olarak uzamış anestezi uygulamalarında makrofaj fonksiyonları abartılı bir şekilde azalır ve nöropeptidlerin sağlıklı olgulara göre daha düşük seviyelerde olması nedeniyle öksürük refleksi baskılanır. Bütün bu sayılan durumlar birer yapısal değişiklik olduğu için olguların ne kadar süre ile sigarayı bırakmalarının komplikasyonları azalttığı tam olarak bilinmemektedir. Bu süre genellikle altta yatan patolojinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Ancak sigaranın bırakılması ile en azından santral hava yollarında mukus yapımı azalır ve mukosilyer klirens normale döner. Öksürük ve hırıltılı solunum haftalar içinde düzeler. Makrofajların sayıları azalıp fonksiyonları normal sınırlara gelse de düz kas hücre hiperplazisi, fibrozis ve alveolar hasar genellikle kalıcıdır. Bu dönem içinde soğuk algınlığı semptomları ve bazen de öksürük artış gösterebilir. Bu nedenle sigara bırakmanın etkinliğini değerlendirmek için geçen süre en azından 8 hafta olmalıdır (1,2,6-8).

### **Perioperatif ve Yoğun Bakım Ünitesindeki Riskler**

Kardiyovasküler hastalıklardan farklı olarak sigara içme öyküsü perioperatif ve yoğun bakım ünitesi hastaları için solunum sistemi komplikasyonları adına tek başına önemli bir risk faktörüdür (2,30,31). Sigara içen kişilerde, artmış hava yolu sekresyonu ve spazmına bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar; öksürük, laringospazm, solunum yetmezliği, pnömoni, beklenmedik bir şekilde yoğun bakım ünitesine yatırma endikasyonu, artmış/uzamış solunum sistemi destek tedavilerinin veya pulmoner rehabilitasyonun gerekliliğinden oluşmaktadır (2,30). Endotrakeal entübasyon sonrasında sigara içen kişilerde bronkodilatörlerle yanıtın yetersiz olduğu görülmesine karşın sigara içmeyenlerle benzer bir hava yolu rezistansı vardır (32). Ayrıca sigara içen olguların acil entübasyonları sırasında kullanılan isofluranla yapılan bir çalışmada, sigara içmeyenlere benzer sayı ve şiddette öksürük reflekslerini korudukları görülmüştür (33). Sigara içen kişilerde, anestezi sırasında, enfeksiyona karşı akciğerlerin temel bağışıklık sistemleri yetersiz kalmaktadır ve mukus transferi de oldukça yavaşlamaktadır (12).

## **Sigara Bırakmanın Riskler Üzerine Etkileri**

Gözleme dayalı çalışmaların pek çoğunda sigara bırakmanın yoğun bakım ünitesinde izlenen ve özellikle de perioperatif dönemde olan hastaların pulmoner sistemle ilgili komplikasyonlarını azalttığını göstermektedir (2,9,12,30). Özellikle perioperatif dönemde sigara bırakma süresi değerlendirildiğinde ise iki çalışma dikkati çekmektedir. Bunlarda ilki retrospektif olup, 8 hafta ve üzerinde sigara bırakan olguların perioperatif pulmoner komplikasyon geliştirme oranlarının %56 olduğunu ve sigara içmeye devam edenlerde ise bu oranın %48 olduğunu ortaya koymaktadır (34). Prospektif olan diğer çalışmada ise durum tam tersi olup 8 hafta ve üzerinde sigara bırakanlarda pulmoner komplikasyonların %11 oranında, içmeye devam edenlerde ise %17 oranında olduğu gösterilmiştir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (35). Çalışmalarda bağımsız risk faktörünün sigara içmeye devam edilen süre olduğu bildirilmiştir. Lojistik regresyon analizi yapıldığında ise beklenen etkinin ancak 12 haftalık sigara bırakma sonrasında elde edilebileceği saptanmıştır. Erkeklerin ağırlıkta olduğu başka bir grupta yapılan kardiyotorasik cerrahi dışındaki operasyonlarda 1 ay süre ile sigara bırakmanın perioperatif pulmoner komplikasyonları artırdığı gösterilmiştir (36). Hücresel düzeyde yapılan çalışmalarda ise beklenen etkilerin ancak 6 ay gibi uzun bir sürede sağlanabildiği bildirilmiştir (37). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise sigaranın pulmoner sistemde obstrüktif tipte patolojiye yol açtığını ve restriktif patolojileri de kötüleştirdiğini göstermiştir. Sigara içen kişilerde postoperatif dönemde kan gazlarının sigara içmeyenlere göre daha kötü olduğu ve pulmoner komplikasyonların ise iki kat daha sık olduğu belirtilmektedir. Yine aynı çalışmada, tüketilen günlük sigara miktarının entübasyon süresini uzattığı ve hastane ve yoğun bakımda kalma süresini de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymaktadır (38). Bütün bu çalışmalara dayanarak sigara bırakma süresi ne kadar uzun olursa perioperatif pulmoner komplikasyon görülme olasılığının o denli azalacağı söylenebilir. Ancak sigaranın bıraktığı ilk ay içinde ne yazık ki komplikasyonların sayısı ve sıklığı artmaktadır. Bu nedenle en azından 8 hafta süre ile sigara bırakma sonrasında elektif cerrahilerin yapılması önerilmektedir.

## **YARA VE KEMİK DOKUSUNUN İYİLEŞMESİ**

### **Tütünün Zararlı Etkileri**

Yapılan pek çok çalışma, sigara içen yoğun bakım ve perioperatif dönem hastalarında daha sık yara açıldığını, yara iyileşmesinin sorunlu olduğunu veya enfeksiyon sıklığında artış olduğunu göstermektedir. Yara açılmasında ve iyileşmesinde çok farklı mekanizmaların rol aldığı gösterilse de sigara içmenin, oksijenasyonu bozarak komplikasyon görülme sıklığı ve şiddetini artırdığı hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Nikotin ve CO sırasıyla periferik vazokonstriksiyona yol açar ve hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini bozar, böylece doku oksijenasyonu engeller. Sigara dumanı içinde bulunan bazı maddeler bağışıklık sistemini ve fibroblastları doğrudan etkileyerek hücrelerin doku hasarına yanıt verme-

sini engeller. Diğer taraftan nörojenik yanıtı bozarak santral ve periferik sempatik tonus artışına neden olur. Bu süreç bazen artmış nörojenik inflamasyon bazen de azalmış nörojenik inflamasyon gibi anormal bir yanıtı neden olur (39). Dahili yoğun bakım ünitesinde izlenen 105 olgunun 35'inde yatak yaraları açıldığı görülmüş ve bu olgular için temel risk faktörünün sigara olduğu bildirilmiştir (40).

Sigara içen kişilerde aynı zaman da kemik dokusunun iyileşmesi de oldukça yetersizdir. Kemik kırıklarında, kaynama süresi uzarken kemik metabolizma hızı da bozulur ve temel bir sorun olan osteoporoz riski de artar. Osteoporoz ise kendisi kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen bir risk faktörüdür (2,9,12). Bu noktada detaylar tam olarak bilinmese de nikotinin suçlu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmaların sonuçları subjektif olup hayvan modelleri ile desteklenmemektedir.

### **Sigara Bırakmanın Riskler Üzerine Etkileri**

Son dönemde elde edilen tüm veriler sigara bırakmanın, süreden bağımsız olarak yara iyileşmesine bağlı komplikasyonları azalttığını göstermektedir. Kalça ve diz cerrahisi için randevu verilen olgulardan ortalama 6-8 hafta süre ile sigara bırakanlar, bırakmayanlara göre %83 oranında daha az yara iyileşmesi ile ilişkili komplikasyon geçirmektedir (41). Sağlıklı kişilerden alınan biyopsilerin değerlendirildiği bir çalışmada olgular 3 gruba ayrılmış, hiç sigara içmeyenlerde takipelerde yarada enfeksiyon görülme oranı %2 iken, sigara içmeye devam edenlerde bu oran %12'lere kadar yükselmiştir. Son gruptaki hastalar ise işlem öncesinde en az 4 hafta süre ile sigarayı bırakmışlar ve bu grubun sonuçları da hiç sigara içmeyen kişilerle benzer bulunmuştur (42). Oysa aynı grubun, yoğun bakımda yatan perioperatif olgularda yaptıkları gözlemsel çalışmada, cerrahi öncesi en az 2 hafta süreyle sigara bırakmanın yara iyileşmesi üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı görülmüştür (43). Bu durum sürenin yetersiz olması ile ilişkilendirilebilir ancak yine de perioperatif dönem ve yoğun bakım hastalarında, yara iyileşmesi için etkin sigara bırakma süresi adına yapılmış detaylı bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer taraftan, kardiyovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi preoperatif sigara bırakmaktan çok postoperatif sigara içmemek komplikasyonların görülme oranını azaltmaktadır (2,9,12). Yara iyileşmesinde, sigara bırakma yöntemi olarak NYKT kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır, ancak zaten cerrahi geçirecek olguların nikotin yoksunluğu ile baş etmeleri oldukça zordur bu nedenle sigara bırakma döneminde kullanımı uzmanlar tarafından önerilmektedir (6). Ayrıca bu tedavi olguların postoperatif dönemde sigara bırakma başarılarını da arttırmaktadır ve postoperatif dönem sigara içilmemesi ise preoperatif dönemden daha yüksek oranda yara iyileşmesi ile ilişkili komplikasyonları azaltmaktadır.

### **SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

#### **Tütünün Zararlı Etkileri**

Nikotik reseptörlerin santral ve periferik sinir sistemi üzerinde çok sayıda fonksiyonu vardır ve kronik nikotin maruziyetine bağlı olarak etkileri artar (2,9,12).

Nikotin çekilmesi ise saatler içinde pek çok somatik ve ruhsal bozukluğu tetikler. Yoğun bakımda yatan veya perioperatif dönemde olan hastalar için bu durumun daha da şiddetli olması beklenir. Oysa yeni çalışmalar sigara içen olguların bu dönemde yoksunluk semptomlarını tanımlamadıklarını ve artmış bir fiziksel stres yaşamadıklarını göstermektedir. Bu nedenle yoğun bakımda yatan veya preoperatif dönemde olan olguların sigara bırakmak için en uygun dönemde oldukları ve NYKT'ye ihtiyaç duymadıkları söylenebilir.

Sedasyon veya anestezi uygulamalarında sigara içen olgularda kullanılması gereken ilaçların dozlarının bazı çalışmalarda sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu bazılarındaki ise daha düşük olduğu görülür. Diğer taraftan sağlıklı kişilerde nikotinin ağrı eşiğini artırdığı bilinmektedir ve sigara içilmeyen bu dönemde ağrı eşiğinin düştüğü ve daha yüksek dozlarda opioid ve analjezik kullanımının gerekli olduğu görülür. Bu durum farmakokinetik veya farmakodinamik mi ilişkilidir? Sorusunun cevabı henüz bilinmemektedir. Ayrıca sigara bırakmanın rolü de sadece vakalar bazında ve anekdot düzeyindedir. Bu nedenle NYKT ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Kronik olarak sigara içmek pek çok organın fizyolojisini etkilemektedir. Bu durum yoğun bakımda yatarak izlenen ve perioperatif dönem olgularının morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Bütün bu etkilerin detaylı olarak bilinmesi, hekimin karşılaşılabileceği durumlarla daha kolay ve etkin bir şekilde baş edebilmesini sağlayacaktır. Ayrıca hastalar açısından da bakıldığında her iki durumda sigarayı bırakmak için oldukça uygun dönemlerdir. Öyle ki bu dönemler yukarıda da 'eğitim zamanları' olarak tanımlanabilir ve gerek hasta gerekse hekim tarafından sigara bırakmak için uygun bir fırsata dönüştürülebilir. Ancak bu konuda henüz detaylı ve standart tedavi yöntemleri tanımlanmamıştır. Yalnızca bilinen iki önemli nokta vardır. Birincisi, perioperatif dönemde yoksunluk semptomları yok denecek kadar azdır ve hastalar sigara bırakma konusunda eğitilebilecekleri en önemli noktadadırlar. Fakat günler içerisinde hastalar tekrar sigara içmeye başlayabilir ve postoperatif sigara içmenin morbidite ve mortalite üzerine etkileri daha da olumsuzdur. Bu nedenle uzun süreli sigara bırakma konusunda desteklenmelidirler ve NYKT, eşlik eden hastalığı olanlarda bile güvenle kullanılabilir. İkinci nokta ise, preoperatif dönemde sigara bırakmanın sağlayacağı faydaların hangi sürede ortaya çıkacağı henüz standart değildir. Süre ne kadar uzun olursa fayda o denli fazladır. Bu nedenle perioperatif dönemde olguların sigara bırakmaları desteklenmelidir.

Dahili yoğun bakım ünitesinde yatarak izlenecek olgularda ise NYKT'nin mortaliteyi artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Her ne kadar standardize çalışmalar değilse de hemodinamisi stabil olmayan olgularda kullanımının güvenli olduğunu söylemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (44).

**KAYNAKLAR**

1. Delisser HM, Grippi MA. Perioperative respiratory considerations. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI eds. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Fourth ed. Mc Graw Hill, 2008:663-75.
2. Warner DO. Perioperative abstinence from cigarettes. *ANESTHESIOLOGY* 2006; 104:356-67.
3. Warner DO. Helping surgical patients quit smoking: why, when and how. *Anesth Analg* 2005; 99:1766-73.
4. Warner DO. Tobacco dependence in surgical patients. *Curr Opin Anesthesiol* 2007; 20:279-83.
5. Warner DO. Perioperative smoking cessation: the role of the primary care provider *Mayo Clin Prog* 2005; 80:252-8.
6. Theadom A, Cropley M. Effects of perioperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob Control* 2006; 15:352-8.
7. Theadom A, Cropley M, Pravettoni G, Webb G. The effectiveness of smoking cessation interventions prior to surgery: A systematic review. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:407-12.
8. Zaki A, Abrishami A, Wong J, Chung FF. Interventions in the perioperative clinic for long term smoking cessation: a quantitative systematic review. *Can J Anesth* 2008; 55:11-21.
9. Warner DO, Patten CA, Ames SC, et al. Smoking behaviour and perceived stress in cigarette smokers undergoing elective surgery. *ANESTHESIOLOGY* 2004; 100:1125-37.
10. Kai T, Maki T, Takahashi S, Warner DO. Perioperative tobacco use interventions in Japan: a survey of thoracic surgeons and anaesthesiologists. *Br J Anaesth* 2008; 100:404-10.
11. Lee A, Fleisher L. Is there an optimal timing for smoking cessation. In: Fleisher L, Dripps RD eds. *Evidence-Based Practice of Anesthesiology*. Saunders, 2004:57-61.
12. Warner DO. Tobacco control for anesthesiologists. *J Anesth* 2007; 21:200-11.
13. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Huseberg M, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528-34.
14. Rietbrock N, Kunkel S, Worner W, Eyer P. Oxygen-dissociation kinetics in the blood of smokers and non-smokers: Interaction between oxygen and carbon monoxide at the hemoglobin molecule. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992; 345:123-8.
15. Pittilo RM. Cigarette smoking and endothelial injury: a review. *Adv Exp Med Biol* 1990; 273:61-78.
16. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in non-cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845-50.
17. Woehlick HJ, Connolly LA, Cinquegrani MP, et al. Acute smoking increases ST depression in humans during general anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89:856-60.
18. Utley JR, Leylan SA, Fogarty CM, et al. Smoking is not a predictor of mortality and morbidity following coronary artery bypass grafting. *Card Surg* 1996; 11:377-84.
19. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, et al. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The study of postoperative ischemia research group. *JAMA* 1992; 268:205-9.
20. van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: A 20 year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:878-83.

21. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, et al. Effect of smoking on short-term outcome of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 517-23.
22. Malhotra SK, Singh S, Bajaj A, et al. Induction-intubation response –smokers vs non-smokers. *Middle East J Anesthesiol* 2005; 18:529-40.
23. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1422-31.
24. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking and of oral and transdermal nicotine on blood pressure and haematology and coagulation indices. *Thromb Haemost* 1997; 78:1093-6.
25. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A metaanalysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 1998; 18:297-308.
26. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1792-8.
27. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary diseases. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80.
28. Lensmar J, Elmberger G, Skold M, Eklund A. Smoking alters the phenotype of macrophages in induced sputum. *Respir Med* 1998; 92:415-20.
29. Saetta M, Finkelstein R, Cosio MG. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *Eur Respir J* 1994; 7:1505-15.
30. Moores LK. Smoking and postoperative pulmonary complications. An evidence based review of the literature. *Clin Chest Med* 2000; 21:139-46.
31. Schwilk B, Bothner U, Schraag S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and non smokers undergoing in general anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1997; 41:348-55.
32. Kil HK, Rooke GA, Ryan-Dykes MA, Bishop MJ. Effect of prophylactic bronchodilator treatment on lung resistance after tracheal intubation. *ANESTHESIOLOGY* 1994; 81:43-8.
33. Kim ES, Bishop MJ. Cough during emergence from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:1170-4.
34. Warner MA, Divertic MB, Tinker JH. Preoperative cessation of smoking and pulmonary complications in coronary artery bypass patients. *ANESTHESIOLOGY* 1984; 60:380-3.
35. Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:609-16.
36. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998; 113:883-9.
37. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al. Recovery of intraoperative microbial and inflammatory functions of alveolar immune cells after a tobacco smoke-free period. *ANESTHESIOLOGY* 2001; 94:999-1006.
38. Arabacı U, Akdur H, Yigit Z. Effects of smoking on pulmonary functions and arterial blood gases following coronary artery surgery in Turkish patients. *Jpn Heart J* 2003; 44:61-72.
39. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992; 93:22-4.
40. Suriadi S, Sanada H, Sugamo J, et al. Risk factors in the development of pressure ulcers in an intensive care unit in Pontianak, Indonesia. *Int Wound J* 2007; 4:208-15.
41. Moller AM, Villebro N, Pederson T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: A randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:114-7.

42. Sorenso LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: A randomized control trial . *Ann Surg* 2003; 238:1-5.
43. Sorenso LT, Jorgenen T. Short-term preoperative smoking cessation intervention does not affect prospective complications in colorectal surgery: A randomized control trial . *Colorect Dis* 2003; 5:347-52.
44. Lee AH, Afessa B. The association of nicotine replacement therapy with mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35: 1517-21.

# PASİF İÇİCİLİK VE PRENATAL- ÇOCUKLUK DÖNEMİ ETKİLERİ

Bülent KARADAĞ

Sigara dumanı tüm dünyada evlerdeki en önemli hava kirliliği nedenidir. Sigara dumanına maruziyetin fetus ve çocuklar üzerine zararlı etkileri çok iyi bilinmekle beraber tüm dünyada çocukların %38-75'inin bulunduğu ortamda sigara içilmektedir (1,2). Ülkemizde bu oran %75'lerde seyretmektedir. Sigara dumanının sağlık üzerindeki olumsuz etkileri iki şekilde gelişmektedir. Hem sigara içen taraftan nefesle içe çekildikten sonra ekspiryumla salınmasından oluşan ana akım dumanı, hem de sigara yanarken çıkan yaran akım dumanı zararlıdır. Çevresel sigara dumanının %80 gibi önemli bir kısmını yan akım dumanı oluşturmaktadır (3). Yan akım dumanının bir diğer özelliği de ana akım dumanına göre çok daha toksik olmasıdır. Kanserojenik etkisi 2-6 kat, inflamasyona neden olma etkisi ise 4 kat daha fazladır (4).

## **Çevresel Sigara Dumanının Etki Mekanizması**

Çevresel sigara dumanı hava yolu mukozasına birkaç yolla etki etmektedir. Sigara dumanındaki kimyasallar mukosilyer işlevi bozmaktadır (5). Ayrıca tütün alerjenlerinin de diğer allerjenler gibi duyarlılık yaratabileceği unutulmamalıdır (6). Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda aktif sigara içenlere benzer şekilde eozinofili saptanmaktadır (7). Sigara dumanını solumak mast hücreleri ve lenfositler tarafından IL-4 yapımını uyararak VCAM-1 ekspresyonu ve eozinofillerin mukozal endotel hücrelerine adhezyonu artırır (8). Sığan modellerinde sigara dumanının spesifik IgE yapımını artırdığı gösterilmiştir (9).

## **Prenatal Maruziyet**

Gebelerde sigara içme oranı Hindistan ve Çin'de %10'dan az, Fransa ve Arjantin'de %30'dan fazladır (10). Sigara firmaları gelişmekte olan ülkelerde-



ki genç kadınları özellikle hedeflediği için bu rakamların artması beklenmektedir. Sigara dumanının zararı daha hamile kalmadan önce başlamaktadır. Sigara içenlerde fertilitite, içilen sigara sayısı ile ters orantılı olarak düşmektedir (2). Spontan düşüklükler, ektopik gebelikler, ölü doğum ve konjenital anomaliler sigara içilen ortamdaki bebeklerde daha sık görülmektedir (11). Prematüre doğumların %15'inden gebelikte sigara içimi sorumlu olup sigara tek başına perinatal mortaliteyi %150 artırmaktadır. Ayrıca bu bebeklerin doğum ağırlıkları da aylarına göre daha düşük olmaktadır. Günde 20'den fazla sigara içen anne adaylarında ektopik gebelik riski 2.5 kat fazladır (2). Hayvan çalışmalarında gebelikte sigara dumanına maruziyetin fetusun solunum hareketlerini, dolayısıyla da akciğer gelişimini azalttığı gösterilmiştir (2). Gebelikte annenin sigara içmesinin, doğumdan itibaren bebeğin solunum fonksiyonlarında düşüklüğe yol açtığı konusunda kesin kanıtlar vardır (12). Yaşamın erken dönemindeki solunum fonksiyon düşüklüğü de solunum semptomlarına yol açmakta, erişkinlikte de havayollarında kısıtlılığa yol açmaktadır. Prenatal dönemdeki etkinin yaşamın diğer dönemlerine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (2).

Bunun yanı sıra gebelikte sigara içimi, ani bebek ölümü, büyüme geriliği ve solunum hastalıkları riskini artırmaktadır. Gebelikte annenin sigara içmesi plasentada erken morfolojik değişikliklere neden olarak plasentadan oksijen difüzyonunu azaltmaktadır. Bunun sonucunda düşük doğum ağırlığı ve doğumda boy kısalığına neden olmaktadır. Gebelikte günde içilen her bir sigara doğum ağırlığında 10-15 gr. düşüklüğe neden olmaktadır. Bu ilişki dozla doğru orantılı olmayıp, en fazla etki düşük dozdaki maruziyetlerde görülmektedir (2). Bu nedenle içilen sigara sayısını azaltmak yerine sigaranın bırakılması çok önemlidir. Sigara içmeyen gebelerin pasif sigara dumanına maruziyetinin de düşük doğum ağırlığına neden olduğu ileri sürülmektedir. Hamilelikte annenin sigara içmesi grup B streptokok kolonizasyonu için bir risk faktörüdür (2). Grup B streptokoklar ise koryoamniyotitten sorumlu ajanlar arasında ön planda gelmektedir.

Tucson grubunun çalışmasında çocuklar doğumlarından 11 yaşına kadar izlenmiştir. Ailelerde sigara içme alışkanlıkları, çocukların "wheezing" ve öksürük gibi şikayetleri anket soruları ile öğrenilmiştir. Annenin hamilelikte sigara içmesinin halen varolan "wheezing" ile ilişkisi olduğu ve bu bulgunun ailedeki astım öyküsü, sosyoekonomik etkenler, doğum ağırlığından bağımsız olduğu saptanmıştır. Annenin hamilelikte sigara içmesinin akciğerin erken gelişmesini etkilemesinin daha sonraki yaşlarda "wheezing" e yol açtığını düşündürmüştür (13). Yine yakın zamandaki bir çalışmada da prenatal dönemde pasif sigara dumanına maruziyetin ileride astımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (14).

### **Postnatal Maruziyet**

Sütçocukluğu döneminde, sigara dumanına maruziyet ani bebek ölümlerini artırmaktadır. Bu tip ölümlerin yaklaşık %25'i annenin sigara içimiyle ilişkilidir (11). Annenin içtiği sigara miktarı 20 veya daha fazla olduğunda bu risk ikiye katlanmaktadır (15).

Sigara dumanının alt solunum yollarındaki etkilerini klinik çalışmalar ile göstermek ise daha zordur. Çocuklar sigara dumanına doğumdan önce veya sonra maruz kalabilirler. Sadece intrauterin maruziyete ait kesin veriler ortaya koymak genellikle anne doğumdan sonra da sigara içmeye devam ettiği için kolay olmamaktadır. Dahası, astım gelişmesini inceleyen çalışmalarda birçok erken “wheezing”li çocuk daha sonra astım geliştirmeyerek sigara dumanı maruziyetinin astım etkisi konusunda çelişkili sonuçlara ulaşılmasına neden olmaktadır.

Altı aydan küçük bebeklerde çevresel sigara dumanı, akut solunum yolu enfeksiyonlarını üç kat artırmaktadır. Daha büyük bebeklerde ise bu risk %50-100 kat fazla olmaktadır. Yine evde sigara içiliyorsa, bebeklerde kronik öksürük ve “wheezing” iki kat daha fazla olmakta, okul çağı çocuklarında ise %50 daha fazla olmaktadır. Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda *Mycobacterium tuberculosis*’le temas sonrası hastalık geliştirme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (16). Yine sigara içenlerle temas eden adolesanlarda meningokok menenjit riski daha yüksek olarak saptanmıştır (17). Sigara içenlerde taşıyıcılık oranının yüksek olması bu durumdan sorumlu tutulmaktadır.

Pasif sigara içiciliği, erken çocukluk çağında orta kulak problemlerine yol açmaktadır (18). Timpanostomi sonrasında bile pasif sigara dumanına maruz kalanlarda tekrarlayan otit oranı dört kat fazla olmaktadır (19). Okul çağında bu ilişki azalırken pasif sigara içiciliği bu kez horlamayı ve obstrüktif uyku apnesini artırarak karşımıza çıkmaktadır (20). Prenatal dönemde annenin sigara içmesi semptomatik astım riskini artırırken, doğum sonrası sigara içimi ise altı yaşına kadar “wheezing” sıklığını artırmaktadır (2). Astımlı çocuklarda da ebeveynin sigara içmesi ile hastalığın ağırlık derecesi arasında ilişki vardır. Ülkemizde astımlı hastaların evlerindeki sigara maruziyetinin çok yüksek miktarlarda saptanmış olması bu konuda hekimlere ne denli büyük iş düştüğünü göstermektedir (21).

Pasif sigara içiciliğinin nazal allerjiler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, ağır sigara dumanı maruziyeti saptanan öğrencilerin %81.5’inde nazal allerjiler saptanmış olup bu oran hiç maruz kalmayan veya hafif maruziyet gösteren öğrencilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (22). Ebeveynlerin sigara içmesi in utero döneme göre daha hafif olsa da akciğer fonksiyonlarının düşmesine neden olmaktadır (12). Özellikle annenin sigara içmesi bu olumsuz etkiyi artırmaktadır (14). Sigara dumanının bronş hiperreaktivitesi (BHR) ve astım üzerine olan etkisi akciğer hacmi ve fonksiyonlarından bağımsız olarak da araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış 29 çalışma bir metaanaliz ile ele alınmıştır. On çalışmada okul çağı çocuklarına provokasyon testi uygulanmış, annenin sigara içmesinin BHR riskini 1.29 kat artırdığını göstermiştir. Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada da astım tanısıyla başvuran çocuklardan pasif sigara dumanına maruz kalanlarda BHR’nin daha ağır olduğu saptanmıştır (23). Annenin sigara içmesinin altı yaşına kadar “wheezing” bulgusunun ortaya çıkma riskini artırdığı, fakat daha sonraki yaşlarda bu etkinin daha zayıf olduğu gösterilmiştir (24).

Annenin sigara içmesi halinde erken “wheezing” in uzun dönem prognozu daha olumsuzdur. Atopik olmayan çocuklarda ebeveynlerin sigara içmesi ile “wheezing” ilişkisi daha kuvvetli olarak bulunmuştur. Akut bronşiyolit ile acile başvuran çocukların idrar ve serumlarında nikotin metabolitleri yüksek bulunmakta ve pasif sigara içiciliğinin bronşiyolit gelişiminde rol oynayabileceği olasılığını işaret etmektedir (25).

Çevresel sigara dumanının çocuklarda astım semptomlarını ortaya çıkaran etkilerinin genetik modifikasyon sonucu da gerçekleşebileceği öne sürülmektedir (26). Örneğin 5. kromozomun uzun kolunda sadece sigara dumanına maruz kaldığında etkisi ortaya çıkan bazı genler tespit edilmiştir. Sigara dumanının gelişmekte olan akciğer üzerine etkisi bir yandan dumanda bulunan toksik maddelerin etkisine bağlıyken son yıllarda genetik polimorfizmin de bu etki üzerinde önemli rolü olduğunu gösteren yayınlar vardır. Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beta-2 reseptör geninde en az bir Arg16 alleli bulunan çocuklarda sigara dumanına maruziyet ile FEV<sub>1</sub>'de daha fazla bir düşüş olduğunu göstermişlerdir (27). Glutasyon S-transferaz geni de çevresel sigara dumanının detoksifikasyonunda önemli yeri olan bir genidir. Gilland ve arkadaşları da glutasyon-S-transferaz geninde null genotip olan bebeklerde sigara dumanına maruziyetin “wheezing”e daha fazla neden olduğunu bulmuşlardır (28). Kabesch ve arkadaşları, glutasyon S transferaz geninde M1 ve T1 alleli yokluğunun in utero ve postnatal sigara dumanına maruziyetin astım ve “wheezing” sıklığında artışa yol açtığını göstermiştir (29).

Multipl skleroz hastalığının da pasif sigara dumanına maruz kalanlarda 2.12 kat (%95 güven aralığı 1.43-3.15) arttığı saptanmıştır (30). Bu risk maruziyet süresi uzadıkça daha da artmaktadır. Sigara dumanına maruziyet dış çürüğünü artırmakta, davranış problemlerine yol açmaktadır (31,32). Annesi sigara içen çocukların genel entellektüel yetenekleri düşük olmakta, dikkat eksikliği ve hiperaktiviteye daha sık rastlanmaktadır (2).

İnflamatuvar barsak hastalıkları da hem prenatal hem de postnatal sigara dumanı ile teması olan çocuklarda daha sıktır (33). Babanın gebelikten önceki 3 ayda sigara içmesi ve buna annenin doğum sonrası sigara içiminin eklenmesi, akut lösemi riskini 4 kata yakın artırmaktadır (34). Bu etkinin sigaranın sperm yapısını bozucu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hamilelikte annenin içtiği sigara dumanına maruziyetin, in utero akciğer büyümesini bozması KOAH gelişimine yol açan bir süreci başlatması da mümkündür (2). Sütçocukluğu ve çocukluk döneminde devam eden maruziyet de akciğer büyümesini etkilemekte ve solunum fonksiyonlarının düşmesiyle KOAH gelişim riskini artırabilmektedir.

Sonuç olarak prenatal ve postnatal sigara dumanına maruziyet, çocuklarda ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Prenatal dönemdeki etkiler plasenta

ve fetüsün gelişimini etkileyerek yaşam boyu sürecek bozukluklara yol açmakta, doğum ağırlığını azaltmakta, akciğer ve beyin gelişimini etkilemektedir. Sigara içen annelerin çocuklarında akciğer gelişiminin geri kalması sonucu solunum fonksiyon testleri düşük olmaktadır. Akciğer gelişimi geriliği ve solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesi de ani bebek ölümü sendromu riskini artırıcı rol oynayabilmektedir. Prenatal dönemdeki sigara maruziyetinin etkileri bununla sınırlı kalmayıp nörogelişimsel ve davranışsal bozukluklara da yol açabilmektedir.

Doğum sonrası sigara dumanına maruziyet, daha akut sağlık problemlerine neden olmakta, ani bebek ölümü sendromu riski iki katına çıkmakta, daha sık ve ağır alt solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Ayrıca erişkinlikte başlayan astım, orta kulak iltihabı ve meningokok hastalıkları da daha sık olarak saptanmaktadır.

Çevresel tütün dumanı maruziyetini azaltmak için yapılan girişimsel çalışmalar, hayati önem taşıyacak zararları engelleyebilir. Halk sağlığı ünitelerinin ve tıbbi personelin uzun süre devam edecek çalışmaları toplumdaki sigara içme davranışını normlarını değiştirecektir. Bununla birlikte sigarasız kapalı alanlar için kanunlar ve temiz hava kampanyaları gerekmektedir (35). Diğer bütün çocukların solunum hastalıkları etkenlerinden farklı olarak sigara dumanı insan eliyle yapılmış, önlenilebilir bir hastalık ajanıdır. Bu nedenle konunun tüm uzmanlarının görevleri arasında sigara ile mücadele önemli yer almalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Henderson AJ. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. *Paed Respiratory Rev* 2008; 9:21-8.
2. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJFM. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88:1086-90.
3. Report on the health effects of environmental tobacco smoke (ETS) in the workplace. Rockville: US Department of Health and Human Services, 1986.
4. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control* 2005; 14:396-404.
5. Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, et al. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect* 1995:1026-30.
6. Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1304-11.
7. Ronchetti R, Macri F, Ciofetta G, et al. Increased serum IgE and increased prevalence of eosinophilia in 9-year-old children of smoking parents. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:400-7.
8. Vinke JG, KleinJan A, Severijnen LW, Fokkens WJ. Passive smoking causes an "allergic" cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51:73-81.
9. Zetterstrom O, Nordvall SL, Bjorksten B, et al. Increased IgE antibody responses in rats exposed to tobacco smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:594-8.
10. Stick S. The effects of in-utero tobacco toxin exposure on the respiratory system in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:312-6.

11. Crofton J, Simpson D (eds). Passive smoking, second-hand smoke, environmental tobacco smoke. In: Tobacco: a global threat, Macmillan Education, Oxford, 2002: 26-9.
12. Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9:39-44.
13. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1030-7.
14. Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, et al. Parental smoking and lung function in children, an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1255-63.
15. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52:1003-9.
16. den Boon S, Verver S, Marais BJ, et al. Association between passive smoking and infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Pediatrics* 2007; 119:734-9.
17. Coen PG, Tully J, Stuart JM, et al. Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in teenagers? *Int J Epidemiol* 2006; 35:330-6.
18. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4: Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax* 1998; 53:50-6.
19. Hammaren-Malmi, Saxen H, Tarkkanen J, Mattila PS. Passive smoking after tympanotomy and risk of recurrent acute otitis media. *Int J Ped Otorhin* 2007; 71:1305-10.
20. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, et al. Sleep-disordered breathing in 3, 680 Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:499-509.
21. Karadag B, Karakoç F, Ceran O, et al. Does passive smoke exposure trigger acute asthma attack in children? *Allergol et Immunopathol* 2003;31(6):318-23.
22. Tsunoda K, Ohta Y, Shinogami M, Soda Y. Does passive smoking affect the incidence of nasal allergies? (letter) *Am J Public Health* 1995; 85:1019-20.
23. Harmancı K, Bakırtas A, Turktas I. Factors affecting bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *J Asthma* 2008; 45:730-4.
24. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53:204-12.
25. Gürkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoç F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial bronchiolitis. *Eur J Epidemiology* 2000; 16:465-8.
26. Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. *Toxicology Letters* 2006; 162:43-8.
27. Zhang G, Hauden CM, Khoo SK, et al. B2 adrenoreceptor polymorphisms and asthma phenotypes: interactions with passive smoking. *Eur Respir J* 2007; 30:48-55.
28. Gilliland FD, Li Y-F, Dubeau L, et al. Effect of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:457-63.
29. Kabesch M, Hoefler C, Carr D, et al. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004; 59:569-73.
30. Mikaleoff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S in behalf of the KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130:2589-95.
31. Aligne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. *J Am Med Assoc* 2003; 289:1258-64.

32. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behaviour problems of children. *Pediatrics* 1992; 90:342-9.
33. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2007; 13:431-8.
34. Chang JS, Selvin S, Metayer C, et al. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1091-100.
35. Wahlgren DR, Hovell MF, Meltzer EO, Meltzer SB. Involuntary smoking and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:31-6.

# PASİF İÇİCİLİK VE YETİŞKİNLERDEKİ ETKİLERİ

Gamze ÇAN

## TANIM VE TEMEL BİLGİLER

Çevresel tütün dumanı (Environmental Tobacco Smoke) veya ikinci el tütün dumanı (Secondhand Tobacco Smoke) aktif olarak sigara içilmesi sırasında ortama yayılan sigara dumanıdır. Çevresel tütün dumanı sigara, puro veya pipo gibi bir tütün ürünü içilirken ortama yayılan kimyasallar ve partiküllerden oluşan bir karışımdır (1). Pasif içicilik ise çevresel tütün dumanının inhale edilmesidir.

Aktif olarak içilen tütün iki ana çeşit emisyon üretir. Birincisi ana akım olarak bilinen “mainstream”, sigara içen kişinin hava yollarına giren akımdır. İkincisi ise yan akım “sidestream” olarak tanımlanan, tütünün yanması ile ortaya çıkan ve sigara içenin hava yollarına girmeyen dumanıdır. Çevresel tütün dumanı veya ikinci el tütün dumanını esas olarak yan akım dumanı ve daha az miktarda ise sigara içenin ekshale ettiği ana duman oluşturur. Pasif içicilik kendi sigara içmediği halde çevresel tütün dumanına maruz kalma durumunu tanımlar (2).

Çevresel tütün dumanı, gaz ve partikül komponentlerinden oluşur. Yaklaşık %85’i görünmeyen kokusuz gazlardır. Partiküler kısımda katran, nikotin, benzen ve benzo[a]piren bulunur. Gaz kısmında karbonmonoksit (CO), amonyak, dimetilnitrozamin, formaldehit, hidrojen siyanid ve akrolein bulunur (3). Çevresel tütün dumanında bulunan bazı kimyasal maddeler ve karsinojenler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Maruz kalınan tütün dumanı değişik yollarla ölçülebilir (3);

1. Çevresel tütün dumanını içeren hava konsantrasyonu direkt olarak ölçülebilir

2. Tarama ve anketlerle maruziyetin süresi ve sıklığı, miktarı (örneğin ev halkının içtiği sigara sayısı) sorgulanabilir
3. Kişisel izlemcilerle nikotin ve duman partikülleri izlenebilir
4. Tütün ürünü metabolitleri saç, kan, tükürük veya idrarda araştırılabilir

### TARİHSEL SÜRECİ

Bilimsel çalışmalar açık bir şekilde etkileri tanımlamaktadır. Kanıtlar pasif içiciliğe maruz kalmanın ölümcül sonuçlanabilen hastalıklara yol açtığını, var olan sağlık problemlerini kötüleştirdiğini göstermektedir.

Pasif içiciliğin sağlık üzerine etkilerinin önemi çeşitli bilimsel raporlar ve çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda yayınlanan makalelerde vurgulanmaya çalışılmıştır.

1983'de The UK Independent Committee on Smoking and Health, erişkin ve çocuklardaki hastalıklar ile pasif içicilik arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (4).

1986'da The US Surgeon General ikinci el tütün dumanına maruziyetin büyük bir sağlık risk olduğunu açıklamıştır (5).

1988'de The UK Independent Committee on Smoking and Health, pasif içiciliğin her yıl sigara içmeyenler arasında birkaç yüz akciğer kanseri vakasına yol açtığını bildirmiştir (6).

1992'de The US Environmental Protection Agency, insan karsinojeni olarak bilinen ikinci el tütün dumanını sınıflamış ve pasif içiciliğin kansere yol açtığı sonucuna varmıştır (7).

1998'de The Report of the UK Scientific Committee on Tobacco and Health, pasif içiciliğin akciğer kanseri ve çocukluk çağı solunum hastalıklarına yol açtığı sonucuna varmıştır (8).

1999'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pasif içiciliğin çocuklarda solunum hastalıklarına, orta kulak enfeksiyonlarına ve akciğerin gelişme fonksiyonlarında azalmaya yol açtığını açıklamıştır (9).

**Tablo 1. Çevresel tütün dumanında bulunan bazı kimyasal maddeler ve karsinojenler (2)**

Kimyasal Maddeler	Karsinojenler
Amonyak	Benzo [a] piren
Formaldehit	2-Naftilamin
Karbon monoksit	4- Aminobifenil
Nikotin	Benzen
Toluen	Arsenik
Nitrojen dioksit	Kromium
Hidrojen siyanid	Vinil klorid
Akrolein	Dimetilnitrosamin

2002'de International Agency for Research on Cancer, pasif içiciliği akciğer kanserinin bir nedeni olarak ikinci el tütün dumanını da karsinojen olarak tanımlamıştır (10).

### PASİF İÇİCİLİĞİN BOYUTU

Dünyanın önemli halk sağlığı çevreleri, çevresel tütün dumanının sigara içmeyenler için çok önemli bir sağlık tehlikesi olduğunu belirtmektedirler. Dikkat çeken önemli noktalardan bir



tanesi ise çevresel tütün dumanı maruziyeti için güvenli bir maruziyet seviyesinin olmamasıdır (11).

DSÖ, 1999 yılında 4 milyon kişinin yani her sekiz saniyede bir kişinin küresel olarak tütün ve ilişkili hastalıklardan öldüğüne dikkat çekmektedir. Avustralya'da 1998 yılında 19 019 tütünle ilişkili ölüm olduğu ve 128 tanesinin direkt çevresel tütün dumanı maruziyeti ile olduğu belirtilmektedir (12). DSÖ, sigara içmeyen kişilerin %50'sinin çevresel tütün dumanına maruz kaldığı bir popülasyonda tüm kanser vakalarının %9- 13'üne çevresel tütün dumanının yol açtığını tahmin etmektedir (13).

Fransa'da her yıl en az 3000 sigara içmeyen kişinin pasif içicilik sonucu öldüğü belirtilmektedir (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl hiç sigara içmeyen kişilerde pasif içicilik sonucu, akciğer kanseri nedeniyle 3000 ölümün, koroner kalp hastalığı nedeniyle 350 000 ölümün olduğu, astımlı çocuklarda her yıl 300 000 üzerinde ciddi atağa, ani bebek ölümlerine ve orta kulak enfeksiyonlarına yol açtığı vurgulanmaktadır (15).

Pek çok ülke bu konudaki sorunun büyüklüğünü ve ciddiyetini göz önüne alarak ortak kullanım alanlarında pasif içiciliği önlemek adına yasaklamalara başvurmaktadır. ABD'nde işyerleri ve topluma açık yerler gibi kapalı ortamlarda sigara içiminin yasaklanması ve yaygın olarak uygulanması ile birlikte, 1980'lerden 2002 yılına ulaştığında çevresel tütün dumanı maruziyetinin yaklaşık %70 azaltıldığı ifade edilmektedir (16).

## **PASİF İÇİCİLİĞİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Pasif içicilik, sağlık için tehlikelidir. Akut etkileri göz, burun ve boğazda iritasyon, akut bronşit ve pnömoni ve ani bebek ölüm sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Uzun süren maruziyetlerde ise yetişkinlerde kanser ve kalp damar hastalıklarına, kronik bronşit, amfizem gibi kronik hastalıklara ve çocuklarda orta kulak hastalıklarına yol açtığı bildirilmektedir.

Bilimsel çalışmalara göre ikinci el tütün dumanının erişkinlerde akciğer kanseri, koroner kalp hastalığı, astım atakları, kalp hastalığı semptomlarının başlaması, mevcut bronşit semptomlarının kötüleşmesine kesin olarak yol açtığı belirtilmektedir (2). Bunun yanı sıra nefes darlığı, hava yolu iritasyonu, öksürük, mide bulantısı, baş ağrısı, göz iritasyonu yapması da diğer kanıtlanmış sağlık etkileridir.

Kendisi sigara içmeyen ancak sigara içen kişilerle evli olanlarda nikotinin metaboliti olan kotinin düzeyi konsantrasyonlarına dayanılarak aktif olarak günde içilen 20 sigaranın %1'i kadar tütün dumanına maruz kaldığı belirtilmektedir (17-18).

Pasif içiciliğin sağlık etkileri mortalite, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve diğer sistemler başlıkları altında incelenmiş, kanser ilişkileri ise ayrı bir başlık altında ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

### **Pasif İçiciliğin Mortalite Üzerine Etkisi**

Aktif içicilikte olduğu gibi pasif içiciliğin de mortalite üzerine etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Toplumdaki pasif içicilik sıklığından yararlanılarak yapılan hesaplamalarla pasif içiciliğe atfedilen ölüm sayıları tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda pasif içicilikle kesin ilişkili olan akciğer kanseri, iskemik kalp hastalıkları ve inme nedeniyle ölümler üzerinden hesaplamalar yapılmıştır. Çalışmalardan pasif içiciliğin mortalite üzerindeki etkilerinin oldukça ciddi boyutlarda olduğu gözlenmektedir.

Yeni Zelanda'da yapılmış olan ve 1989'da yayınlanan bir çalışmada hem kadın hem de erkeklerde akciğer kanserinden ölümlerde riskin 1.3 kat daha yüksek olduğu (%95 Güven aralığı 1.1-1.5), iş ortamındaki maruziyete bağlı riskin 2.2 kat (%95 Güven aralığı 1.4-3.0) arttığı belirtilmektedir. Evde eşin sigara içmesinden dolayı pasif içiciliğe maruz kalan erkeklerde iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm riskinin 1.3 kat (%95 Güven aralığı 1.1-1.6), kadınlarda 1.2 kat (%95 Güven aralığı 1.1-1.4), iş ortamındaki maruziyetten dolayı ise erkeklerde 2.3 kat (%95 Güven aralığı 1.4-3.4), kadınlarda 1.9 kat (%95 Güven aralığı 1.4-2.5) arttığı belirtilmektedir. Hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinden ölüm oranı %8 olarak belirtilmektedir (19).

2001 yılında Yeni Zelanda'da yapılan çalışmada mevcut pasif içicilik prevalansları ile yılda 347 ölümün pasif içiciliğe bağlı olduğu, yeni düzenlemeler ile azalan maruziyet sıklığı sonucunda bu sayının gelecek yıllarda yıllık 325 civarında olacağı tahmin edilmektedir. Hiç sigara içmeyen kadınlarda koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin %53'ünün, erkeklerde ise %55'inin pasif içiciliğe bağlı ortaya çıktığını tahmin edilmektedir (20).

2005 yılında İngiltere'de yapılan çalışmada iş yerinde ikinci el tütün dumanı maruziyetine bağlı her iş gününde iki kişiden daha fazla ölüm olduğu (yılda 617 ölüm), evdeki maruziyete bağlı olarak 24-64 yaş arası 2700 ölüm, 65 yaş üstünde ise 8000 ölümün geliştiği belirtilmektedir (21).

2007 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada ise 408-1703 ölüm arasında değişen sayıda ölümün pasif içiciliğe bağlı olarak geliştiği ifade edilmektedir (2).

### **Solunum Sistemi Etkileri**

Aktif içicilikte olduğu gibi pasif içiciliğin de en yaygın etkileri solunum sistemi üzerinde olmaktadır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda sadece iş yeri ortamındaki maruziyetle ilişki belirtilirken Asya ülkelerindeki çalışmalarda hem ev hem de iş ortamında pasif içiciliğe maruz kalmanın solunum sistemi riskleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Soğuk algınlığı sıklığında artış, öksürük, balgam, iritasyon ve rinit, pasif içicilikle ilişkili olarak arttığı belirtilen akut solunum sistemi şikayetleridir (23-26).

Yapılan bir çalışmada pasif içicilerde kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) %44.7 sıklıkta görüldüğü ve yirmi yıl ve üzeri pasif maruziyetlerde KOAH ortaya çıkmasında anlamlı olarak artış olduğu belirtilmektedir. Ancak erişkinlerde astım atağını uyardığı gösterilememiştir (25).

### **Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Pasif sigara içimi hipertansiyon, akut miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalıklarında artışlara yol açmaktadır. Pasif içiciliğin aterosklerozu ilerleterek kardiyovasküler hastalık riskini, tromboz eğilimini, kardiyak aritmi olasılığını artırdığı, koroner arter spazmına neden olduğu, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına yol açtığı ve vasküler endotelial hücre fonksiyonlarını etkilediği çalışmalarda belirtilmektedir.

Pekin'de yapılan toplum tabanlı kesitsel bir çalışmada hiç sigara içmemiş Çinli kadınlarda pasif içiciliğin periferik arter hastalıkları ve inme ile ilişkisi incelenerek ev ve iş ortamındaki pasif maruziyet değerlendirilmiş ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Periferik arter hastalığı yönünden klodikasyo intermittant incelenmiştir. Pasif içiciliğin klodikasyo intermitant riskini 1.9 kat (%95 Güven aralığı 1.3-2.7) artırdığı, koroner kalp hastalığı riskini 1.7 kat (%95 Güven aralığı 1.3-2.7) artırdığı, iskemik inme yönünden ise riskin 1.6 kat (%95 Güven aralığı 1.03-2.4) arttığı belirtilmektedir. İlişkinin maruz kalınan sigara sayısı, maruziyet süresi ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (27).

Pasif içiciliğe akut maruziyet, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu yaparak vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Sigara içmeyen gençlerde bir saat pasif içiciliğe maruz kalmak mikrovasküler fonksiyon bozulmasına neden olmaktadır. Bu bozukluğun da çevresel tütün dumanına maruziyetten sonra artan nikotin plazma seviyesi ile ilişkili olarak aortik dalga refleksiyonundaki değişiklik ile ilişkili olduğu, ancak bu etkinin in vivo koşullarda kontrol mekanizmaları ile ortadan kaldırılmaya çalışıldığı belirtilmektedir (28,29).

Pasif içiciliğin alkol tüketimi ile birlikte olduğunda oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile aterogenez ve mitokondriyal hasarı anlamlı olarak artırdığı belirtilmektedir (30).

Pasif içiciliğin hayvan deneylerinde kalp atım hızı üzerine etki ederek ritm bozukluğuna yol açtığı belirtilmektedir (31).

Pek çok çalışmada sigara içimini kontrol eden yasalarla birlikte olumlu sonuçlar elde edildiği, akut miyokard infarktüsü tanısı konan hastane başvuru sayılarında anlamlı azalmalar olduğu belirtilmektedir (32-39).

### **Diğer Sistemler Üzerine etkileri**

Pasif içiciliğin erişkin tiroid fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, fetal tiroid fonksiyonlarını bozucu etkisi olduğu belirtilmektedir (40).

Aktif sigara içiminin erkeklerde spermatozoa kalite ve mobilitesini azalttığı ve fertilité kaybına yol açtığı, impotans riskini artırdığı ileri sürülmesine rağmen pasif içiciliğin kadın ve erkeklerde fertilité üzerine herhangi bir etkisi de gösterilememiştir (41).

Kişilerin kendi bildirimlerine dayalı pasif içicilik maruziyetlerinin inflamatuvar belirleyiciler olan C reaktif protein, fibrinojen, homosistein ve beyaz küre sayısı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. İnflamatuvar belirleyicilerin kan düzeylerinde kotinin konsantrasyonlarına paralel şekilde anlamlı artışlar tespit edilmektedir (42).

## **PASİF İÇİCİLİK VE KANSERLER**

### **Pasif İçicilik ve Akciğer Kanseri**

Aktif içicilikte olduğu gibi pasif içiciliğin de pek çok sistem kanserleri üzerinde etkisi olduğu belirtilmektedir. Bu kanserlerin başında akciğer kanseri yer almaktadır. Pasif içiciliğin akciğer kanseri ile ilişkisi literatürde tartışmaya yer vermeyecek şekilde kabul görmektedir. Bu konuda çok sayıda prospektif çalışma, vaka kontrol çalışması ve metaanaliz bulunmaktadır. Yapılan 34 adet prospektif çalışmanın metaanalizinde pasif içiciliğe maruz kalmanın akciğer kanseri yönünden relatif riski 1.24 kat (%95 Güven aralığı 1.11-1.38) artırdığı belirtilmektedir (43).

Pasif olarak günde 20 adet sigara içimine maruz kalan kişinin %1 oranında etkilendiği tespitleri ve İngiliz doktorlarda yürütülen çalışmada akciğer kanseri riskinin günde aktif içilen 20 adet sigara ile 20 kat arttığı gerçeğine dayanılarak pasif maruziyetle sigara içmeyenlerde beklenen akciğer kanseri risk artışının %20, rölatif riskin ise 1.2 olacağı ifade edilmektedir (17,18).

Pasif içiciliğe bağlı akciğer kanseri riskinin en iyi tahminle yaklaşık %20 olduğu, kabul edilebilir alt sınırın ise yaklaşık %10 olduğu belirtilmektedir (43).

Ek kanıt olarak tütüne spesifik akciğer karsinogenleri olarak tanımlanan "4-(methylnitrosamino) -1- (3-pyridyl)-1-butanol" (NNAL) ve "4-(methylnitrosamino) -1- (3-pyridyl) -1- butanone" (NNK) pasif içiciliğe maruz kalanların idrarından izole edilmiştir (44). Ayrıca kanser dışı nedenlerle ölenlerin otopsi bulgularına göre hiç sigara içmediği halde sigara içenlerle evli olanlarda bronş mukozasındaki premalign değişikliklerin çok yaygın olduğu belirtilmektedir (43).

### **Pasif İçicilik ve Meme Kanseri**

Aktif sigara içiminin meme kanserine yol açtığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Pasif içiciliğin de benzer etki gösterdiği yönünde çalışmalar bulunduğu gibi herhangi bir ilişkinin olmadığı yönünde de sonuçlar bulunmaktadır.

Bir metaanaliz çalışmasında prospektif çalışmada takip süresince ortaya çıkan 2518 invaziv meme kanseri vakasının çocukluk ya da erişkinlik döneminde pasif içiciliğe maruz kalmasına bağlı rölatif riskin 0.98 (%95 Güven aralığı 0.88-1.09)

olduğu belirtilmektedir. Çocukluk döneminde maruz kalanlarda 0.98 (%95 Güven aralığı 0.88-1.08), erişkin dönemde maruz kalanlarda ise 1.02 (%95 Güven aralığı 0.89-1.16) gibi benzer riskler tespit edilmiştir. Prospektif olarak düzenlenmiş 7 çalışmanın sonuçları da ilave edildiğinde toplam 5743 hiç sigara içmemiş meme kanserli kadın için rölatif risk 0.99 (%95 Güven aralığı 0.93-1.05) olarak tespit edilmiştir (45).

Burada belirtilen prospektif çalışmalardan bir tanesi Milyon Kadın Çalışması (Million Women Study) olarak bilinen hiç sigara içmemiş ve daha önce kanser olmamış 1935-1945 yılları arası doğumlu 224 917 kadının 2004 yılı sonuna kadar takibinin yapıldığı çok geniş kapsamlı bir çalışmadır (46).

Retrospektif olarak düzenlenen 17 çalışmadaki 5696 meme kanserli kadın için rölatif risk ise 1.21 (%95 Güven aralığı 1.11-1.32) olarak ifade edilmektedir (47).

Özellikle prospektif çalışmalarda çocukluk çağı veya erişkinlik döneminde pasif içiciliğe maruz kalan ve kalmayan kadınlarda meme kanseri insidanslarının benzer olduğu rapor edilmektedir. Bazı kadınların kanser olduklarını bildikleri için pasif maruziyet ile ilgili bildirimlerinin retrospektif çalışmaların sonucunu değiştirebileceği ifade edilmektedir. Retrospektif çalışmalarda vakalar ve kontroller arasında geçmiş maruziyetlerin rapor edilmesinde sistematik farklılıkların olabileceği belirtilmektedir. Prospektif çalışmalarda ise meme kanseri tanısı alınan tarihin öncesine kadar olan maruziyet bilgileri tüm kadınlar için aynı standartta toplanmaktadır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların bundan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (46).

Sanayileşmiş ülkelerde meme kanseri kadınlar arasında çok yaygındır. Sigara içmeyen kadınlar arasında ölüme yol açan kanserlerin başındadır ve sigara içen kadınlar arasında akciğer kanseri ölümlerinden sonra ikincidir. Günümüzde meme kanseri ile pasif içicilik arasındaki ilişki ile ilgili delillerin açık olduğu ancak yeterli olmadığı belirtilmektedir (47).

Meme kanseri ile sigara içiminin ilişkisi “N-acetyltransferase 2” (NAT2) genotipinin modifikasyonu ile olabileceği belirtilmekte, ancak günümüze kadar bu ilişki ile ilgili çalışmaların tümünün aktif içiciliğin etkilerinin araştırıldığı retrospektif çalışmalardan elde edildiği vurgulanmaktadır. Pasif içicilikle ilgili birkaç çalışma da retrospektif olarak düzenlenmiş çalışmalardır (46).

Bu bilgiler ışığında pasif içiciliğin aktif içicilikte beklendiği gibi meme kanseri gelişmesinden sorumlu olabileceği ancak etkisinin net olarak belli olmadığı söylenebilir. Gözden kaçırılmaması gereken önemli bir nokta da yayınlama konusundaki taraf tutmadır (publication bias). Genellikle araştırmacılar anlamlı sonuç bulmadıkları çalışmaları yayınlamamakta ve metaanalizler de yayınlanmış literatürler üzerinden yapıldığı için sonuçlar etkilenebilmektedir.

### **Pasif İçicilik ve Mesane Kanseri**

Mesane kanseri aktif içicilerde nikotin metabolitlerinin idrar yoluyla atılmasından dolayı sıklığı oldukça yüksek bir kanserdir. İçilen tütünün türü, içme süresi ve yoğunluğu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Mesane kanserinin insidansı ülkelere göre farklılıklar da göstermektedir.

Çevresel tütün dumanı maruziyeti ile mesane kanserinin ilişkili olabileceğine dair bazı deliller bulunmaktadır. Sigara içmeyenlerin kan ve idrarında tütün dumanında bulunan mutajenler tespit edilmiştir. Birkaç epidemiyolojik çalışmada çevresel tütün dumanı maruziyeti ile mesane kanseri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (48-50).

İspanya'da mesane kanseri ile çevresel tütün dumanı maruziyetinin incelendiği bir çalışmada anlamlı bir risk artışı bulunmamıştır (OR, 0.7; % 95 Güven aralığı, 0.3-2.3). Daha ayrıntılı inceleme yapmak amacıyla maruz kalınan süre ile aktif sigara içen kişi sayısının çarpımı ile elde edilen toplam maruziyet yılı hesaplanmıştır. İş ortamında tütün dumanına maruziyetin kadınlarda toplam maruziyet yılı olarak 240 ve üzerinde olduğu yoğun maruziyetlerde 3.3 kat arttığı (%95 Güven aralığı 1.1-9.5), bunun dışında daha az maruziyetlerde ve erkeklerde herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadığı belirtilmektedir (48).

### **Pasif İçicilik ve Nazofarenks Kanseri**

Nazofarenks kanseri pek çok toplumda nadir görülür. Güney Çin'de oldukça yaygın görülmektedir ve tuzlu balık tüketiminin en önemli risk faktörü olduğu ifade edilmektedir. Aktif sigara içimi risk faktörlerinden bir diğerini oluşturmaktadır. Bu kapsamda pasif içiciliğin de risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (51).

Yaşam boyu sigara içmemiş, çocukluk veya erişkinlik döneminde pasif içiciliğe maruz kalmış kadınlarda nazofarenks kanseri riski anlamlı olarak yüksek bulunurken, erkeklerde anlamlı bir risk artışı tespit edilmediği bildirilmektedir. Bu risklerin sigara içmeyen ve pasif içiciliğe maruz kalan kadınlarda 1.95 (%95 Güven aralığı 1.18-3.21) iken erkeklerde 1.29 (% 95 Güven aralığı 0.62 – 2.68) olduğu bildirilmektedir. Kendisi sigara içmediği halde eşi sigara içtiği için pasif içiciliğe maruz kalan Çinli kadınlarda nazofarenks kanseri riski 3.09 kat (%95 Güven Aralığı 1.48-6.46) gibi oldukça ciddi bir risk artışı göstermektedir. Bu riskin günlük maruz kalınan sigara sayısı ve pasif içiciliğin süresi ile de anlamlı olarak arttığı belirtilmektedir (52).

### **Pasif İçicilik ve Baş - Boyun Skuamöz Hücreli Kanserleri**

Baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli kanserlerinin görülmesinin ev ve iş ortamında çevresel tütün dumanına maruz kalma ile ilişkili olduğu literatürde belirtilmektedir. Hiç sigara içmediği halde eşinin sigara içimine 40 yıl süre ile pasif maruz kalan 69 yaşındaki kadın hasta ile ilgili vaka bildirimini ve diğer benzeri va-

kaların olduğu çalışmalar pasif içicilikle baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli kanserleri arasındaki ilişkiye dikkatleri çekmiştir (53).

Zhang ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada çevresel tütün dumanına maruziyet ile baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli kanserleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve 2.8 kat (%95 Güven aralığı 1.3-6.0) gibi önemli bir risk artışı tespit edilmiştir (54).

### **Pasif İçicilik ve Servikal Kanserler**

Sigara içimi ile servikal kanserler arasındaki ilişki uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Servikal kanserler için Human Papilloma Virus enfeksiyonları öncelikle suçlanmakla birlikte sigaranın da servikal karsinogenezde kofaktör olarak işlev gördüğü bildirilmektedir (55). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) sigara içiminin servikal kanserler ile nedensel olarak ilişkili olduğunu açıklamıştır (56). Pasif içiciliğe maruz kalan kadınlarda servikal mukusda nikotin metaboliti olan kotininin tespit edilmiş olması pasif içicilikle ilgili risk artışı konusuna dikkat çekmiştir (57).

Trimble ve arkadaşları tarafından 1963-1978 ve 1975-1994 yılları arasında gerçekleştirilen iki kohorta dayalı olarak yapılan bir çalışmada pasif içicilik ile servikal kanserler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Pasif içiciliğe maruz kalan kadınlarda riskin 2.1, (% 95 Güven aralığı 1.3-3.3) olduğu, pasif içiciliğin kaynağının eş veya evdeki diğer kişiler olmasının riski benzer şekilde artırdığı tespit edilmiştir (58).

### **Pasif İçicilik ve Over Kanseri**

Geleneksel olarak sigara içmenin over kanserleri ile ilişkili olduğu çok göz önüne alınan bir konu değildir. Nitekim sigara içimi hem östrojenik hem de antiöstrojenik etkilerle ovulatuvar ve diğer mekanizmalarla over kanserleri için potansiyel risk faktörüdür. Over kanserlerinin etiyolojisi için teorilerde gonadotropin hormonlara maruziyet ve sürekli ovulasyon ile ovulasyonun doğal veya farmakolojik olarak baskılanması suçlanmaktadır.

Bazı çalışmalarda risk artışı belirtilirken az sayıdaki çalışmada da riskin azaldığı belirtilmektedir. Baker ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka kontrol çalışmasında over kanseri riskinin alt gruplarına göre farklılık göstermeksizin riskin 0.68 (%95 Güven aralığı 0.46-0.99) olarak tespit edildiği bildirilmektedir. Bu hastane tabanlı vaka kontrol çalışmasında günlük pasif içicilik maruziyetinin over kanseri riskini azalttığı anlamına gelmektedir. Bu etkinin ovulasyon sayısından bağımsız olduğu ve sigara içimindeki metabolizmanın üst düzenleyici rolü gibi nikotinin immunosupresif etkileri ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (59). Sigara içimi ile over kanseri risklerinin arttığını belirten çalışmalar olduğu gibi herhangi bir ilişkinin bulunmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Riskin azaldığını ifade eden az sayıdaki çalışmada da genellikle pasif maruziyet yer almamaktadır (59).

### **Pasif İçicilik ve Kolorektal Kanser**

Pek çok kanserde olduğu gibi sigara içimi ile kolorektal kanserler arasında da ilişki olduğu bildirilmektedir. Sandler ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada pasif içiciliğe maruz kalan erkeklerde kolorektal kanser riski 2.99 (%95 Güven aralığı 1.77-5.04) olarak bildirilmektedir (60). Aynı çalışmada kadınlar için kolorektal kanser riski 1.42 (%95 Güven aralığı 0.91-2.22) olarak belirtilmektedir.

Hooker ve arkadaşları kendi sigara içmediği halde pasif içiciliğe maruz kalan erkekler arasında yaptığı çalışmada pasif içiciliğin kolorektal kanser riskini ciddi şekilde artırdığını göstermişler ve rölatif riski 5.8 (%95 Güven aralığı 1.8-18.4) olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kadınlar için kolorektal kanser riski 1.03 (%95 Güven aralığı 0.58-1.81) olarak anlamsız bulunmuştur (61).

Paskett ve arkadaşlarının çalışmasında da pasif içiciliğin kolorektal kanser riski ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir. İnvaziv kolorektal kanser için risk 0.93 (%95 Güven aralığı 0.61-1.42), invaziv kolon kanseri için risk 1.00 (%95 Güven aralığı 0.6-1.59), rektal kanser için risk 0.63 (%95 Güven aralığı 0.21-1.84) olarak tespit edilmiştir (62).

Görüldüğü gibi oldukça iyi düzenlenmiş hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda kolorektal kanserlerle ilişkili sonuçlar oldukça değişik olarak bildirilmiştir. Surgeon General, 2001 yılına kadar kolorektal kanser ve pasif içicilik arasında herhangi bir ilişki tanımlamazken 2004 yılında bir ilişki olabileceğini ama verilerin yeterli olmadığını bildirmektedir.

### **Pasif İçicilik ve Renal Hücreli Kanser**

Böbrek kanserlerinin sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir. Etyolojisinde sigara içiminin rol oynadığı ifade edilmektedir. Pasif içiciliğin etkilerinden ise şüphelenilmekte ancak az sayıda çalışmaya ulaşılabilmektedir (63). Bu çalışmalardan biri Hu ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Çalışmada pasif içiciliğe maruz kalan erkeklerde renal hücreli kanser riski 3.6 (%95 Güven aralığı 1.3-9.6) olarak, kadınlarda ise 2.9 (%95 Güven aralığı 1.5-5.6) olarak bildirilmektedir (64).

### **Pasif İçicilik ve Mide Kanseri**

Mide kanserlerinin etyolojisinin bireysel faktörlerden çok çevresel faktörlerle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (65). Sigara ile mide kanseri ilişkisi konusu ise açık değildir (66,67). Çalışmaların büyük çoğunluğu diğer konularda olduğu gibi sadece aktif içicilikle ilgilidir.

Mao ve arkadaşlarının çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak pasif içicilik de incelenmiştir. Pasif içiciliğe 43 yıl ve üzerinde maruz kalan erkeklerde kardiyal bölgedeki kanserler için risk 5.8 (%95 Güven aralığı 1.2-27.5), distal bölge kanserleri için ise 1.0 (0.5-2.0) olarak bulunmuştur. Çalışmada hiç sigara içmemiş erkekler arasında kardiyal ve distal mide kanserleri ile pasif içiciliğin etkileri, süre ve toplam maruziyet açısından değerlendirilmiştir. Maruz



kalınan süre ile aktif sigara içen kişi sayısının çarpımı ile kişi-yıl olarak toplam maruziyet hesaplanmış, ev ve iş ortamları için ayrı ayrı hesaplanan bu değerler toplanmıştır. Sigara içen kişi-yıl olarak toplam maruziyet değerlendirildiğinde 126 sigara içen kişi-yıl ve üzeri maruziyetlerde kardiyaya bölgesi mide kanseri için risk 3.4 (%95 Güven aralığı 0.7-17.0) distal bölge mide kanserleri için 1.1 (%95 Güven aralığı 0.6-2.0) olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre pasif içicilik ile mide kanserlerinin ilişkisinde uzun süreli maruziyette kardiyaya kanserleri için risk artmış görünürken distal bölge kanserleri üzerinde etkili olmadığı düşünülmektedir (68).

### **Pasif İçicilik ve Pankreas Kanseri**

Pankreas kanserinin etyolojisine yönelik yapılmış bir çalışmada da daha önce sigara içmişlerde pankreas kanseri ile ilişkili sonuçlar bulunurken pasif içicilerde riskin 1.3 (%95 Güven aralığı 0.9-1.7) olarak tespit edildiği ve anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmektedir (69).

### **Pasif İçicilik ve Hepatosellüler Karsinom**

Hepatit C enfeksiyonu ile birlikte aktif ve pasif sigara içiminin de sinerjistik etkisi olup olmadığını araştıran bir vaka kontrol çalışmasında pasif içicilikle ilişki tespit edilmediği bildirilmektedir (70).

### **KAYNAKLAR**

1. The National Occupational Health and Safety Commission. Guidance Note on the Elimination of Environmental Tobacco Smoke in the Workplace. [NOHSC:3019(2003)] Australia October 2003:1.
2. Jones S.Ed. Towards smoke-free public places. British Medical Association, Board of Science and Education & Tobacco Control Resource Centre 2002:1-6.
3. National Research Council Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. National Academic Press: Washington, 1986.
4. UK Department of Health Independent Scientific Committee on Smoking and Health: Third Report. Her Majesty's Stationery Office: London, 1983.
5. US Department of Health and Human Services The health consequences of involuntary smoking.a report of the Surgeon General. Government Printing Office:Washington, 1986.
6. UK Department of Health Independent Scientific Committee on Smoking and Health: Fourth Report. Her Majesty's Stationery Office: London, 1988.
7. US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancers and other disorders. US Environmental Protection Agency:Washington, 1992.
8. UK Department of Health Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. Her Majesty's Stationery Office:London, 1998.
9. World Health Organisation International consultation on environmental tobacco smoke and child health: consultation report. WHO: Geneva (WHO/NCD/TFI/99.10.) 1999.
10. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. WHO

- IARC: Lyons. (2004). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php>. Accessed 22.01.2009.
11. US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006. Available at [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/sgr\\_2006/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2006/index.htm).
  12. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) (2003). Statistics on Drug Use in Australia 2002. AIHW cat no. PHE 43, Canberra: AIHW (Drug Statistics Series No. 12). <http://www.aihw.gov.au/publications/phe/sdua02/sdua02.pdf>
  13. WHO Regional Office for Europe (2000). Air quality guidelines for Europe, (2nd ed). WHO Regional Publications, European Series, No. 91, Copenhagen. <http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>
  14. Dubois G. Prevention of air pollution by indoor tobacco smoke in France. *Bull Acad Natl Med* 2005; 189:803-12.
  15. Jones SC, Traves MJ, Hahn EJ, et al. Secondhand smoke and indoorpublic spaces in Paducah, Kentucky. *J Ky Med Assoc* 2006; 104:281-8.
  16. CDC. Disparities in Secondhand Smoke Exposure - United States, 1988-1994 and 1999-2004 Morbidity and Mortality Weekly Report, 2008; 57:744-7.
  17. Wald NJ, Boreham J, Bailey A, et al. Urinary cotinine as marker of breathing other people's tobacco smoke. *Lancet* 1984; i:230-1.
  18. Wald N, Ritchie C. Validation of studies on lung cancer in non-smokers married to smokers. *Lancet* 1984; i:1067.
  19. Kawachi I, Pearce NE, Jackson RT. Deaths from lung cancer and ischaemic heart disease due to passive smoking in New Zealand. *N Z Med J* 1989; 102:337-40.
  20. Woodward A, Laugesen M. How many deaths are caused by second hand cigarette smoke? *Tob Control* 2001; 10:383-8.
  21. Jamrozik K. Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis. *BMJ* 2005; 330:812.
  22. López MJ, Pérez-Ríos M, Schiaffino A, et al. Mortality attributable to passive smoking in Spain, 2002. *Tob Control* 2007; 16:373-7.
  23. Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-sectional and prospective associations between passive smoking and respiratory symptoms at the workplace. *Ann Epidemiol* 2007; 17:126-31.
  24. Benseñor IM, Cook NR, Lee IM, et al. Active and passive smoking and risk of colds in women. *Ann Epidemiol* 2001; 11:225-31.
  25. Kałucka S. Consequences of passive smoking in home environment. *Przegl Lek* 2007; 64:632-41.
  26. Bridevaux PO, Rochat T. Passive smoking and respiratory health. *Rev Med Suisse* 2006; 2: 2611-5. Review. French.
  27. He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation* 2008; 118:1535-40.
  28. Argacha JF, Fontaine D, Adamopoulos D, et al. Acute effect of sidestream cigarette smoke extract on vascular endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 262-7.
  29. Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, et al. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension* 2008; 51:1506-11.

30. Cakir Y, Yang Z, Knight CA, et al. Effect of alcohol and tobacco smoke on mtDNA damage and atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:1279-88.
31. Chen CY, Chow D, Chiamvimonvat N, et al. Short-term secondhand smoke exposure decreases heart rate variability and increases arrhythmia susceptibility in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H632-9.
32. Richiardi L, Vizzini L, Merletti F, et al. Cardiovascular benefits of smoking regulations: The effect of decreased exposure to passive smoking. *Prev Med* 2009 (Article in Press).
33. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, et al. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:2468-72.
34. Bartecchi C, Alsever RN, Nevin-Woods C, et al. Reduction in the incidence of acute myocardial infarction associated with a citywide smoking ordinance. *Circulation* 2006; 114:1490-6.
35. Juster HR, Loomis BR, Hinman TM, et al. Declines in hospital admissions for acute myocardial infarction in New York state after implementation of a comprehensive smoking ban. *Am J Public Health* 2007; 97:2035-9.
36. Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, et al. Effect of the Italian Smoking Ban on Population Rates of Acute Coronary Events. *Circulation* 2008; 117:1183-8.
37. Khuder SA, Milz S, Jordan T, et al. The impact of a smoking ban on hospital admissions for coronary heart disease. *Prev Med* 2007; 45:3-8.
38. Lemstra M, Neudorf C, Opondo J. Implications of a public smoking ban. *Can J Public Health* 2008; 99:62-5.
39. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359:482-91.
40. Schlienger JL, Grunenberger F, Vinzio S, Goichot B. Smoking and the thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64:309-15 (Abstract).
41. Berthiller J, Sasco AJ. [Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34 Spec No 1:3S47-54 (Abstract).
42. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, et al. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: The ATTICA study. *Am J Med* 2004; 116:145-50.
43. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996; 52:22-34.
44. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, et al. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med* 1993; 18 (329):1543-6.
45. Pirie K, Beral V, Peto R, et al. Million Women Study Collaborators. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:1069-79.
46. Million Women Study Collaborative Group. The Million Women Study: design and characteristics of the study population. *Breast Cancer Res* 1999; 1:73-80.
47. Betts KS. Secondhand suspicions: breast cancer and passive smoking. *Environ Health Perspect* 2007; 115:A136-43.
48. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1348-54.

49. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1985; 121:37-48.
50. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, et al. A case control study of passive smoking and bladder cancer risk among lifelong nonsmokers in Los Angeles. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005; 46:2210.
51. Yu MC, Garabrant DH, Huang TB and Henderson BE. Occupational and Other Non-Dietary Risk Factors For Nasopharyngeal Carcinoma In Guangzhou, China. *Int J Cancer* 1990; 45:1033-9.
52. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000; 85:364-9.
53. Strome M, Ward P, Johnson J, Goepfert H. Carcinoma of the tonsil. *Head Neck* 1993; 15:465-8.
54. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Environmental tobacco smoking, mutagen sensitivity, and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1043-9.
55. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer-current status: a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131:945-57.
56. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC Monograph No. 83. Lyon: IARC Press;2003.
57. McCann MF, Irwin DE, Walton LA, et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:125-9.
58. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:174-81.
59. Baker JA, Odunuga OO, Rodabaugh KJ, et al. Active and passive smoking and risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1:211-8.
60. Sandler RS, Sandler DP, Comstock GW, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1329-33.
61. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, et al. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol* 2008; 18:28-35.
62. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1729-35. Epub 2007 Nov 13.
63. Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention, *BJU Int* 86 (2000), pp. 20-7.
64. Hu J, Ugnat AM. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer* 2005; 41:770-8.
65. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer. Review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72:565-73.
66. Gonzalez CA, Agudo A, Montes J, et al. Tobacco and alcohol intake in relation to adenocarcinoma of the gastric cardia in Spain. *Cancer Causes Control* 1994; 5:88-9.
67. Gray JR, Coldman AJ, MacDonald WC. Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. *Cancer* 1992; 69: 2227-31.

68. Mao Y, Hu J, Semenciw R, White K. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and the risk of stomach cancer, by subsite, in Canada. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:27-38.
69. Hassan MM, Abbruzzese JL, Bondy ML, et al. Passive smoking and the use of noncigarette tobacco products in association with risk for pancreatic cancer: a case-control study. *Cancer* 2007; 109:2547-56.
70. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, et al. Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123:1883-91.



**Bölüm III**  
**Tütün Bağımlılığı ve**  
**Tedavisi**

# NİKOTİNİN FARMAKOLOJİSİ

Zeynep Ayfer AYTEMUR

Sigara dumanı hem partiküler hem de gaz fazı olmak üzere iki fazdan oluşur ve bu fazlar pek çok maddeyi barındırmaktadır. Gaz fazında 500 uçucu madde yer alır ve dumanın %95'lik kısmını gaz fazı oluşturur. Dumanın % 5'ini oluşturan partiküler fazda ise 3500 farklı bileşen bulunmaktadır ve bunların içinde en önemlilerinden biri alkaloid nikotindir. Diğer alkaloidler ise nornikotin, anatabin ve anabasindir. Nikotin, piridin ve pirolidin halkalarından oluşan bir tersiyer amindir. İki stereoizomeri vardır. (S) - nikotin, aktif izomerdir ve nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanır. (R) - nikotin ise zayıf kolinerjik reseptör agonistidir (1).

Bir sigara 0.8 gr tütün ve 9-20 mg nikotin içerir. Ancak sigara içici bu miktarın ancak %10'unu (1-2 mg) absorbe eder. Bunun da nedeni hem dumanın inhalasyonu sırasında yanarak ayrışması ve tahrip olması hem de dumanın kısmen inhale edilmesidir. Fatal dozu 40 mg yani saf maddenin 1 damlasıdır (iki sigarada bulunan nikotin miktarının toplamına eşdeğer).

Nikotin, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem açısından dumanın en önemli bileşeni durumunda olup, bilindiği gibi tütün bağımlılığının da temel sorumlusudur. Nikotinin etkileri, otonomik gangliyon, adrenal medulla, nöromusküler bileşkede bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanmasıyla başlar ve nikotine karşı duyarlılık ve tolerans gelişmesine aracılık eden çok sayıda vazoaaktif katekolaminlerin ve nöroaktif peptidlerin salınımı ile sonuçlanır (2). Nikotinin kinetiği ve metabolizmasının karakteristikleri, sigara ile ilişkili hastalıkların patogenezine katkısının anlaşılmasında bize çok yardımcıdır. Öte yandan nikotinin farmakolojisinin anlaşılmasını sağlayan gelişmeler, nikotin replasman tedavisinin optimize edilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için gereklidir. Niko-



tinin farmakolojisinin daha iyi anlaşılması aynı zamanda sigara içme davranışının belirleyicilerini sınıflandırmamıza yardım edecektir. Bu yazıda nikotin, farmakokinetiği, metabolizması ve farmakodinamikleri açısından değerlendirilecektir.

## NİKOTİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

Sigara dumanındaki nikotin, tüm akciğerler boyunca absorbe edilir. Nikotinin akciğerlerdeki absorpsiyonu oldukça hızlıdır ve intravenöz uygulamaya benzer bir hıza sahiptir (3). Absorpsiyonu pH'ya bağlıdır. Sigaradaki dumanın asidik pH'sında (pH 5.5) nikotin iyonize olup hücre membranlarından kolaylıkla geçemez (4). Ancak akciğerlerdeki fizyolojik pH nedeniyle buradan membran geçişi hızlıdır. Dumansız tütün ürünlerindeki nikotin, ağız mukozası yoluyla absorbe edilir. Püro ve pipodaki tütün dumanında ise alkali pH söz konusu olduğundan nikotin non-iyonizedir ve ağız mukozasından iyi absorbe edilir. Nikotin, absorpsiyonu takiben sirkülasyona katılarak hızla beyin dahil farklı dokulara yayılır. Plazmadaki seviyesi 30 dakika içinde maksimum düzeye ulaşır, yarı ömrü ortalama 2 saat olup 1-4 saat arasında değişebilir. Gün içinde çok sayıda sigara içildiğinde 6-8 saatten fazla birikir. Plazma nikotin düzeyi gün içinde genellikle 20-40ng/ml'dir. Sigara içimi sırasında arteriyovenöz farklılıklar da rapor edilmiştir, arteriyel nikotin seviyesinin vendeki seviyesinden 6-10 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Bir sigaradan nikotin alımı ve plazma nikotin düzeyi, sigara içen bireyler arasında değişkenlik gösterir. Aktif içici, nikotin düzeyini artırmak ve plazmada sürekliliğini sağlamak için sigara içimini kendisi manipüle edebilir (içme şekliyle; puflama volümü, her sigaranın puflama sayısı, puflama yoğunluğu, derin inspiriyum) (5).

Nikotinin kan-beyin bariyerine penetrasyonu hem pasif difüzyonla hem de koroid pleksus yoluyla aktif transportla gerçekleşir (6). Nikotinin dokuların içine hızlı geçişi ve yoğun metabolizması, plazmadan kısa sürede çekilmesine yol açar. Nikotinin dokular tarafından çok hızlı elimine edilmesinden dolayı sigara içme sırasında nikotinin plazma konsantrasyonunda önemli ölçüde bir kararsızlık meydana gelebilir.

Atıldığı başlıca organ böbreklerdir. Nikotinin renal klirensi, total klirensin %2-35'idir. Renal atılım, pH'ya bağlıdır. İdrar pH'sı <5 olduğunda total plazma nikotin klirensi artar, bu da renal klirensde artışı yansıtır (7). Üriner asidifikasyon, içilen sigaradaki nikotinin alımında %18'lik bir artışa neden olur. Nikotinin bir diğer önemli atılım yolu tükrüktür. Nikotin ve metabolitlerinin tükrük örneklerinde ölçümü, nikotinin farmakokinetiğinin değerlendirilmesi için kullanılabilir (8).

## NİKOTİNİN METABOLİZMASI

Nikotin, karaciğer tarafından hızla ve yoğunlukla CYP2A6 enzimi aracılığıyla hızla kotinine metabolize olur. Daha az miktarda da CYP2B6 ve CYP2E1 enzimleri tarafından metabolize olmaktadır (9). Kotinin, nikotin maruziyetinin kantitatif bir markırı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sigarayı bırakma tedavi-

lerine hasta uyumunun değerlendirilmesi ve tütün kullanımının tanısında uygun bir yöntemdir. Kotinin daha sonra CYP2A6 tarafından trans-3'-hidroksikotinine (3HC) metabolize olur. 3HC'nin kotinine oranı nikotinin metabolizma hızı için ve CYP2A6 enzim aktivitesi için fenotipik bir markır olarak kullanılabilir (10). Nikotinin yarı ömrü 2 saatken kotininin yarı ömrü ortalama 16 (14-20) saattir. Sigara içenlerde kotinin düzeyi gün boyunca oldukça stabildir. Çünkü 3HC düzeyi formasyon-sınırlıdır ve 3HC/kotinin oranı oldukça stabildir. Bu oran kanda, tükürkte ve idrar örneklerinde ölçülebilir. Nikotin ve kotinin, glukuronidasyon ile metabolize olur. Bu metabolizasyon işlemi başlıca UGT 1A4, 1A9 ve 2B10 enzimleri ile gerçekleşir (11). Glukuronidasyon nikotin metabolizmasının küçük bir yolunu oluştururken, düşük CYP2A6 aktivitesine sahip bireylerde glukuronidasyon, nikotin klirensinin major belirleyicisi olabilir.

CYP2A6 ve UGT aktivitesinde genetik polimorfizm bulunması, nikotinin metabolizma hızındaki bireysel değişkenlikleri ve ırksal farklılıkları açıklayabilir (12,13). Asyalılar ve Afrikan-Amerikalılarda beyazlara göre nikotin çok daha yavaş metabolize olur. Cinsiyet hormonları da CYP2A6 aktivitesini etkilemektedir. Nikotinin metabolizma hızı kadınlarda erkeklerden daha hızlıdır. Nikotinin metabolizma hızı, östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda ve gebelerde diğer kadınlarla kıyaslandığında daha da artmıştır (14).

### **NİKOTİNİN FARMAKODİNAMİKLERİ**

Beyin, otonomik gangliyonlar ve nöromuskuler bileşelerde yer alan nikotinik kolinerjik reseptörlerin musküler ve nöronal olmak üzere iki subtipi bulunmaktadır. Nöromusküler nikotinik reseptörler iyi tanımlanmıştır. Beş subünitesi bulunmaktadır ( $\alpha 2\beta\gamma\delta$  veya  $\alpha 2\beta\epsilon\delta$ ). Nöronal nikotinik reseptörler ise  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinden oluşmaktadır. Nöronal nikotinik reseptörler farklı subtiplere sahiptir ve oldukça fazla miktarda bulunmaktadır. Farklı nikotinik reseptörler, farklı beyin bölgelerinde bulunmaktadır ve reseptörlerin agonist bağlama affinitesi ve uyarılara karşı elektrofizyolojik yanıtları da değişkendir. Nikotin reseptörlerinin yapı ve fonksiyonlarındaki değişkenlik, nikotinin etkilerindeki çeşitliliğin de açıklanmasına yardım eder (15,16).

Nikotin reseptörlere bağlandığı zaman reseptör subünitelerindeki allosterik değişiklikler iyonik kanalların açılmasıyla aktive duruma geçer, bunu kanalların kapanmasıyla desensitizasyon durumu izler. Desensitizasyon durumunun persistan olması taşiflaksinin ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Nikotine uzun süreli maruziyet ile nikotinik reseptörlerde bir artış da söz konusu olmaktadır ("receptor up-regulation") (17,18).

Nikotinik reseptör aktivasyonu, asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, betaendorfin, glutamat ve daha birçok nörotransmitterin salınımına neden olur. Bundan başka growth hormon ve ACTH salınımını da kolaylaştırır. Nikotin bağımlılığının ortaya çıkmasında en önemli rolü oynayan nörotransmitter dopamindir, diğerleri de olasılıkla katkıda bulunmaktadır (19).

Nikotinin farmakodinamiğinin anlaşılmasında iki konu özellikle önemlidir. Birincisi; doz-yanıt ilişkisi komplekstir, ikincisi nikotine kısa süreli maruziyetten sonra tolerans gelişir. Nikotine maruziyet sonrası tolerans gelişmesi, tekrarlanan dozlarda ilk doza göre daha az etki sağlaması anlamına gelmektedir. Başka bir deyişle istenen etkinin sürekliliğinin sağlanabilmesi için giderek artan dozda madde alımına gereksinim vardır. Nikotinin kardiyovasküler etkileri, toksik etkileri (bulantı, kusma, baş dönmesi) gibi birçok etkisine karşı tolerans gelişir. Kardiyak nabız artırıcı etkisi tam değildir, kronik içicilik sırasında başlangıçtaki etkinin yaklaşık %20'si persistandır (20).

Nikotinik reseptörlerin çok çeşitli kolinerjik yapılarda bulunması ve nikotinin santral sinir sistemine kolayca girebilmesi nedeniyle bu maddenin farmakolojik etkileri çok sayıda ve karmaşık niteliktedir. Hem bu nedenlerle, hem de toksisitesinin çok fazla olması nedeniyle terapotik değeri kısıtlıdır. Etkilerinin karmaşık olmasına yol açan diğer bir durum, nikotinin kolinerjik yapıları önce stimüle etmesi ve daha sonra devamlı depolarizasyon sonucu felç etmesidir.

### **NİKOTİNİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Hayvan deneyi sonuçlarına göre subkutanöz enjekte edilen nikotinin, doza bağımlı olarak serebral glukoz "uptake" ni artırdığı, bunun da beyinde artmış metabolik aktiviteye işaret ettiği bildirilmiştir (21). Beyin enerji kullanımındaki benzer değişikliklerin nikotin gibi bir psikostimulan olan kokain kullanımında da gözleendiğine dair bilgiler mevcuttur (22). Nikotinin santral aracılı etkileri bir nikotinik kolinerjik blokör olan "mecamylamine" uygulanmasıyla demonstre edilmiştir. Etkileri sadece periferik olan nikotin antagonisti heksametonyuma zıt olarak "mecamylamine" serebral glukoz "uptake" ni bloke eder ve bağımlılığın sürmesi için gerekli olan nikotinin etkilerini nötralize eder.

Bir maddenin kötüye kullanımının nedeni karakteristik olarak öforizan etkileridir, bu etkileri doza bağımlıdır ve santral aracılıdır. Bazı insan çalışmaları nikotinin tıpkı kokain ve morfin gibi doz-ilişkili öforik etkileri olduğunu göstermiştir (23).

Çok güçlü psikomotor uyaran olan nikotin bağımlılığının 3 boyutu vardır: tolerans, fiziksel bağımlılık ve psikolojik bağımlılık. Son yıllarda tolerans ve fiziksel çekilmenin bağımlılığın tanımlanmasında temel olmadığı fikri kabul edilmektedir. Nikotin çekilme belirtileri, sigara birden bırakıldığında ya da sigara içen kişinin içtiği sigara sayısının azaltmasından sonra 24 saat içinde ortaya çıkan belirtilerdir. Bireyde şiddetli içme arzusu, iritabilite, sinirlilik, öfke, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, huzursuzluk, kardiyak nabızda azalma, iştahta artma gibi belirtiler yaşanır. Bu belirtilerin bir kaçı bir aradadır. Bununla beraber uzamış bir yoksunluk döneminden sonra ilk sigara ile alınan nikotinin santral aracılı etkileri sayesinde sigara içicinin yaşadığı çekilme belirtilerinde geçici bir iyileşme sağlanır (22).

## **NİKOTİNİN NÖROREGÜLATÖR ETKİLERİ**

Nikotin, nöroregülatör natürdeki etkisini hem fizyolojik hem de biyokimyasal fonksiyonlar üzerinde gösterir. Nörotransmitterler ve nöroendokrin yanıtlar üzerine etkilerinin doz-yanıt ilişkili olması, farmakolojik açıdan kritik özelliğini oluşturmaktadır.

## **KATEKOLAMİNLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bir sigara içildikten sonra plazma nikotin seviyesindeki artışa paralel olarak sirkülasyondaki katekolaminlerin seviyesi de artar. Bundan hemen sonra artmış nikotin ve norepinefrin seviyeleri hızla azalır. Dopamin seviyesi doz bağımlı olarak yükselir ve nikotin dopaminin mevcut düzeyini değiştirici özelliğe sahiptir. Tüm bu etkiler, günün ilk sigarasını takiben belirgin hale gelir.

## **HİPOFİZER HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bazı çalışmalar az miktarda sigara içildiğinde nikotin seviyesinin 5-6ng/ml olduğunu, yüksek miktarda içildiğinde ise 20-25ng/ml seviyesine yükseldiğini bildirmektedir. Yine yüksek miktarda içilen sigara derin inhalasyonla içiliyorsa bu seviyenin 60ng/ml düzeyine yükseldiği gösterilmiştir (24,25). Arjinin vazopressin ve  $\beta$ -endorfin plazma seviyeleri doza bağımlı olarak artmaktadır. Hayvan çalışmaları da hem hipokampal hem de hipotalamik alanlardan endojen opioidlerin nikotin doz-ilişkili olarak salındıklarını göstermiştir. Başka bir deyişle nikotine yanıt olarak sadece sirkülasyondaki endojen opioidler artmaz aynı zamanda santral salınım da gerçekleşir. Yine adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol'ün de doz-ilişkili olarak arttığı bildirilmektedir (25). Nikotinin en yüksek dozlarında growth hormon ve prolaktin düzeyinde anlamlı artış ortaya çıkmaktadır. Fakat tiroid-salgılatıcı hormon, tiroid stimulan hormon, gonadotropin-salgılatıcı hormon ve çeşitli cinsiyet hormonları etkilenmemektedir.

## **NİKOTİNİN DAVRANIŞSAL ETKİLERİ**

Santral asetilkolin salınımının hafıza ve iş performansını artırdığı bilinmektedir. İlave olarak antidiüretik ve vazokonstrüktif olan arjinin vazopressin, hafızayı yoğunlaştırıcı ve düzeltici bir etkiye sahiptir.  $\beta$ -endorfin gibi endojen opioidler, vagal refleksleri potansiyalize etme, solunum hızını ve kan basıncını azaltma gibi katekolaminlerin tersine etkilerinin yanı sıra anksiyeteyi azaltıcı rol oynamaktadır. Son olarak ACTH tarafından kortizol stimülasyonunun dikkat üzerine etkili olduğu, ayrıca ardışık uyaranlara karşı nikotin reseptörlerinin duyarlılığını azalttığı bildirilmektedir.

Nikotinin davranışsal etkilerine dair sonuçlar, Tablo 1'de verilmiştir.

## **NİKOTİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Sigara içmek, hiperkoagulasyon, myokard iş yükünde artma, CO nedeniyle kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesinde azalma, koroner ve periferik vazokonstrüksiyon,

katekolamin salınımında artma gibi etkilere neden olmaktadır. Nikotin bu etkilerin bir kısmına doğrudan sempatik nöral aktiviteyi artırarak ya da dolaylı olarak sirkülasyondaki katekolamin seviyesini yükselterek aracılık eder.

Sigara içme sırasında nikotinin santral sinir sistemi aracılı etkilerinin ardından periferik kemoreseptörler, özellikle de karotid kemoreseptör üzerinden etkileri ortaya çıkar. Nikotinin beyin sapı ve spinal kord üzerine direkt etkileri de bulunmaktadır (26). Santral ve periferik mekanizmalar, adrenal bezler ve vasküler sinir uçlarından katekolamin salınımı ile sonuçlanır. Bunun sonucu olarak kalp hızı ve kan basıncında akut bir artış ortaya çıkar. Nikotin farklı organlardaki kan akımını farklı etkiler. Örneğin deri gibi bazı organların kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olurken, iskelet kaslarında vazodilatasyona neden olur (1). Sigara içmeyi takiben kutanöz vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak parmak ucu ısısında bir azalma olur (27). Nikotinin koroner kan akımı üzerine etkileri iskemi ve aritmilere neden olabilir.

Normal koroner arterlere sahip bireylerde sigara içimi koroner kan akımını artırır. Bu durum koroner vasküler dirençte küçük bir azalma ile sonuçlanır ve bu da olasılıkla artmış myokardiyal iş yükü ve ilave kan desteğine olan ihtiyacın artmasına bir yanıttır. Bununla birlikte koroner arter hastalığı olanlarda altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak koroner kan akımında bir azalma vardır ya da hiç bir değişiklik yoktur. Bu hastalarda koroner vasküler direnç artmıştır. Sigara içmek anjiyografi esnasında akut vazospazma neden olabilir. Yine intrakoroner doppler ölçümleri, epikardiyal arterlerin daraldığını, total koroner vasküler direncin arttığını göstermiştir (28).

**Tablo 1. Sigara içiminin güçlendirici etkileri ve farzedilen nöroregülatuar mekanizmaları**

<b>Pozitif güçlendirici etki</b>	<b>Negatif güçlendirici etki</b>
<b>Zevk alma</b>	<b>Anksiyete ve gerginlikte azalma</b>
↑ dopamin	↑ β-endorfin
↑ norepinefrin	↑ γ-aminobütirik asit (GABA)
↑ β-endorfin	
<b>İş performansında artma</b>	<b>İştahın baskılanması</b>
↑ asetilkolin	↑ dopamin
↑ norepinefrin	↑ norepinefrin
	↑ serotonin
<b>Hafızada iyileşme</b>	<b>Yoksunluk belirtilerinde iyileşme</b>
↑ asetilkolin	↑ asetilkolin
↑ norepinefrin	↑ nonkolinerjik nikotink aktivite ?
↑ vazopressin	
↑ glutamat	

Diğer önemli bir sonuç ta endotelial hasarlanma ve artmış trombozdur ancak özellikle nikotin bantı, nikotin sakızı gibi preparatlarla yapılan çalışmalar, nikotin kendisinin sigara dumanı olmaksızın endotelial hasar ve trombosit fonksiyonlarını anlamlı derecede etkilemediğini göstermiştir (29,30).

VLDL ve LDL düzeylerinde artma ve HDL düzeyinde azalma şeklinde ortaya çıkan lipid profilindeki değişikliklerin sigara içmeye bağlı aterosklerozda önemli bir mekanizma olduğuna inanılmaktadır. Nikotin, katekolaminlerin salınımı aracılığıyla lipolizi ve serbest yağ asitlerinin salınımını artırır. Bu durumun VLDL sentezini uyarması, HDL sentezini ise azaltması beklenir, ancak bu anormallikler nikotin replasman tedavisi alanlarda gösterilememiştir (29).

## **NİKOTİNİN METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK ETKİLERİ**

### **Nikotin metabolik etkileri ve kilo değişiklikleri**

Nikotin, metabolik hızı etkiler ve sigara içiciler, içmeyenlere göre ortalama 4 kg daha zayıftır. Kilonun daha düşük kalması, metabolik hızdaki artma ile birlikte iştah azalması ile mümkün olmaktadır. Nikotin hayvan deneylerinde anlamlı bir şekilde öğün miktarında azalma ve iki öğün arası sürenin uzaması, yani bir sonraki öğünün gecikmesine neden olmaktadır. Hem sigara içimi ile alınan hem de IV uygulanan nikotin metabolik hızı artırır. Nikotin hafif aktivitede harcanan enerji miktarını da artırmaktadır. Yağ oksidasyonu enerji dengesini regüle eden kritik bir lipostatik faktördür. Her kilo başına yağ oksidasyonunun 24 saatlik idrar atılımı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Nikotin istirahat enerji harcamasında da hızlanmaya neden olmaktadır. Böylece birey sigarayı bırakır ve lipid alımını düzenlemezse lipid alımı ve yağ oksidasyonu arasındaki denge bozulacağından vücutta depolanan yağ miktarında artma gerçekleşecektir (31). Kilo almaya katkıda bulunan bir diğer faktör de yağ doku metabolizmasındaki değişikliklerdir (32). Sınırlı sayıda kadın olgu ile yapılan bir çalışmada abdominal ve gluteal yağ doku-lipo-protein lipaz aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Özellikle gluteal lipaz aktivitesindeki artış, kilo almaya ilişkili bulunmuştur (33). Sigara bırakıldıktan sonra iştah artar ve buna bağlı olarak ta kalori alımı artar. Buna ilave olarak azalmış metabolik hız, azalmış fiziksel aktivite ve artmış lipoprotein lipaz aktivitesi kilo almaya neden olur. 6-12 aylık süre içinde kilo alımı gerçekleşir. Bu periyoddan sonra iştah ve kalori alımı bazal seviyesine döner. Sigara bırakıldıktan sonra alınacak kilo genellikle 4.5 kg'dan azdır, bırakanların %13'ünde 11 kg kilo alımı bildirilmiştir. 55 yaşın altında ağır içici olmak ( $\geq 25$  adet/gün) aşırı kilo almak için özellikle risk faktör olup düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde de kilo alımı daha fazla gerçekleşmektedir. Öte yandan tartışmalı olmakla birlikte kadınların daha fazla kilo aldıklarına dair veriler mevcuttur. Yine monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre kilo alımının daha fazla olması genetik faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir (32).

### **Nikotinin endokrinolojik etkileri**

Nikotinin ACTH, kortizol ve  $\beta$ -endorfin salınımını artırdığı bilinmektedir. Öte yandan sigara içiminin osteoporoz için risk faktör olduğu bilinmekle birlikte nikotinin hem rolü hem de mekanizması açık değildir (1). Olası mekanizmalar arasında nikotinin neden olduğu düşük vücut ağırlığı, östrojen replasman tedavisi altındaki sigara içen postmenapozal kadınlarda olası düşük östrojen seviyesi yer almaktadır. Ayrıca kortizol salınımında artmaya neden olarak dolaylı şekilde osteoporozun tetikleyicisi olabilir.

### **NİKOTİN ZEHİRLENMESİ**

Mesleksi olarak ıslak veya nemli tütün yapraklarına fazla maruz kalındığında yeşil tütün hastalığı adı verilen durum ortaya çıkabilir. Bu hastalıkta deriden toksik etki gösterecek düzeyde nikotin emilimi gerçekleşebilir. İnsektisid olarak kullanıldığında da zehirlenme olabilir. Akut nikotin zehirlenmesinde başlangıçta bulantı, kusma, hipersalivasyon, ciltte solukluk, soğuma, terleme, diyare, karın ağrısı, görme bozukluğu, baş dönmesi, tremorlar, belirgin halsizlik ve mental konfüzyon ortaya çıkarken, bunu hipotansiyon ve solunum sıkıntısı izler. Hasta bu sırada kollaps halindedir, nabız düzensiz ve filiformdur. Daha sonra konvülsiyonlar belirebilir. Ölüm, solunum merkezi felcine ve periferik solunum felcine bağlıdır.

### **KAYNAKLAR**

1. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz Neal L. Clinical pharmacology of nicotine. *Clinics in Dermatology* 1998; 16:557-64.
2. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacological Reports* 2005; 57:143-53.
3. Russell MAH, Jarvis MJ, Devit G, Feyerabend C. Nicotine intake by snuff users. *Br Med J* 1981; 283:814-7.
4. Svensson CK. Clinical pharmacokinetics of nicotine. *Clin Pharmacokin* 1987; 12:30-40.
5. Herning RI, Jones RT, Benowitz NL. How a cigarette is smoked determines nicotine blood levels. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:84-90.
6. Spector R, Goldberg MJ. Active transport of nicotine by the isolated choroids plexus in vitro. *J Neurochem* 1982; 38:594-6.
7. Rosenberg J, Benowitz NL, Jacob P III, Wilson KM. Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:517-22.
8. Zevin S, Jacob P III, Geppetti P, Benowitz NL. Clinical pharmacology of oral cotinine. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60:13-8.
9. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical Pharmacol Ther* 2008; 83:531-41.
10. Dempsey D, Tutka P, Jacob P 3rd, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:64-72.
11. Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005; 57:79-115.

12. Benowitz NL, Swan GE, Jacob P III, et al. CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:457-67.
13. Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77:145-58.
14. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P III. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:480-8.
15. Karlin A. Structure of nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3:299-309.
16. McGehee DS, Role LW. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:521-46.
17. Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H] nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988; 50:1243-7.
18. Collins AC, Luo Y, Selvaag S, et al. Sensitivity to nicotine and brain nicotinic receptors are altered by chronic nicotine and mecamylamine infusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:125-33.
19. Corrigan WA, Coen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994; 653:278-84.
20. Porchet HC, Benowitz NL, Sheiner LB. Pharmacodynamic model of tolerance: Application to nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244:231-6.
21. London ED, Connolly RJ, Szikszay M, et al. Distribution of cerebral metabolic effects of nicotine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 110:391-2.
22. Pomerleau OF. Nicotine and the central nervous system: Biobehavioral effects of cigarette smoking. *The Am J Med* 1992; 93 (suppl 1A): 2S-7S.
23. Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Cigarette smokers self-administer intravenous nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 19:887-90.
24. Pomerleau OF, Fertig JB, Seyler E, et al. Neuroendocrine reactivity to nicotine in smokers. *Psychopharmacology* 1983; 81: 61-7.
25. Seyler LE, Pomerleau OF, Fertig JB, et al. Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24:159-62.
26. Su C. Actions of nicotine and smoking on circulation. *Pharmacol Ther* 1982; 17:129-41.
27. Benowitz NL, Jacob III P, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:368-72.
28. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, et al. Acute effects of cigarette smoking on the coronary circulation: Construction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:642-7.
29. Thomas GA, Davies SV, Rhodes J, et al. Is transdermal nicotine associated with cardiovascular risk? *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:392-6.
30. Mundal HH, Hjemdahl P, Gjestal K. Acute effects of low-dose nicotine gum on platelet function in non-smoking hypertensive and normotensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47:411-6.
31. Jensen EX, Fusch C, Jaeger P, et al. Impact of chronic cigarette smoking on fuel metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2181-5.



32. Filozof C, Pinilla F, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obesity Reviews* 2004; 5:95-103.
33. Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, et al. Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes* 2001; 25:1322-6.

# NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE NİKOTİN BAĞIMLILIĞININ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sibel ÖRSEL

## NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

### Madde Bağımlılığı

Madde bağımlılığı bugün bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Tanı ölçütleri, madde kullanma davranışı çalışmaları sonucunda gelişen kavramlarla birçok kez yenilenmiştir. Nikotin bağımlılığı, 1994 yılında APA (Amerika Psikiyatri Birliği) tarafından DSM IV'de (Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) maddeyle ilişkili bir bozukluk olarak tanımlanmaya kadar uzun bir yol alınmıştır. Bu süreçte tütün ve zararlarıyla ilgili tartışmalar kadar "madde bağımlılığı" ve "madde kötüye kullanımı" kavramlarının belirsizliği de rol oynamıştır.

Bağımlılık yapıcı maddelere son olarak nikotin bağımlılığı (kafeinle ilgili tartışmalar sürmektedir) eklenmiştir. Bugün bunlarla birlikte on bir maddenin bilişsel, davranışsal ve fizyolojik belirtilerle bağımlılık sendromuna yol açtığı kabul edilmektedir. Önümüzdeki günlerde DSM-V de doping amaçlı kullanılan anabolik steroidlerin madde bağımlılığı yapan maddeler arasına girmesi beklenmektedir. Benzer süreçlerin yüzyıl boyunca opiyatlar, esrar, alkol, tütün için izlendiğini görüyoruz (1,2).

### Nikotin için madde ve bağımlılık kavramlarının gelişimi

Madde bağımlılığını anlamada tarihsel ve sosyal etkenler önemlidir. Bu etkenler kullanılan maddenin tipi, kullanım yaygınlığı, kullanıcıların özellikleri, yapılan tedavilerin etkinliğini ve gidişi etkilemektedir. Geçtiğimiz yüzyıllarda politik, ticari ve teknik ilerlemeler psikoaktif maddelerin kullanımını, üretimini, maliyetini be-

lirlemiştir. Örneğin 1800'lerde ilaçların damar içi kullanımı için geliştirilen tıbbi amaçlı teknik, maddenin uygulanması ve etkinin artırılması için kullanılmıştır (3). Laboratuvar üretimleri sonucunda stimülan amfetaminler, barbitürat ve benzo-diyazepinler gibi doğal madde etkisini taklit eden, ama çok daha ucuz ve potent maddelerin üretimi sağlanmıştır. Westermeyer (4), psikoaktif madde kullanım tarihinin bir dereceye kadar medeniyetin gelişimiyle paralellik gösterdiğini; kişinin kendini iyi, aktif, rahatlamış hissetmesi gibi istenen etkileri sağladığını vurgulamıştır. Yine paradoksik olarak bu maddelerin yaygın kullanımı toplum düzeyinde büyük acılara ve sıkıntılara yol açmaktadır.

Tarihsel sürece bakıldığında, tütün ve alkol gibi maddelerin ilk toplumlarda daha çok törenlerde kullanıldığını görüyoruz. Bugün de toplumlarda yıldönümü, yeni yıl, evlilik, doğum, ölüm gibi olaylarda geleneksel içecekler ya da alkol gibi maddelerin kullanımı yaygındır. Erken Mısır ve Çin yazıtlarında opiyumdan ilaç olarak söz edilmektedir. Hindu evliliklerinde opiyum ikram edilmesi, barış törenlerinde tütün içilmesi, kilise törenlerinde şarabın yer alması gibi birçok toplum ve kültürde alkol ve maddenin yer aldığı bilinmektedir. Diğer yandan İslamda, Hindu ve Budist toplumlarda ve bazı Hristiyan mezheplerde alkol kullanımı yasaklanmıştır. Aztekler tütünü öforizan etkisi için lime ile birlikte çiğnerlermiş. Maya toplumunda kuraklığı gidermek için yağmur törenlerinde tütün dumanı kullanılmış. 1492'de Kolomb, yerlilerin bir çeşit maddeyi yakarak dumanını yuttuklarını gözlemledi. Ardından Juan Ponce de Leon, tütünü Portekiz'e getirmiş ve 15-16yy da Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaya başlanmış. Tütün ve alkolün tarih boyunca her zaman kabul gördüğünü söylemek zordur. 1642'de Papa III Urban tütün kullanımını kınamış, içenleri aforoz etmekle tehdit etmiştir. Yine 1634'de Rusya'da yasaklanan tütün, Büyük Peter tarafından batı dünyasıyla kaynaşma için serbest bırakılmış. 1920'lerde Amerika'da alkol yasağıyla birlikte tütün kullanımı da 14 eyalette yasaklanmış, 1927'de ise serbest bırakılmıştır (3,4).

Toplumlarda çeşitli maddelerin kullanımı aslında geleneksel olarak belirlenen kurallarla sınırlanmıştır. Maddelerin yaygın üretimi, teknolojinin ilerlemesiyle daha saf ve yoğun olarak elde edilmesi, dağıtım olanaklarının artması, ticari kar paylarının artışı ve yüksek miktarlarda tüketimine yol açmıştır. Maddelerin bağımlılık yapıcı özellikleri, yaygın kullanımıyla birlikte toplumsal bir sorun olarak ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Örneğin, kokain, 1884'de Freud tarafından ilaç olarak kullanılmaya başlanmış; opiyat ve türevleri, morfin kullanımı yıllarca ilaçların içinde prospektüs bilgisinde yer almadan kullanılmıştır. Bu maddelerin tıp dışı amaçlarla yaygın kullanımı sonucu bağımlılık yapıcı özellikleri sorun olma-ya başlamış ve kullanımları kontrol altına alınmıştır. Benzer süreçler alkol ve esrar için de yaşanmıştır. Örneğin, 1970'lerde esrar kullanımını özendiren yayınların ardından ABD'de lise öğrencileri arasında kullanım oranının %10'a çıkmasıyla yasaklanmıştır (3,5).

Bugün benzer bir sürecin, 1964'de tütün ve nikotin bağımlılık yapıcı özelliğiyle ilgili ilk yayından sonra tütün için geliştiğini görüyoruz. İlk toplumlardan beri bilinen tütün, 1800'lerde popülerite kazanmaya başlamış. Washington Duke, 1884'de günde 120.000 sigara üreten makineyle seri üretime geçmiş. 19 yy da tütün yapraklarının daha hafif içime uygun yöntemlerle işlenmesi ve tütün dumanının alkaloid madde katılımıyla akciğerlere kısa sürede derin olarak ulaşması sonucu 20 yy'da kullanımı yaygınlaşmış. Bu gelişmeler, 20 yy'ın akciğer kanseri ve koroner arter hastalıkları epidemisine zemin hazırlamıştır. 1994'de nikotin bağımlılığı ve nikotin yoksunluğu psikiyatrik bozukluklar olarak madde bağımlılıkları içinde yer almıştır (3-5).

### **NİKOTİN BAĞIMLILIĞININ MADDE BAĞIMLILIKLARI İÇİNDEKİ YERİ**

Maddelerin yaygın kullanımı ve toplumsal süreçleri etkilemesiyle madde bağımlılığı tanı ölçütleri ortaya çıkmıştır. Madde bağımlılığı, DSM-IV-TR ve ICD-10'da benzer olarak "belli bir psikoaktif madde veya bir grup maddenin kullanımına, önceden büyük değer taşıyan davranışlardan daha büyük öncelik sunan bir davranış örüntüsüyle belirli bir sendrom" şeklinde kavramlaştırılmıştır. Bu tanımda maddeyi kullanım sıklığı, yaygınlık, belirtilerin sayısı ya da şiddeti ve madde tanımı yer almamaktadır. Diğer bir deyişle madde bağımlılığını, tekrarlayıcı fakat bağımlılıkla ilişkili olmayan madde kullanımından ayırt edecek keskin sınırlar yoktur (1,6).

Bağımlılık sendromunun şiddeti, madde kullanım davranışı ve şiddetine ikincil olarak ortaya çıkan davranışlarla değerlendirilir. ICD-10 ve DSM-IV de bağımlılığın temel özelliği olarak, kişinin madde kullanımına bağlı belirgin sorunlara rağmen madde kullanmayı sürdürmesi, madde kullanımını sınırlamakta güçlükler, diğer faaliyetlere göre madde kullanımına daha fazla öncelik verme, artmış tolerans ve fiziksel çekilme belirtileri gibi bağımlılık sendromunun bilişsel, fiziksel ve davranışsal özellikleri yer almaktadır. Tanı sınıflamalarında "tütün kullanımıyla ilişkili akut entoksikasyon (akut nikotin entoksikasyonu)", "nikotin yoksunluğu" ve "nikotin bağımlılığı" tanıları yer almaktadır. Müptela, tiryaki gibi adlandırmalar stigmatize edici özellikleri (kişinin damgalanması), kişilerin tedavi için başvurularını engellemesi ve toplum tarafından bir rahatsızlık olarak kabul edilmemesi nedenleriyle artık kullanılmamaktadır (1,5,6).

Madde bağımlılığı tanı ölçütleri, diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, "biyopsikososyal model" e dayanmaktadır. Bu modelde genetik, psikolojik, sosyal boyutlar gibi çoklu etkenler yer almaktadır. Biyolojik boyut tıbbi tedavileri kapsarken, sosyal boyutta bağımlılık için olan risk etkenleri, alevlenme ve sürmesinde rol oynayan özellikler; tedavilere toplumsal destek gibi özellikler yer almaktadır. Diğer yandan biyopsikososyal model, kişinin istek ve sorumluluğuna vurgu yapan toplumsal boyut ve karşıtı olan biyolojik boyut gibi madde bağımlılıklarına yaklaşımda iki farklı görüşü de yansıtmaktadır. Bu görüşler tanı ve tedavi yak-

laşımalarında da etkilidir. Madde bağımlılığı tanı ve tedavi yöntemleri konusunda çok yol alınmasına rağmen konunun yasal ve etik boyutu, tedavilerin maliyeti, sigorta ve iş göremezlik gibi konularda tartışmalar sürmektedir (2,11).

### **Nikotin bağımlılığının benzer ve farklı yanları**

Nikotin bağımlılığını diğer madde bağımlılıklarıyla karşılaştıran Henningfeld (3), benzerliklere vurgu yapmaktadır. Tütün ya da nikotin bağımlılığı da diğer bağımlılıklar gibi madde ve madde dışı etkenleri kapsayan karmaşık bir süreçtir. Diğer maddeler gibi benzer şekilde yasal düzenlemelerle kontrol edilmektedir. Doz manipülasyonu yapılabilir, tekrarlayan uygulamalar sonunda diğer maddelerde olduğu gibi tolerans ve fizyolojik bağımlılık gelişir. Benzer şekilde kullanıcıya anksiyete ve stres azaltma, kilo almayı önleme gibi olumlu duygusal değişimler sağlayan pekiştiricilere sahiptir (3).

Nikotin bağımlılığında yukarıdaki benzerlikler dışında belirgin farklılıklar da mevcuttur. Tütün ürünleri yasal ve ulaşılabilir maddelerdir. Yine yasal bir madde olan alkolden farklı olarak, tütün kullanılan tüm dozlarda hastalık ve ölüme yol açar. Tütün ve ürünlerinin reklamı, pazarlaması için yüksek miktarlarda para harcanması da diğer maddelerden farklı bir yönüdür. Tütün ve ürünlerinin diğer maddeler gibi ilk toplumlardan beri varlığının bilinmesine rağmen zararlarının farkına geç varılmıştır. Psikiyatrik bir hastalık olarak tanı sistemlerine giren son maddelerden biridir. Bunda davranışsal entoksikasyona yol açmaması, verdiği zararların uzun dönemde ortaya çıkması, yasal bir madde olduğu için temin edilmesinde sapkın davranışlara başvurulmaması, kişinin çevresine zarar vermediği sonuçta toplum için sorun oluşturmadığı kanısı hakimdir (3,4).

Toplumda kullanımının çok yaygın olması ve bırakanların tedavi almadan bırakabilmeleri nedeniyle tütün ürünleri kullanımı kişisel tercih olarak kabul ediliyordu. Tütün ürünleri kullanan grupta değişim olduğu, psikiyatrik bir bozukluk olarak kabul edilmesine ve gelişmiş ülkelerde ciddi yaptırımlar olmasına karşın kullanıldığına dikkat çekilmektedir. Bu durumda kullanmaya devam edenlerde ciddi nikotin bağımlılığı ve bırakma sorunu olduğu belirtilmektedir. Vurgulanan bir diğer nokta da alkol gibi diğer maddeleri kullananlarda da önemli bir grubun maddesi tedavisiz bırakabildikleridir. Tütün ürünlerini kendi başına bırakabilenler olduğu gibi gelişen nikotin bağımlılığı ve eşlik eden diğer psikiyatrik patolojiler nedeniyle nikotin bağımlılığına özelleşmiş tedavilere ihtiyaç duyan hasta grupları da bulunmaktadır (2,3,7).

### **Bağımlılıkta geçiş maddesi olarak nikotin**

Nikotin bağımlılığı, bugün “pediyatrik hastalık” olarak adlandırılmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde en az bir kez sigara deneyenlerin 1/3’ü ile 1/2’sinin ilerleyen dönemde sigara içme alışkanlığı geliştirmesi nikotinin bağımlılık potansiyelinin de bir göstergesidir. Di Franza ve arkadaşları, 1246 ergenin yer aldığı çalışmalarında, tütün kullanımı üzerindeki kontrolün sigarayı ilk içine çektiği bir-iki günde ortadan kalktığına vurgulamaktadır (8).

Sigara içenlerin büyük bir bölümü ergenlik döneminde başlamaktadır. 18 yaşına geldiklerinde deneyenlerin %90'ı bağımlı duruma gelmekte ve her gün sigara içen gruba dahil olmaktadır (9). Sigara içme, nikotin bağımlılığının gelişmesi kadar diğer maddelere geçiş kapısı olması açısından da önemlidir. Ergenlerde nikotin bağımlılığının gelişimi ve yaygınlığı üzerine yapılan gözden geçirmede, "sigara içmek için dayanılmaz istek duyma" ölçütünün en sık saptanan yoksunluk belirtisi olduğu belirtilmektedir. Yazarlar, araştırmalardaki eşzamanlı geçerlik (concurrent validity) ölçütünün saptandığını, fakat ölçümlerin belirleyici geçerliği (predictive validity) sağlamada yetersiz kaldığını vurgulamaktadırlar (10).

### **NİKOTİN BAĞIMLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nikotin bağımlılığının değerlendirme yöntemleri, madde bağımlılığı ölçütleriyle yapılan klinik değerlendirme ve anketler/testler aracılığıyla yapılan psikometrik değerlendirmeler olarak iki ana grupta toplanabilir. Birinci grupta Amerikan Psikiyatri Birliği (DSM) ve Dünya Sağlık Örgütü (ICD) tarafından geliştirilen madde bağımlılığı tanımı ve bunu temel alan psikiyatrik klinik tanı ölçütleri, ikinci grupta ise temelde fiziksel bağımlılık belirtilerini değerlendiren ölçekler yer almaktadır. DSM ve ICD ölçütleri 1976'da Edwards ve Gross'un geliştirdiği bağımlılık sendromu yaklaşımını temel alır. Bu bağımlılık sendromu maddeleri, DSM IV ve ICD ölçütleri karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de yer almaktadır (1,6).

DSM ve ICD, bağımlılığın olup olmadığı şeklinde ikili bir değerlendirme ve süreç içindeki seyri (remisyon, kısmi remisyon, alevlenme ve yineleme) verir, şiddeti değerlendirmez. Nikotin bağımlılığı tanısı için herhangi üç belirtinin varlığı yeterlidir. Nikotin kullanımının sosyal sonuçları ve elde etmek için zaman harcanması maddeleri tanı değerlendirilmesi aşamasında en az saptanan, diğer ölçeklerle uyum göstermeyen maddelerdir. Tütün ve ürünlerinin kolay ulaşılabilirliği, sosyal açıdan kabul edilebilirliğinin diğer maddelere göre daha yüksek olması bu maddelerin güvenilirliğini azaltan etkenler olarak alınabilir. DSM/ICD nikotin bağımlılığı tanı ölçütlerine göre nikotin bağımlılığı yaygınlığını araştıran çalışmada %15'inin bağımlı durumda olduğu, %25'inde ise yaşamlarının bir döneminde nikotin bağımlılığı geliştirdikleri saptanmış. Tütün kullanımı üzerinde kontrol kaybı maddesinin en sık saptanan madde, aktivitelere zaman ayırmada azalma ve nikotin elde etmeyle ilgili uğraşılarda artış olması maddesinin ise en az saptanan madde olmuş. Araştırmacılar, nikotin bağımlılığının en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan biri olduğunu, fakat DSM/ICD ölçütlerinin bunu yansıtmada yetersiz kaldığını vurgulamaktadırlar (12-14).

CIDI ve DIS gibi uluslararası kullanılan, yapılandırılmış görüşmelerle bu tanı sınıflandırmalarına göre değerlendirme yapılabilir. Psikopatoloji bilgisi ve bu ölçeklerin kullanımı için eğitim gereklidir. Klinik uygulamada zaman alması ve eğitim gerektirmesi nedeniyle pratik değildir. Araştırmalarda diğer ölçeklerle korelasyonu düşük olan DSM ve ICD ile diğer ölçeklerin nikotin bağımlılığının farklı yönlerini değerlendirdiği kabul edilmektedir.

<b>Tablo 1. Tanı sınıflandırma sistemlerindeki bağımlılık sendromu ölçütlerinin karşılaştırılması</b>		
<b>Bağımlılık sendromu</b>	<b>DSM IV</b>	<b>ICD-10</b>
(Edwards ve Gros, 1976)		1. Tütün kullanımı için güçlü bir istek veya kompülsiyon duygusu
A. Madde bağımlılığına özgü davranışlar	1. Tolerans	4. Tolerans
B. Madde arayışı krizinin artması	2. Geri çekilme belirtileri ve belirtileri ortadan kaldırmak için madde alınması	3. Geri çekilme belirtileri
C. Maddeye karşı gelişen tolerans	3. Madde çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem sürecinde alınır.	2. Tütün kullanımını kontrolde zorluk
D. Tekrarlayan yoksunluk belirtileri	4. Madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır.	
E. Madde kullanımı ile rahatlama veya yoksunluk belirtilerinden kaçınma	5. Maddeyi sağlamak ve maddeyi kullanmak ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama.	
F. Madde kullanımı kompülsiyonundan öznel olarak haberdar olma	6. Madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır	5. Madde kullanımından ve madde kullanımı ya da bulma için harcanan zamandan dolayı alternatif ilgi ve zevk veren aktivitelerden uzaklaşma
G. Yineleme sonrası sendromda hızlı gelişme	7. Maddenin neden olduğu ya da alevlendirdiği sürekli olan ya da yineleyici tarzda ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın madde kullanımı sürdürülür	6. Zararlı sonuçlarına rağmen madde kullanımının ısrarla sürdürülmesi

DSM-IV-TR’de Nikotin Bağımlılığı ve Nikotin Yoksunluğu tanıları yer almaktadır. Madde bağımlılığı genel ölçütlerinden tolerans, yoksunluk, yoksunluğu engellemek için kullanım, bırakmakta zorlanma ya da bırakamama, zararlı olduğunu bilmesine rağmen kullanmaya devam etme nikotin bağımlılığı ölçütlerinde de yer almaktadır (Tablo 1).

Nikotin Kötüye Kullanma ve Nikotin Entoksikasyonu tanısı diğer maddelerden farklı olarak nikotin için yer almamaktadır. Kötüye kullanım için gerekli olan psikososyal etki ve zorlanma ölçütleri, nikotinin ulaşılabilir ve sosyal açıdan hala kabul edilebilir olması nedeniyle değerlendirilememektedir. Nikotin entoksikasyonu ise nikotin preparatlarını yüksek dozda alanlarda olgu raporlarıyla bildirilmiştir. Tütün ve ürünlerinin belirli dozlarda kullanımıyla klinik olarak gözlenmemesi nedeniyle tanı olarak yer almamaktadır (15,16).

**Tablo 2. DSM-IV'e göre nikotin yoksunluk ölçütleri**

<p>A. En az birkaç hafta süre ile nikotin kullanılmaması.</p> <p>B. Nikotin kullanımının birden bırakılmasının ya da kullanılan nikotin miktarının azaltılmasının ardından 24 saat içinde aşağıdaki bulgulardan dördünün (ya da daha fazlasının) ortaya çıkması:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Disforik ya da depresif duygudurum</li><li>2. İnsomni</li><li>3. İritabilite, sinirlenme ya da öfkelenme</li><li>4. Anksiyete</li><li>5. Düşüncelerin yoğunlaştırılmaması</li><li>6. Huzursuzluk</li><li>7. Kalp hızında azalma</li><li>8. İştah artması ya da kilo alma</li></ol> <p>C. B tanı ölçütündeki belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.</p> <p>D. Bu belirtiler genel tıbbi duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p>
--

Sigara bıraktıktan sonra ortaya çıkan belirtiler nikotin yoksunluğu olarak tanımlanır. Kesilme belirtileri genellikle sigara içimi kesildikten 24-48 saat sonra şiddetli olarak ortaya çıkar ve daha sonra şiddeti giderek azalır. Yaklaşık 15. günde kaybolur (Tablo 2).

### **Nikotin Bağımlılığını Değerlendirme Ölçekleri**

Nikotin bağımlılığını ve şiddetini değerlendirme amacıyla geliştirilen ölçekler bu grupta yer almaktadır. Üç grupta toplanabilir:

1. Fagerstrom testi ve bundan geliştirilenler: Fagerstrom Tolerans Testi (FTQ-Fagerstrom Tolerance Questionnaire), Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi (FTND-Fagerstrom Test for Nicotine Dependence), Ağır Sigara İçme İndeksi (HSI-Heavy Smoking Index), İlk Sigara İçme Zamanı (TFC-Time to first cigarette after awakening)
2. Tütün ürünlerinin tüketim miktarına dayalı ölçümler: Günlük sigara tüketimi (CPD-consumption per day)
3. Kişinin kendi bağımlılığını değerlendirdiği ölçekler (örneğin: Ne kadar bağımlı-sınız?)

### **Fagerstrom Tolerans Testi**

Nikotin bağımlılığının belirlenmesinde en sık kullanılan test Fagerstrom tarafından 1978 yılında geliştirilen "Fagerstrom Tolerans Testi" (Fagerstrom Tolerance Questionnaire) dir (Tablo 3). Fagerstrom tarafından geliştirilen testin 0-11 puan arasında bir derecelemesi vardır. Başlangıçta sekiz maddeden oluşan Fagerstrom Tolerans Anketi (FTA), yapılan psikometrik çalışmalarda iç tutarlılığının ve farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin farklılık göstermesi nedeniyle yeniden düzenlenmiştir (17,18). 1991 yılında Heatherton ve arkadaşları tarafından Fagerstrom



**Tablo 3. Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi**

<p><b>Soru 1:</b> İlk sigaranızı sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz? *</p> <p>a. Uyandıktan sonra ilk 5 dakika içinde 3 puan b. 6-30 dakika içinde 2 puan c. 31-60 dakika 1 puan d. 1 saatten fazla 0 puan</p> <p><b>Soru 2:</b> Sigara içmenin yasak olduğu örneğin; otobüs, hastane, sinema gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?</p> <p>a. evet 1 puan b. hayır 0 puan</p> <p><b>Soru 3:</b> İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçmeyeceğiniz sigara hangisidir?</p> <p>a. Sabah içtiğim ilk sigara 1 puan b. Diğer herhangi biri 0 puan</p> <p><b>Soru 4:</b> Günde kaç adet sigara içiyorsunuz? *</p> <p>a. 10 adet veya daha az 0 puan b. 11-20 1 puan c. 21-30 2 puan d. 31 veya daha fazla 3 puan</p> <p><b>Soru 5:</b> Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer misiniz?</p> <p>a. evet 1 puan b. hayır 0 puan</p> <p><b>Soru 6:</b> Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz?</p> <p>a. evet 1 puan b. hayır 0 puan</p> <p><b>Toplam skor</b></p> <p>0-2 Çok az bağımlılık 3-4 Az bağımlılık 5 Orta derecede bağımlı 6-7 Yüksek bağımlılık 8-10 Çok yüksek bağımlılık</p> <p>* Sigara Ağırlık İndeksi Sırtları</p>
---

Nikotin Bağımlılık Testi (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) geliştirilmiştir. Sigara tüketim miktarları ve ilk sigara içme zamanıyla ilgili sorulara ağırlık verilen bu testin psikometrik özelliklerinin daha iyi olduğu saptanmıştır (19,20).

Fagerstrom testlerinde asıl amaç fiziksel toleransın ölçülmesidir. Fagerstrom testleri ile sigara içme dürtüsü, yoksunluk belirtileri, dikkatini yoğunlaştıramama ve davranış değişiklikleri gibi bağımlılığın diğer ölçütleri değerlendirilememektedir (19,20). Diğer bir eleştiri de, Fagerstrom Tolerans Testi ve Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi'nin orta ve ağır derecede bağımlıları saptama gücünün zayıf olmasıdır. Nikotin ve soluma maddelerinin biyokimyasal ölçümlerle korele olmadığı (21), diğer yandan bu iki maddenin psikometrik ölçümlerin

güvenirliğini artırdığı, ilk içilen sigara ve günde tüketilen toplam sigara sayısının ise ölçeğin gücünü artırdığı belirtilmektedir (22-24). Breslau ve arkadaşları (25) ise FNBT'nin sigara bırakmayı yordadığı, günde içilen sigara sayısının ise en iyi yordayıcı olduğunu saptamışlardır. Sigara sayısı ve günün ilk içilen sigarası değişkenleriyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda nikotin bağımlılık düzeylerini gösterme açısından oldukça duyarlı oldukları, ikisinin birlikte kullanılması durumunda duyarlılığın %94, özgüllüğün ise %88'e ulaştığı bildirilmektedir (26). Benzer bir sonucu, FTND ve HSI ölçümlerini görece hafif sigara (12 adet/gün ve altı) içenlerde karşılaştıran Etter ve arkadaşları da bildirmektedir (27). Her iki ölçümün tek başına günde içilen sigara sayısından daha iyi olmadığını saptamışlardır.

Sigara içiciler farklı bağımlılık seviyeleri gösterirler. Tedavi şekli ve başarısı nikotin bağımlılığı düzeyi ile ilişkilidir. Bağımlılık düzeyi, sosyal sınıflara, kültürel ve coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir (28). Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi'nin çeşitli ülkelerde çeşitli araştırmacılar tarafından geçerlilik ve güvenilirliği incelenmiş, güvenilirlik için katsayı olan Cronbach alfa 0,56 ile 0,71 arasında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan testin Türkçe versiyonunun güvenilirlik çalışmasında Cronbach alfa değeri 0,56 olarak bulunmuştur (17,26).

### **Sigara Ağırılık İndeksi (Smoking Heaviness Index)**

Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi'nin iki sorusundan oluşmaktadır. Bu sorular, Fagerstrom Tolerans Testi'nde yer alan günün içilen ilk sigarası ve gün içinde içilen toplam sigara sayısından oluşmaktadır. Genel popülasyonda Sigara Ağırılık İndeksi'nin yer aldığı çalışmalarda Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi kadar iyi sonuç verebildiği, biyokimyasal nikotin alımı göstergeleri (karbonmonoksit, kotinin) arasında iyi bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Her üç testin de geçerliliğinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi'nin Fagerstrom Tolerans Testi'ne göre daha iyi iç tutarlılık gösterdiği, Sigara Ağırılık İndeksinin de Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi'ne göre daha kolay yanıtlanabildiği gösterilmiştir (26,29).

### **EMASH Bağımlılık Ölçütü**

1997'de EMASH (European Medical Association Smoking or Health) sigara bağımlılığı ve tedavisi için bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre nikotin bağımlılığında ve sigara bırakmada tüm sigara içenlere sigarayı bırakması önerilmekte ve bırakmak isteyenlere tek soruluk basit bir test uygulanmaktadır. Bu testte hastalara sabah uyandıktan sonra ilk sigarayı ne zaman içtikleri sorulmaktadır. İlk yarım saat ve daha kısa sürede içenlerin orta ve yüksek derecede bağımlılığı olduğu kabul edilmektedir (26,30).

### **Nikotin Bağımlılık Sendromu Ölçeği (Nicotine Dependence Syndrome Scale)**

Shiffman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu anket ile dürtü, sigara içme davranışındaki öncelik, tolerans, sigara içme davranışını devam ettirme ve sigara

içme davranışındaki tutarsızlık olmak üzere beş farklı kavram değerlendirilmektedir. Bu testle Fagerstrom testinin çok az örtüştüğü, Fagerstrom Tolerans Testi/Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testiyle birlikte tamamlayıcı olarak kullanılması belirtilmektedir (31).

### **Sigara Bağımlılık Ölçeği (Cigarette Dependence Scale)**

Etter ve arkadaşları tarafından 2003'te geliştirilmiştir. Kısa, kişinin kendisinin uyguladığı bir ölçektir. Diğer ölçeklerin zayıf noktaları göz önüne alınarak, ICD ve DSM bağımlılık ölçütlerini kapsayacak şekilde geliştirilmiştir. Uzunlamasına değerlendirmeye olanak vermektedir. FTND'ye göre daha yüksek iç tutarlılık gösterdiği, zamansal değişime duyarlı olduğunu saptanmıştır (32).

### **KAYNAKLAR**

1. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
2. Hughes JR. Nikotine bağlı bozukluklar. Textbook of Psychiatry. Sadock A, Sadock J (eds). Lippincott, Williams and Wilkins, New York, 2005, p:1257-64.
3. Hymowitz N. Tobacco. Clinical Textbook of Addictive Disorders. Frances RJ, Miller Sİ, Mack AH (eds). The Guilford Press, NewYork, 2005, p:105-16.
4. Westermeyer J. Historical and Social Context of Psychoactive Substance Use Disorders. Clinical Textbook of Addictive Disorders. Frances RJ, Miller Sİ, Mack AH (eds). The Guilford Press, NewYork, 2005, p:16-34.
5. Haffe HJ, Anthony JC. Maddeye Bağlı Bozukluklar. Textbook of Psychiatry. Sadock A, Sadock J (eds). Lippincott, Williams and Wilkins, New York, 2005, p:1137-67.
6. ICD-10. International classification of disease – 10. World Health Organization.
7. Fagerström K, Aubin HJ. Managenemt of smoking cessation in patients with psychiatric disorders. Curr Med Res Opin 2009; 25:511-8.
8. DiFranza JR, Savageu JA, Fletcher K, et al. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the development and assessment of nicotine dependence in Youth-2 study. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161:704-10.
9. Kay J, Tasman A (eds). Substance Abuse: Nicotine Dependence. Essentials of Psychiatry, Wiley&Sons Ltd, 2006; p:413-77.
10. Colby SM, Tiffany ST, Shiffman S, Niaura RS. Are adolescent smokers dependent on nicotine? A review of the evidence. Drug Alcohol Depend 2000; 59 (Suppl 1):S83-95.
11. Gorelick H. Book forum. Am J Psychiatry 2009.
12. Hughes JR, Helzer JE, Linberg SA. Prevalence of DSM/ICD defined nicotine dependence. Drug Alcohol Depend 2006; 85:91-102.
13. Donny EC, Dierker LC. The absence of DSM-IV nicotine dependence in moderate-to-heavily daily smokers. Drug Alcohol Depend 2007; 89:93-6.
14. Hughes JR, Oliveto AH, Riggs R, et al. Concordance of different measures of nicotine dependence: two pilot studies. Addictive Behaviors 2004; 29:1527-39.
15. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. US Public Health Service Support. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence. JAMA 2000; 283:3244-54.

16. Hughes JR. Measurement of the effects of abstinence from tobacco: a qualitative review. *Psychol Addict Behav* 2007; 21:127-37.
17. Uysal A, Kadakal A, Karşıdağ Ç, et al. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52:115-21.
18. Thomas JL, Ebbert JO, Patten CA, et al. Measuring nicotine dependence among smokeless tobacco users. *Addictive Behaviors* 2006; 31:1511-21.
19. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-27.
20. Payne JP, Smith PO, McCracken LM, et al. Assessing nicotine dependence: a comparison of the Fagerström tolerance questionnaire (FTQ) with the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) in a clinical sample. *Addict Behav* 1994; 19:307-17.
21. Kenford SL, Fiore MC, Jorenby DE, et al. Predicting smoking cessation. Who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA* 1994; 271:589-94.
22. Moolchan ET, Radzins A, Epstein Dh, et al. Fagerström test for nicotine dependence and the diagnostic interview schedules: do they diagnose the same smokers? *Addict Behav* 2002; 27:101-3.
23. Örsel O, Örsel S, Alpar S, et al. Sigara bırakmada nikotin bağımlılık düzeylerinin tedavi sonuçlarına etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2005; 16:112-8.
24. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
25. Brelau N, Kilbey M, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from epidemiological study of young adults. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 464-9.
26. Uysal A. Sigara bağımlılığı ve değerlendirilmesi. *Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hast ABD Dizisi -5*, İstanbul 2005; s:130-48.
27. Etter J, Duc TV, pergener TV. Validity of the Fagerström test for nicotine dependence and of the heaviness of smoking index among relatively light smokers. *Addiction* 1999; 94:269-81.
28. Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and the categories of smokers. *Tobacco Control* 1996; 5:52-6.
29. Diaz FJ, Jane M, Salto E, et al. A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:161-8.
30. Rustin TA. Assessing nicotine dependence. *Am Fam Physician* 2000; 62:579-84.
31. Piper ME, McCarthy DE, Bolt DM, et al. Assessing dimensions of nicotine dependence: an evaluation of the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) and the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM). *Nicotine and Tobacco Research* 2008:1009-20.
32. Etter JF. A comparison of the content-, construct- and predictive validity of the cigarette dependence scale and the Fagerström test for nicotine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2005; 77:259-68.

# NİKOTİN BAĞIMLILIĞININ DİĞER MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ

Zehra ARIKAN

Avrupalı kâşiflerin Amerika'yı keşfedip yerlilerden barış çubuğu tütürmesini öğrenmeden önce Batı'da sigara kullanımı pek bilinmiyordu. 1492 yılında Kristof Kolomb Amerika'dan Avrupa'ya dönerken yanında ilk kez tütün tohumları ve yaprakları bulunuyordu. Tütün kullanımı 1556 yılında Fransa'ya girdi ve Jean Nicot tütün içmeyi halk düzeyine indirdi. Bu yüzden bilim adamları Nicot'un adından dolayı sigaradaki en önemli kimyasal maddeye "nikotin" adını verdiler. Avrupa'da yayılan tütün alışkanlığı 1565 yılında İngiltere'ye de yayıldı. 1612'de Virjinya'da ilk ticari tütün ekimine başlandı. ABD'de, ilk sigara yapan makinenin patentinin 1881 yılında alınmasının ardından üretim patladı, üretim maliyeti düştü ve kibritin de icat edilmesiyle sigara tüketimi patladı (1).

1903 yılında Kanada, İngiltere ve Amerika'da sigaranın zararları ve yasaklanması için kanunlar gündeme geldi. Bu girişimler Birinci Dünya Savaşı ile sonuçsuz kaldı ve sigara tüketimi pik yaptı. 1943'e gelindiğinde dünya erişkin nüfusunun yaklaşık %60-80'ni sigara içiyordu (2).

Her ne kadar son zamanlardaki araştırma ve derlemeler nikotin ve diğer ilaç bağımlılıkları arasındaki ortak noktaları vurgulasalar da, nikotin bağımlılığı, kendisini en sık rastlanan, en ölümcül, en pahalı, ancak en fazla ihmal edilen bağımlılık haline getiren sebeplerden dolayı diğerlerinden ayrılır. Bunun birçok nedeni vardır. Birincisi, nikotin, davranışsal zehirlenmeye yol açmaz. Sonuç olarak, nikotin bağımlıları nadiren hekime başvurur ya da yönlendirilirler. İkinci olarak, toplumun ilaç bağımlılarına tepkisi diğer insanlara ne kadar zarar verdikleriyle ilişkilidir. Tarih boyunca, nikotin bağımlılığının diğer insanlara zarar vermediği dü-

şünülmüştür. Son zamanlarda kullanılan nikotinin çevredeki içmeyen insanları da etkilediği kanıtlanmış olup nikotin bağımlılığına ikincil ölümler, tıbbi maliyet, üretkenlik kaybı gibi zararın olduğu fark edilmiştir. Ancak bu maliyetler dramatik olmayıp uzun vadeli olduğundan kolayca ihmal edilmektedir. Üçüncü olarak, tütün yoluyla nikotin büyük uluslararası şirketler tarafından açıkça promosyonu yapılan legal bir maddedir. Böylece, nikotin yasal olmakta ve temini için sapkın davranışlara ihtiyaç olmamaktadır. Dördüncüsü, nikotin kullanmayı bırakanların çoğu bunu tedavisiz yaptıklarından, alkol ya da kanun dışı ilaç kullananların aksine sigara bağımlılarının çoğunun tedaviye ihtiyaç duymadıkları toplumda yaygın kabul gören bir görüştür. Aslında nikotin, alkol ya da yasa dışı ilaçları bırakanların %75'i bunu tedavisiz yapmaktadır. Fakat sigara içen populasyon giderek değişmektedir. Bugün, gelişmiş ülkelerde, büyük sosyal yaptırımlara rağmen sigara içmeye devam edenler ciddi nikotin bağımlılığı ya da bırakmayla ilişkili psikiyatrik problemleri olanlardır. Yani tedavi ihtiyacı zamanla artma eğiliminde olacaktır (2). Beşincisi, daha önce vurgulanan faktörlere bağlı olarak, alkol ve kanun dışı maddelerin tersine sigara bırakma tedavisi için az sayıda sağlık bakım planları ve hükümet programları mevcuttur.

Gittikçe psikiyatristlerin dikkati nikotin konusuna yönelmektedir. Bu yönelmenin başlıca nedenleri şunlardır:

- Pek çok psikiyatrik hastanın sigara içtiğinin ve nikotin bağımlılığından öldüğünün giderek daha çok bilinmesi,
- Alkol ve diğer madde kullanım bozukluklarında sigara içmekten dolayı olan sağlık sorunlarının fazla olması,
- Geri kalan sigara içicilerinin artan bağımlılığı ve bunun daha yoğun tedavi ihtiyacı olduğunu işaret etmesi,
- Sigarayı bırakma konusunda yardımcı pek çok farmakolojik ajanın geliştirilmesi,
- Sağlık bakım planları ve resmi sağlık kurumları aracılığıyla sigara bırakılması için ayrılan bütçenin artması (2,3).

### **Nikotin ve diğer madde kullanım bozuklukları**

Diğer madde kullanıcıları arasında nikotin kullanımı %75-%90 arasında değişmektedir. Bu durum gittikçe artan bir eğilim göstermektedir. Ayrıca alkol ya da diğer madde kullanıcıları bu maddelerin yol açtığı sağlık sorunlarından ziyade sigara ile ilgili hastalıklardan ölmelerine rağmen madde kullanım bozuklukları ile uğraşanlar sigara bağımlılığı konusunu dikkate almakta gecikmişlerdir (4-6).

Alkol kullananlar arasında nikotin bağımlılığının oranı alkol almayanlara göre 2-3 kat daha fazladır. Nikotin bağımlılığı diğer yasadışı maddelerle aynı ölçüde

sosyal, iş ve hukuki sorunlara yol açmamakla birlikte, tıbbi sakıncaları ve yaşamın erken dönemlerinde düzenli kullanımının zamanla diğer maddelerin kullanımına yol açması nedeniyle psikiyatrik müdahaleyi önemli kılmaktadır. Yapılan çalışmalar hastanede yatan hastalarda, psikiyatrik hastalarda, lise öğrencilerinde alkol kullananların kullanmayanlara göre daha fazla sigara içtikleri gösterilmiştir (7-9).

Yapılan bir deneysel çalışma, laboratuvar koşullarında kişilerin alkol alımından sonra daha fazla ve hızlı sigara içtiklerini, içtikleri sigaradan aldıkları dumanın daha fazla olduğunu göstermiştir. Deneysel olarak alkol alınan fakat sigara içilmesine izin verilmeyen günlerde deneklerin sigara aramaları (craving) daha fazla olmuştur. Alkol almadıkları günlerde daha az sigara içenler ise, alkol kullandıkları günlerde içtikleri sigara miktarını görece daha fazla artırmışlardır. Alkolün sadece sigaranın yakılması ve elde tutma davranışını değil dumanın içe daha fazla alınmasını artırması da önemli bir bulgudur. Alkol bağımlılarının %90'ından fazlası sigara kullanmaktadır ve bu oran genel toplumdaki sigara kullanım oranından daha yüksektir (3,6,10,11). Genel görüş alkol ya da madde kullananlarda sigarayı bırakmanın bu maddelerden uzak durmayı tehlikeye attığı yönündedir. Bu görüş yalnızca bu konu ile ilgili bilim adamlarının değil aynı zamanda hastaların da görüşleridir. Fazla miktarda alkol kullananlar sigarayı bırakmaya daha az teşebbüs etmektedirler. Bu konu ile ilgili çok az çalışma vardır. Alkol bırakmak için başvuran bağımlılarla yapılan bir çalışmada sigarayı bırakma yoğun alkol isteğini (craving) azaltmış ve ayıklığı tehlikeye atmamıştır. Bir diğer çalışma da ise opiyat ve kokain gibi yasa dışı madde kullanıcıları, sigarayı bıraktıklarında nikotine bağlı (craving) yoğun istek ve arzunun diğer maddeleri alma isteğini artırdığını bildirmektedir (7,12,13). Bağımlılık birimlerinde sigara yasağı öncesi ve sonrası dönemde başvuran hastalar arasında bağımlılık tedavi programını erken sonlandırma açısından fark bulunmamıştır. Sigarasız tedavi programı öncesinde diğer bağımlılıklar için başvuran hastaların %24'ü sigarayı bırakmak istediklerini söylerken, sonrası dönemde %61'i istemiştir (9,12,14,15). Metadon idame tedavisindeki hastalarda yapılan bir çalışmada %90'ından fazlasında nikotin bağımlılığı olduğu görülmüştür. Opiyat bağımlısı hastalar yüksek oranda sigara içmelerine rağmen hekim genelde opiyata odaklanır. Oysa birçok çalışma opiyat bağımlılarının sigarayı da bırakmayı istediklerini göstermektedir (1,2,16). Sigarasız bağımlılık ünitesinde tedaviden bir yıl sonraki sonuçlara bakıldığında sigara yasağı sonrası yatan hastaların önceki döneme göre sigarayı biraz daha fazla bıraktıkları, sigara yasağının diğer madde bağımlılıklarının tedavi sonuçlarını etkilemediği bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulgularla sigaranın bağımlılık tedavisi sırasında bırakılmasının fizibilite ve sigarayı bırakma motivasyonunu artırma açılarından olumlu olduğunu bildirmektedir. Miller ve arkadaşları alkol tedavisi öncesi sigarayı bırakanların alkol içme davranışını daha iyi kontrol ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Sigarayı bırakmış olanların relaps oranları ise alkol aldıklarında artmaktadır. Bunu destekleyen çeşitli hipotezler vardır: Arama davranışıyla baş etmede yar-

dımcı becerilerin öğretilmesi, stresi azaltıcı teknikler ve alternatif davranış kalıpları geliştirme gibi nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılan teknikler, diğer madde bağımlılığı tedavi teknikleriyle benzerdir. Bağımlılık davranışları sıklıkla birbirini tetikleyici rol oynar ve sigara içmeye devam etmek alkol ve madde kullanımı için uyarıcı oluşturabilir. Alkol kullanırken sigara içmeyi sevenlerin alkolü bıraktıktan sonra sigarayı daha kolay bırakabildikleri söylenmektedir (17-20). Alkol ve nikotin arasında önemli bazı farklılıklar da vardır. Nikotin beyne alkolden çok daha çabuk ulaşmaktadır; yarılanma ömrü daha kısadır ve bu nedenle daha sık alınır. Sigara içenlerin %90' ı bağımlı olup sürekli içerken alkol kullananların çoğunluğu ara sıra kullanmaktadırlar (1,9,21). Oldukça önemli diğer bir faktör de sigara içmenin diğer bağımlılık tedavilerini engelleyici etkisinin olabilmesidir. Sigara hem hastalar hem de bağımlılık tedavi merkezlerinde çalışan ekip tarafından diğer madde bağımlılıklarından farklı algılanmaktadır. Sigarasız bir tedavi ünitesi oluşturmadaki temel çekingenlik hastaların böyle bir servise yatmayı istemeyecekleri ve sigara içen tedavi ekibinin direncidir. Sigara içen sağlık ekibi hastaların sigara içmelerine içmeyenlere oranla daha az karışmaktadır (10,18,21). Bağımlılık birimine başvuran alkol ve diğer madde bağımlılarının %53'ünün sigarayı bırakmak istedikleri; %46'sının aynı zamanda sigara bırakma programına dahil olmaya istekli oldukları bildirilmiştir (3,18).

Nebraska'daki bağımlılık tedavi biriminde yapılan bir araştırmada psikiyatristlerin alkol bağımlılığı tedavisindeki hastalarda en çok tavsiye ettikleri sigara bırakma yöntemlerinin sırayla destek gruplarına katılma (%69), Adsız Alkolikler prensiplerine uyma, birden bırakma (%45), kademeli bırakma (%42) ve nikotin sakızı kullanma olduğunu bildirilmektedir (4).

#### **Araştırmaları sonucunda ortaya koydukları bazı noktalar şöyledir:**

1. Alkol sorunlarının olması sigaranın bırakılması için çok büyük bir engel değildir;
2. Alkolle ilgili daha az sorunu olan kişilerin sigarayı bırakmaları daha kolaydır;
3. Tedavi aşamasında olan alkol bağımlılarının ve problemlili içicilerin aniden bırakma yöntemi ve nikotin sakızı kullanmaları durumunda uzun süreli bir içme dönemi olabilir (7,20).

Fiore ve arkadaşları, benzer bir yaklaşımla duyu durumu etkileyen bütün maddelerden kalıcı arınmayı, tedavideki tek amaç olarak ele almışlardır. Program uygulanmaya başladıktan sonra yatan hastalara, birincisi hastane genelinde uygulanan sigara içme yasağı, ikincisi nikotin bağımlılığı yoksunluk belirtileri ve stresle baş etme yöntemlerini içeren didaktik dersler, yazılı materyal, filmler ve nikotinle ilgili konuların görüşüldüğü tartışma gruplarından oluşan program olmak üzere iki uçlu bir bırakma girişimi uygulanmıştır. Program öncesi ve sonrası yatan hastalar karşılaştırıldığında her iki grupta sigara içme oranları ve sigara içme davranışları ara-



sında fark olmamasına rağmen; programın uygulanmaya başlamasından sonra sigara bırakmaya bağlı tedaviyi erken bırakma oranlarında herhangi bir değişiklik olmadığını, her iki grubun da bina içindeki yasağa tam uyum gösterdikleri, program sonrası yatanların %41'inin, program öncesi yatanların ise %9'unun yatış sonrası bir haftadan uzun bir süre sigarasız kaldıklarını bildirmişlerdir (14).

Goldsmith ve arkadaşları ABD genelinde sigara kısıtlaması uygulamasının yapıldığı 19 bağımlılık tedavi biriminde bu uygulamayı incelemişler ve uygulamanın yerleşmesinde rol oynayan en önemli üç faktörü;

- hastanın sağlığı,
- anahtar rol oynayan bir liderin bulunması ve
- sigara dumanı kirliliğine karşı değişen tutumlar olarak bildirmişlerdir.

Uygulamanın yapıldığı 19 birimden beşinde sigara içmekte olan personelin en az yarısı sigarayı bırakmışlardır. Araştırmanın çok önemli bir diğer sonucu da sigara yasağının hastaları tedaviden uzaklaştırmadığıdır. Tedavi birimlerinden hiç biri hastalarda herhangi ters bir etkiden bahsetmemişlerdir (23). Nikotin bağımlılığı tedavisinin diğer bağımlılık tedavileriyle aynı zamanda nasıl yapılacağına dair henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Gönüllü mü olmalı yoksa zorla mı? İlaç tedavisi uygulamalı mı? Aynı sigara grupları mı yapılmalı yoksa genel bağımlılık grupları yapılabilir mi? Bu sorulara cevap henüz verilmiş durumda değildir. Şu açık ki, amacı bağımlılığı tedavi etmek olan birimlerde sigara bağımlılığına izin verilmesi bir tezat oluşturmaktadır (20,23).

Bağımlılık birimleri gittikçe artan şekilde sigara içimini de yasaklamakta ve bu konu ile ilgili tedaviye yer veren programlara yönelmektedir. Bağımlılık birimindeki sigara yasağına uyulmadığı durumlarda ne yapılması gerektiği konusu henüz net değildir. Bir tek sigara içildiğinde ne tür bir uygulamaya gidilecek veya sigara yasağı tekrar tekrar çiğnendiğinde nasıl bir uygulamaya gidilecek sorusunun cevaplanması gereklidir (17,21).

Pletcher, sigara içiminin de tıpkı diğer relapslar gibi görülmesi gerektiğini bildirmektedir. Taburculuk bir ihtimal olsa bile, olayın bireysel ve duruma göre değerlendirilmesi ve önce tedavi yoğunluğunun artırılmasının denenmesini önerilmektedir.

Son söz olarak sigaranın bağımlılık servislerinde bırakılması ya da en azından içiminin kısıtlanması hem hastanın hem de diğer hastaların sağlığı açısından gerekli bir uygulamadır. Aynı zamanda sigara içmemenin bir norm olarak yerleşmesi açısından da gereklidir. Bağımlılık tedavi birimlerinde gerekli önlemler alındığı ve tedavi programları düzenlendiği takdirde, sigaranın tamamen yasaklanmasının diğer bağımlılık tedavilerindeki başarıyı artırması mümkündür (22-24).

## KAYNAKLAR

1. Galanter M, Kleber HD. Textbook of Substance Abuse Treatment. American Psychiatric Publishing 2004; p:217-34.
2. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry. Çeviri editörleri; Aydın H, Bozkurt A. Maddeye bağlı bozukluklar. Güneş kitabevi 2007;1137-318.
3. Ellingstad TP, Sobell LC, Sobell MB, et al. Alcohol abusers who want to quit smoking: implications for clinical treatment. Drug Alcohol Depend 1999; 54:259-65.
4. Bobo JK. Nicotine dependence and alcoholism epidemiology and treatment. J Psychoactive Drugs 1992; 24:123-9.
5. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. Behav Genet 1995; 25:95-101.
6. DiFranza JR, Guerrera MP. Alcoholism and smoking. J Stud Alcohol 1990; 51:130-5.
7. Gulliver SB, Kamholz BW, Helstrom AW. Smoking Cessation and Alcohol Abstinence; What Do the Data Tell Us 2006; 20:208-15.
8. Hays LR, Farabee D, Miller W. Caffeine and nicotine use in an addicted population. J Addict Dis 1998; 17:47-54.
9. Joseph AM. Nicotine treatment at the Drug Dependency Program of the Minneapolis VA Medical Center. A researcher's perspective. J Subst Ab Threat 1993; 10:147-52.
10. Bobo JK, McIlvain H, Lando H, et al. Effect of smoking cessation counseling on recovery from alcoholism: findings from a randomized community intervention trial. Addiction 1998; 93:877-87.
11. Etter JF, Prokhorov AV, Perneger TV. Gender differences in the psychological determinants of cigarette smoking. Addiction 2002; 97:733-43.
12. Gariti P, Alterman A, Mulvaney F, et al. Nicotine intervention during detoxification and treatment for other substance abuse. Am J Drug Alcohol Abuse 2002; 28:671-9.
13. Gitlow, Stuart. Substance Use Disorders: A Practical Guide, 2nd Edition 2007 Lippincott Williams & Wilkins 12 - Nicotine:144-50.
14. Fiore M, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating tobacco use and dependence clinical practice guideline. Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, June 2000
15. Jeffery RW, Hennrikus DJ, Lando HA, et al. Reconciling conflicting findings regarding postcessation weight concerns and success in smoking cessation. Health Psychol 2000; 19:242-6.
16. Patkar AA, Sterling RC, Leone FT, et al. Relationship between tobacco smoking and medical symptoms among cocaine-, alcohol-, and opiate-dependent patients. Am J Addict 2002; 11:209-18.
17. Myers MG, Kelly FG. Cigarette Smoking Among Adolescents with Alcohol and other Drug Use Problems 2006; 29:221-6.
18. Sharp JR, Schwartz S, Nightingale T, Novac S. Targeting Nicotine Addiction in a Substance Program. Science Practise Perspectives 2003; 2:35-9.
19. Williamson DF, Anda, RF, Kleinman JC, et al. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 1991; 324:739-45.
20. Ziedonis DM, Guydish J, Williams J, et al. Barriers and solutions to addressing Tobacco Dependence in addiction Treatment Programs. 2006; 29:228-35.

21. Orleans CT, Hutchinson D. Tailoring nicotine addiction treatments for chemical dependency patients. *J Subst Abuse* 1993; 10:197-208.
22. Kohn CS, Tsoh JY, Weisner CM. Changes in smoking status among substance abusers: baseline characteristics and abstinence from alcohol and drugs at 12-month follow-up. *Drug Alcohol Depend* 2003; 69:61-71.
23. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance Abuse, Joy M. Schmitz Katherine A. De Laune Substances of Abuse Chapter 23 – Nicotine 4th Edition Lippincott Williams & Wilkins 2005.
24. Wetter DW, Kenford SL, Smith SS, et al. Gender differences in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67:555-62.

# BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNDE SİGARA BIRAKMA GİRİŞİMLERİ VE GENEL PRATİSYENİN ROLÜ

Özen AŞUT

İngiltere'de Richard Doll ve A. Bradford Hill'in 1950-1990 yılları arasında yürüttüğü 40 bin erkek hekim üzerinde yapılan araştırmanın sonuçları, İngiliz hekimlerinin sigara alışkanlığına ilişkin davranışlarında belirleyici rol oynamıştır. Araştırma kapsamındaki hekimlerin bir bölümü halen yaşamaktadır ve British Medical Journal'da ilk raporu okuduklarında sonuçların kendilerinde yarattığı derin etkiyi anımsamaktadırlar. Bu çalışmanın son raporu, yine British Medical Journal'da 1994 yılında yayımlanmıştır. Böylece İngiltere'de hekimler, yalnızca sigaranın yarattığı tehlikeler konusunu araştıran öncü meslek grubu olmakla kalmamış; aynı zamanda büyük bir prospektif (ileriye dönük) araştırmanın öznelelerini oluşturmuş ve sigara alışkanlığından belirgin ölçüde vazgeçerek toplumu da etkilemişlerdir.

Sonuçta, İngiltere'de önce hekimler, sonra diğer sosyoekonomik gruplar sigarayı bırakmaya başlamışlardır. Başka bir deyişle, hekimlerin sigara alışkanlığına ilişkin tutum ve davranışlarının, 40 yıl süren bu prospektif çalışma sürecinde hızla değişmesi, İngiliz toplumunu doğrudan etkilemiştir.

(Doctors and Tobacco)

## **Genel Bilgi ve Güncel Yaklaşımlar**

Tütün bağımlılığı, kronik bir hastalığın pek çok özelliğini gösterir. Sigara tiryakilerinin çok azı ilk bırakma çabasında kalıcı olarak bırakmayı başarabilmektedir. Büyük çoğunluk, yıllarca süren relaps ve remisyon dönemleriyle sigara içmeyi sürdürür. Bu nedenle hekimler, bağımlılığın süregen niteliğinin bilinciyle sigarayı bırakma sürecindeki hastalarını düzenli izleme almak durumundadırlar (1,2,3).

## **Tanımlar**

Erişkin sigara içme prevalansı: 15 yaş ve üstü nüfusta herhangi bir tütün ürünü her gün (günlük/düzenli içici) ya da arada bir kullananların yüzdesi.

**Şiddet:** Günlük olarak tüketilen ortalama sigara sayısı.

**Bırakma davranışı:** Sigara içmiş olup halen hiç içmeyenlerin yüzdesi.

**Gençlerin kullanımı:** Herhangi bir tütün ürünü kullanan genç insanların yüzdesi (tütün kullanma, son 30 gün içinde bir ya da daha çok gün, herhangi bir tütün ürünü kullanmak olarak tanımlanmaktadır).

**Başlama yaşı:** Halen sigara içenlerin ve bırakmış olanların günde en az bir sigara içmeye başlama yaşı (2).

### **Sigara bırakma stratejileri - Uluslararası gelişmeler**

Son yıllarda, sigaraya bağlı ölüm ve hastalık yükünün azaltılmasında sigarayı bırakmanın temel bir strateji olması gerektiği kabul edilmektedir. Peto'ya göre, "eğer yaşam süremizde sigarayla ilgili ölüm ve hastalıklarda azalma göreceksak, bu halen sigara içen tiryakilerin bırakmasına bağlı olacaktır" (4,5).

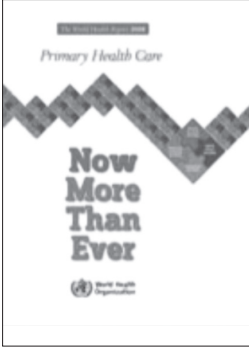
Sigara bırakma, kapsamlı tütün kontrolü politikasının en önemli unsurlarından biridir. Tütünsüz Avrupa Varşova Bildirgesi ile Tütün Kontrolü Avrupa Stratejisi'nde de vurgulandığı gibi, sigara bırakma, sigara içme prevalansındaki azalmaya önemli ölçüde katkıda bulunur. Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi de tütün bağımlılığını tedavi etmek için, kanıta dayalı ve en iyi pratiği içeren kılavuzların geliştirilmesini ve dağıtımını; bu amaçla etkili programların ve hizmetlerin uygulamaya konmasını zorunlu kılmaktadır. Çünkü gelecek yıllarda sigaraya bağlı orta yaş (35-69 yaş) ölümlerinin azalması ancak bugünkü tiryakinlerin sigarayı bırakmasıyla olanaklıdır (6).

Ülkelerin sağlık hizmet sistemleri bağımlılık tedavisinden birinci derecede sorumludur. Bu yöndeki bir program, üç tedavi yaklaşımını içermelidir:

1. Sigarayı bırakma önerisi birinci basamak sağlık hizmetlerine entegre edilmelidir.
2. Farmakolojik tedavi ucuz ve ulaşılabilir olmalıdır.
3. Ücretsiz ve kolay ulaşılabilen bir bırakma hattı (quit line) bulunmalıdır (3).

Sigara bırakma çalışmalarının başarısında sağlık hizmeti sisteminin rolü kanıtlarıyla ortaya konmuştur. Bırakma çalışmalarında verimi artıran ölçülebilir yöntemler arasında, ulusal sağlık hizmetinde raporlama programlarının geliştirilmesi, sağlık personelinin sigara bırakma danışmanlığının belgelenmesi, bırakmada kullanılan tedavilerin sağlık güvence kapsamına alınması gibi unsurların gelişme sağladığı bildirilmektedir. Bu konuda ilerleme olmasına karşın, yapılabilecekler ile yapılanlar arasında halen önemli bir açık bulunmaktadır (7).

## Birinci Basamak Sağlık Hizmeti ve Genel Pratisyenin Sigara Bırakmadaki Rolü



### Yakın tarihçe

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 Dünya Sağlık Raporu'nun teması, "Birinci basamak sağlık hizmeti: Şimdi her zamankinden daha fazla" olarak açıklandı. Çünkü küreselleşme pek çok ülkenin sosyal dayanışmasını baskı altına almış, sağlık hizmet sistemlerini olumsuz yönde etkilemişti. İnsanlar sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğundan yakınıyordu ve sağlık sisteminin değişen dünyaya daha iyi uyum sağlaması, daha iyi hizmet vermesi bekleniyordu. Sonuçta birinci basamak sağlık birimlerinin, hizmet gereksinimini yaygın olarak karşılayacak en iyi örgütlenme biçimi olduğu bu yıl bir kez daha vurgulandı (8). Birinci basamak hizmetinde hekim insangücü ise, sigara bırakma tekniklerini de içeren uygun meslek eğitimiyle donanmış genel pratisyendir.

Genel pratisyenin sigara bırakmadaki rolü ilk kez İngiltere'de 1979'da Michael Russell tarafından ortaya kondu (4). O zamandan beri, özellikle birinci basamakta uygulanan kısa bırakma girişimi, birçok çalışma ve metaanalizin konusu oldu. Hekimin kısa sigara bırakma tavsiyesinin etkisini araştıran Cochrane çalışması, 31 bin tiryakiyi kapsayan 39 çalışmanın verilerini değerlendirdi. Bırakma girişimlerinin uygulandığı sağlık ortamı en sık olarak birinci basamaktı. Kullanılan bırakma ölçütü, altı ay sonra sigarayı bırakmış olmak idi. Kısa girişim yapılanlarda, bırakma hızları anlamlı derecede, %2.5 daha yüksek (odds oranı 1.74) bulundu (9).

ABD Klinik Uygulama Kılavuzu için yürütülen metaanaliz, üç dakikaya kadar çok kısa girişimin %13.4'lük bir altı aylık bırakma hızına (kontrolden %2.5 daha yüksek), kısa süreli danışmanlığın (3-10 dakika) %16'lık bırakma hızına (kontrolden %5 daha fazla) ve 10 dakika üzerinde daha yüksek düzeyde danışmanlığın ise %22.1 (kontrolden %11 daha yüksek) bırakma hızına ulaştığını ortaya koydu. Benzer biçimde, sekiz görüşmeden daha fazla süren tedaviler, sekiz ya da daha az sayıda girişime göre sigarayı bırakma bakımından, anlamlı derecede (odds oranı 2.3) daha etkiliydi (10).

Cochrane çalışması, genel pratisyen girişimine nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) gibi kanıtla dayalı farmakoterapi eklendiğinde, kontrole göre odds oranının 1.66 olduğunu, bupropion ile bırakma hızının iki kat arttığını (odds oranı 2.06) saptamıştır. Genel pratisyenlerin danışmanlığının sigarayı bırakmada etkili olduğuna ilişkin tüm bu kanıtlara karşın, genel pratisyenler bırakma konusunda çeşitli zorluklar ve yetersizlikler nedeniyle gerektiği kadar etkili olamamaktadırlar (4).

Genel pratisyenlerin, sigara bırakma önerisi yapma konusunda fırsatları, halk nezdinde saygınlıkları ve yetkinlikleri vardır. Önerileri sigarayı bırakma yönünden etkili de olmaktadır. Ancak bu potansiyele karşın, birinci basamak sağlık örgütünün iyi örgütlenmiş ve işlerlik kazanmış olduğu İngiltere, Avustralya gibi ülkelerde bile, pratisyen hekimler sigara tiryakilerinin yarısından biraz fazlasını tanımlayabilmekte ve yalnızca üçte birine bırakma önerisinde bulunmaktadırlar. Son 10 yıl içinde kanıta dayalı sigara bırakma kılavuzlarının uygulamaya konması bile sigara bırakma danışmanlığının artmasını sağlayamamıştır (11).

Birinci basamakta sigara bırakma çalışmalarının artırılmasına yönelik girişimler olarak, genel pratisyenlerin sigara bırakma teknikleri konusunda eğitimi, tıp öğrencilerinin müfredat programlarında tütün ve bırakma tekniklerine yer verilmesi, klinik uygulama kılavuzları hazırlanarak yaygın dağıtımı, kılavuzun uygulanması için destek sağlanması, farmakoterapinin birinci basamak sağlık hizmeti düzeyinde ulaşılabilir olması, sevk modellerinin geliştirilmesi önerilmektedir (4). Etkili sigara bırakma danışmanlığında, 5A kavramının uygulanmasının (sor, değerlendir, danışmanlık yap, destekle, düzenle) ve sağlık hizmet ortamında destekleyici bir altyapıyı barındırılmasının önemi vurgulanmıştır (11).

### **Sigara Bırakmada Güncel Durum**

Yeni çalışmaların ışığında, önceki kılavuzlarda kimi değişiklikler ve ayrıntıları içeren ekler önerilmiştir. Sigara bırakma girişimlerinin ülke sağlık sisteminde ve birinci basamak düzeyinde verilmesinin maliyet yarar bakımından, yaşam kurtarmanın ve hastalıkları önlemenin en etkili biçimi olduğu yeniden vurgulanmaktadır. Örneğin, İngiltere için düzenlenen yeni kılavuzda şu stratejiler önerilmiştir:

1. Genel pratisyenin rutin hasta muayeneleri sırasında fırsat eğitimi uygulaması ya/ya da etkili ilaçları reçete etmesi, gerektiğinde uzmanlaşmış bırakma merkezlerine sevk etmesi;
2. Uzmanlaşmış merkezlerin bırakmak isteyenlere bireysel ya da grupsal olarak davranışsal destek sağlaması;
3. Hastane hastalarına ve gebe kadınlara bırakma danışmanlarının davranışsal yardım yapması;
4. Bırakma konusunda çalışan tüm sağlık personelinin bırakmak isteyenlere NYKT ve bupropion tedavisi konusunda yol göstermesi.

Yeni yaklaşımda, birinci basamak ekibinin hastaların sigara içme durumu hakkında kayıt tutmalarının önemi vurgulanmıştır. Pratisyen hekimlerin sigara içenlere en az yılda bir kez bırakma önerisi yapmaları ve bu uygulamayı kayıt altına almaları önerilmektedir. Hasta ve gebelerin en kısa zamanda bırakmaları istenmeli, bu durum kayda geçirilmelidir. Uzmanlık merkezlerine ulaşım olanağı olmayan durumlarda, sigara bırakma konusunda özel eğitimli hemşirelerin görevlendirilmesi önerilmektedir (12).

### **Bırakmak İsteyen Tiryakilerin ve Sigarayı Bırakanların İzlemi**

İngiltere’de bir süredir uygulanan bir programda, sigarayı bırakmak isteyen kişiler izleniyor. Ancak bu izlemi yoğunlukları nedeniyle pratisyen hekimler yapamıyor; onların yerine sigarayı bırakma konusunda kurs görmüş ve gerekli eğitimleri almış hemşireler yapıyorlar. Sigarayı bırakmak için başvuran ve hemşireler tarafından izlenen hastalar, ulusal sağlık sistemi uyarınca, bu hizmet için para vermiyorlar, kullandıkları nikotin transdermal bantları, nikotin spreyleri ve nikotin sakızları gibi ilaçlar da sigorta sistemi tarafından geri ödeniyor. İzlemenin başarılı sonuç verdiği kanıtı dayalı olarak gösterilmiş, hekim yalnızca “bırak” dediği zaman sigara içenlerin %1’inin; buna izlem eklendiği zaman ise %5-10’unun en az 1-2 ay süreyle sigara içmeyi bıraktıkları bildirilmiştir (13).

İngiltere’de kimi uzmanlar, bırakma politikalarının sigarayı bırakmak isteyenleri hedefleyerek sigara içme hızlarını düşürme yönünden başarılı olduğunu, bununla birlikte, daha fazla bir düşüşün ancak özel ve daha zor grupları hedefleyerek gerçekleştirilebileceğine dikkat çekiyorlar. Bir çalışmada, tiryakilerde sigarayı bırakmayı düşünme ile içme yoğunluğu, ebeveynin sigara içmesi, sigara içme süresi arasında ilişki olduğu saptanmış. Ayrıca evde birlikte yaşanan nüfus ve evin toplam geliri de bırakmanın karşısında olan ve zorluk yaratan öğeler olarak belirlenmiş. Bunların yanı sıra, kırsal kesimin sigara bırakma açısından daha az motive olduğuna dikkat çekiliyor. Bu nedenle, bu kesimlere yönelik özel çalışmalar gerektiği vurgulanıyor (6).

### **Kısa Bırakma Girişimlerinin Kanıtları**

Tablo 1’de farklı nüfus gruplarında beş aydan az olmayan süreler için yapılan değişik araştırmaların metaanaliz sonuçları görülmektedir. Bu nedenle, tahmini bırakma hızları, söz konusu girişimlerin rölatif etkinliğinin ancak kaba bir göstergesi olabilir. Odds oranı ise girişimlerin rölatif etkinliği konusunda daha iyi bir göstergedir (10,14).

Tüm araştırmalar ve kanıtlar, hekim girişiminin sigaranın bırakılmasında etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Yüz yüze görüşmenin süresi ile başarılı tedavi sonuçları arasında, güçlü bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Yoğun girişimler, kısa süreli girişimlere göre daha etkilidir ve olanak olduğunda uygulanmalıdır. Dört ya da daha çok sayıda seanstan oluşan tedavi, daha az sayıda görüşmeye göre daha başarılı olmaktadır. Bu nedenle, bırakma çabasında olanlar en az dört seanstan oluşan danışmanlık programına alınmalıdır (3,10,14). Ayrıca hekimlerin yanı sıra, toplumla yüz yüze temas içinde olan tüm diğer sağlık personelinin de bırakma girişimlerinde rolü olabileceği ve bu amaçla ilgili eğitimlerin verilmesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir (3). Örgütün bir önceki Genel Direktörü Dr. Lee Jong-wook’un deyişiyle, “Tüm sağlık personeli tütün salgını mücadelesinde cephedeki kişilerdir ve hep birlikte milyonlarca kişiye ulaşmaktadırlar.”



## **Türkiye’de Birinci Basamakta Sigara Bırakma Stratejileri ve Etkinlikleri Ulusal Tütün Kontrol Programı Hedefleri Ve Sigara Bırakma Eylem Planı**

Son yıllarda tütün mücadelesi alanında sağlanan hızlı ilerleme ülkemize de yansımış ve özellikle yasal önlemler konusunda Türkiye önde gelen ülkelerden birisi olmuştur. Bu bağlamda, 2004 yılında tüm ilgili tarafların katıldığı ulusal tütün kontrolü program çalışmaları başlatılmış, 2005 yılında program son biçimine getirilmiş, daha sonra da yayımlanarak yürürlüğe girmiştir (7 Ekim 2006 tarihli Resmî Gazete, Sayı: 26312). Türkiye Ulusal Tütün Kontrolü Programı kapsamında, Program’ın temel hedefi ve bırakma hedefleri ile sigara bırakmaya ilişkin bölümü, konuyla ilgisi nedeniyle aşağıda verilmektedir. Sigara Bırakma Çalışma Grubu’nun hazırladığı ve önerdiği, ancak Program’ın son biçiminde yer almayan kimi maddelere ise son bölümde dikkat çekilmiştir.

Programın temel hedefi, 2010 yılına kadar ülkemizde;

- 15 yaş üzerinde sigara içmeyenlerin oranını %80’in üzerine çıkarmak,
- 15 yaş ve altında %100’e yakın olmasını sağlamaktır.

### **Sigarayı bırakma**

#### **a) Amaç**

Sigarayı bırakmanın yaygınlaştırılması, tütün bağımlılığının tedavisinde ve tekrar başlamanın önlenmesinde başarı oranının yükseltilmesi.

#### **b) Hedefler**

1. 2007 yılına kadar toplumda sigara bırakma oranını tespit etmek.
2. Toplumdaki bırakma oranını 2010 yılına kadar %40’ın üzerine çıkarmak.
3. Sağlık personelinde bırakma oranlarını 2008 yılı sonuna kadar %50’nin üzerine çıkarmak.
4. Öğretmenler, din adamları ve yönetici görevle bağlantılı meslek mensuplarında sigara bırakma oranlarının 2010 yılına kadar %50’nin üzerine çıkarılması.
5. Hamilelik döneminde sigarayı bırakmış olma oranını 2008 yılına kadar %90’ının üzerine çıkarmak.

#### **c) Stratejiler**

1. Düzenli olarak yapılan “Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması”na sigara içme/bırakma oranları konularında soru eklenmesi.
3. Birinci basamak dahil tüm klinik karşılaşmalarda kısa klinisyen müdahalesinin yer alması için (tanı, tıbbi öneriler, tedaviler) düzenleme yapılması.
4. Nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçların kolay ulaşılabilirliğinin sağlanması ve ülkemizde bulunmayanların kullanıma sunulması.

7. Sigarayı bırakmak isteyenlerin telefonla dahi ulaşabileceği, bırakma motivasyonunu artıracak, bırakma desteği sağlayacak, örgütlenmenin sağlanması.

13. Sigara bırakma uygulamalarının etkinliğinin düzenli izlenmesi ve bu uygulamaların izlenmesine olanak sağlayacak birimlerin güçlendirilmesi.

(Ulusal Tütün Kontrolü Programı) (15).

Ulusal programın, uzman grubun hazırladığı taslağında yer alıp son metinde yer almayan, birinci basamak açısından önem taşıyan maddeler aşağıda belirtilmiştir:

1. Kısa klinisyen müdahalesini destekleyecek bırakma kılavuzunun hazırlanarak sağlık birimlerine dağıtılması,
2. Sağlık kuruluşlarında nikotin bağımlılığı tedavisi konusunda, kısa klinisyen müdahalesini destekleyecek özelleşmiş hizmet birimlerinin kurulması,
3. Nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçların sağlık güvencesi (sigorta) kapsamına alınması.

### **Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Durum**

Türkiye’de sigara bırakma girişimlerinin birinci basamakta yeterince yer almadığı gözlenmektedir. Ayrıca 1998-99 yıllarında yapılan bir araştırmada sağlık ocaklarının tüm ortamlarında sigara içildiği saptanmıştır (16). Yasal önlemlerle bu durumun değiştiği gözlenmekle birlikte, hâlâ kimi sağlık ortamlarında sigara içildiğine ilişkin duyular alınmaktadır. Halen kısa hekim girişiminin beklenen ölçüde günlük uygulamaya yansımada izlenmektedir. Sigara öyküsü sıklıkla ihmal edilmektedir. Genel pratisyenler bu konuda daha çok sigara bırakma merkezlerine sevk tutumunu benimsemektedir. Oysa az sayıda sigara bırakma merkezine karşılık, ülke düzeyinde altı binden fazla sağlık ocağında ve başka birinci basamak birimlerinde pratisyen hekimler görev yapmaktadır. Bu nedenle, sağlık hizmeti gereksinimi olan bireylerin ilk başvuru yeri olan birinci basamak sağlık birimi, ülkemizde en yaygın biçimiyle sağlık ocakları, sigara bırakma konusunda ilk girişimin yapılacağı yer olmalıdır. Eğer bu basamakta başarılı olunamazsa, ancak o zaman ikinci basamağa ve sigara bırakma birimlerine sevk düşünülmelidir.

### **Tartışma ve Sonuçlar**

Sağlık hizmeti için başvuranlar için temas noktası %90 birinci basamak olmaktadır. Bu nedenle, ulusal sağlık sisteminin sigara bırakma stratejisi birinci basamakta kısa bırakma girişimleri ve izlemenin günlük uygulamaya sokulması olmalıdır. Bu strateji, NYKT uygulama biçimi konusunda bilgi vermeyi de kapsamalıdır. Genel pratisyenin kısa danışmanlığı önemlidir ve etkinliği kanıtlanmıştır. İngiltere için yapılan tahminde, eğer genel pratisyenler, tiryakilerin %50’sine kısa girişimler biçiminde danışmanlık yapsa, ek olarak 75 bin kişinin sigarayı bırakması sağlanabilirdi (17). Benzer hesaplar Türkiye için de yapılmıştır. Kısa girişim-

lerin asıl önemli etkisi, bırakma hızını artırmaktan öte, bırakma çabalarını özendirmektir. Kısa girişimlerin başarılı olamadığı ağır bağımlılar için uzmanlaşmış bırakma hizmetleri gereklidir.

Genel pratisyenin rolü, sigara bırakma girişimi çabalarını birinci basamak sağlık hizmeti düzeyinde geliştirmek ve uygulamaktır. Bu amaçla sağlık çalışanlarının gereksinimlerine yönelik uygun eğitim, klinik uygulama kılavuzu hazırlanıp dağıtılması, hastaların farmakoterapiye ulaşımı ve bırakma hatları (quit line) gibi başka hizmetlerle bütünleşme sağlanmalıdır (5).

Birinci basamakta pratisyen hekimin izleyeceği sigara bırakma girişimi çalışmalarının başarısı için stratejiler, şu uygulamaları içermelidir:

### **Hekim ve Sağlık Personelinin Bırakma Teknikleri Üzerine Eğitimi**

Amaç sigarayı bırakmak için hastalara yardım konusunda, birinci basamağın ne denli önemli olduğu konusunda farkındalık yaratmak, hekime bu doğrultuda bilgi ve beceri kazandırmaktır. Tütünle ilgili bilgilerin ve sigara bırakma eğitiminin genel pratisyenlik meslek eğitimi programlarında yer almasının sağlanması gerekir. İrlanda, Avustralya, Yeni Zelanda ve İsviçre Genel Pratisyen Birlikleri bu amaçla eğitim programları hazırlamıştır (1). Ayrıca, bırakmak istemeyenler için, yeni bırakmış ancak olumsuzluk yaşayanlar için, eski tiryakiler için stratejiler geliştirilmiştir.

Türkiye’de başta Türk Toraks Derneği olmak üzere, uzmanlık dernekleri pratisyen hekimlere yönelik sürekli tıp eğitimi niteliğinde bırakma kursları düzenlemektedir. Ayrıca Türk Tabipleri Birliği Genel Pratisyenlik Enstitüsü meslek eğitimi programında yer alan kronik hastalıklar modülü içinde tütün ve sigara bırakma oturumu yer almaktadır.

Değişik tedaviler uzun süreli bırakmayı sağlayabilir. Sigara tiryakisine yönelik girişimde beş adım ya da 5A şöyledir: Her hastaya sigara içip içmediğini sormak, bırakma danışmanlığı yapmak, bırakma konusundaki istekliliğini saptamak, bırakmayı düşünme ya da bırakma girişimi yapma konusunda yardımcı olmak, relapsı önlemek için izleme programı yapmak. Hekimlere yönelik eğitim bu içeriği vermelidir.

Ancak bu adımların tümünü tek başına pratisyen hekimin gerçekleştirmesi beklenemez. Aslında bu içerikte bir programı, birinci basamak sağlık ekibinin işbölümü yaparak hep birlikte gerçekleştirmeleri çok daha verimli ve ekonomik olmaktadır.

### **Tıp Öğrencilerinin Tütün Alışkanlığı ve Bırakma Teknikleri Konusunda Eğitimi**

Yapılan araştırmalar, tıp öğrencilerinin tütünün etkileri ve sigarayı bırakma konusunda bilgilerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Avrupa, Asya ve Afrika’da tıp öğrencilerinde sigara içme prevalansı yüksektir (4). Sigara bırakmanın hekimin görevi olduğunun bilincinde olanların sayısı çok azdır. Tıp fakülteleri ders programında tütün konusunun yer almadığı okul oranı Avrupa’da %12, Afrika

ve Asya'da ise %24'tür (18). Tütün ve bırakma teknikleri tıp eğitimi programlarında yer almalıdır. Bu eğitim tutum ve davranış değişikliği oluşturacak bir içerik ve yöntemle verilmelidir.

Uluslararası pratik, tütünle ilgili eğitimin ilk yıldan başlayarak tüm eğitim sürecine yayılmasının etkili olduğunu göstermektedir. Tıp öğrencilerinde sigara alışkanlığı eğitim yıllarına göre izlenmelidir. Eğitim boyunca sigara öyküsü alma ve bırakma pratiğini edinmeleri denetlenmelidir (19). Ülkemizde de uzmanlar tütün eğitimi ve bırakma programının tıp fakültesi çekirdek eğitim müfredat programlarında yer almasını önermektedir.

### **Klinik Uygulama Kılavuzları**

Kanıtla dayalı klinik uygulama kılavuzları sağlık çalışanlarının sigara bırakma girişimlerinde en iyi pratiği göstermelerine yönelik çok yararlı başka bir araçtır. Kılavuzlar, aralarında İngiltere, ABD, Kanada, Fransa, Çek Cumhuriyeti, Yeni Zelanda, Hollanda, Avustralya, İskoçya gibi ülkelerin de bulunduğu birçok ülkede yayımlanmıştır (1,4,12,20,21).

#### **a) Kılavuz tanımı**

Pratisyenlerin ve hastaların özgül durumlarda uygun sağlık hizmeti konusunda karar verebilmeleri için geliştirilmiş sistematik metinlerdir. Kılavuzlar genellikle eleştirel olarak gözden geçirilmiş sistematik kanıtlara ve güçlülük derecesine göre sıralanmış önermelere dayanır. Kılavuzlar etkili bırakma girişimleri ve sigara bırakma hizmetlerinin örgütlenmesine ilişkin önerileri, var olan kanıtların özeti, sorunları ortaya koyan olgu çalışmalarını içerir (22). Örneğin, Mayıs 2008'de ABD'de yayımlanan Tütün Kullanımı ve Bağımlılığının Tedavisi Klinik Uygulama Kılavuzu (2008 güncellemesi), 24 uzmandan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından hazırlanmıştır. Kılavuzu oluşturan öneri ve stratejiler 8700 üstünde makale ve 50'nin üstünde metaanalize dayanmaktadır. Kılavuz çok sayıda kamu ve sivil toplum kuruluşu tarafından desteklenmiştir (1,23).

Bu kılavuzların özellikle birinci basamak hekimlerine yaygın dağıtımının yapılmasının önemi vurgulanmaktadır. Bir çalışmada postayla gönderilmesinin, uygulamaya koyma açısından daha etkili ve aynı zamanda az masraflı bir yöntem olduğu belirtilmektedir (4,12,20).

#### **b) Kılavuzun uygulanmasını destekleme**

ABD'de yapılan randomize bir çalışmaya göre, kılavuzlarda 5A ilkelerinin uygulanması, bırakma hızlarının artmasında etkili olmaktadır. Kılavuzların uygulanması ve dağıtımı için kanıtla dayalı yaklaşımlar geliştirilmesi gerekmektedir. Çünkü kılavuzların günlük uygulamaya sokulması gereksinimi vardır (4).

#### **Sevk Sistemi**

Genel pratisyenin sigara bırakmada etkin olmasının önemli bir koşulu, sevk sistemi olmasıdır. Bu modelin en gelişmiş olduğu ülke İngiltere'dir. İngiltere'de

1998'den beri ulusal sigara bırakma hizmetleri geliştirilmiştir. Genel pratisyenlerin yapacağı kısa bırakma girişiminden sonra sonuç alınamayan kişilerin bu merkezlere yönlendirilmesi beklenir. Bu merkezlerde çalışan sigara bırakma uzmanının, yalnızca bu işle uğraşan profesyonel kişi olması önerilmektedir; çünkü deneyimler başka işler arasında yapılan bırakma çalışmalarının başarıyı azalttığını göstermektedir (24).

Başka bir model, genel pratisyen girişiminin telefon danışmanlığı ile tamamlanmasıdır. Avustralya'da genel pratisyenler danışmanlık ve bırakma önerilerinden sonra hastaları bırakma hatlarına yönlendirmektedir (20).

Türkiye'de son 20 yıl içinde sigara bırakma hizmetinin ikinci basamağı olarak nitelendirilebilecek sigara bırakma poliklinikleri kurulmuştur (25). Önce üniversitelerde tıp fakültelerinin hizmeti olarak çalışmaya başlayan bu merkezler, daha sonra bazı kamu hastanelerinde de uygulamaya girmiştir. Sigara bırakma merkezleri ülkemizde halen istikrarlı bir işleyişe kavuşmamıştır. Birinci basamakta yapılan çalışmaların başarısı ve genel pratisyen hekimin etkinliği bu merkezlerin işlerliğinin sağlanmasıyla doğru orantılı olacaktır.

### Farmakoterapiye Erişim

NYKT ve diğer farmakoterapiler, pratisyen hekim girişiminin başarısının başka bir koşuludur NYKT, bırakma hızlarını plaseboya göre iki kat artırmaktadır (Tablo 1). Ancak yaygın kullanım konusu gelişmiş ülkelerde bile çözülememiştir.

<b>Tablo 1. Sigara bırakma girişimlerinin bırakma hızlarına etkisi (10,14)</b>			
<b>Çalışma/kontrol grubu</b>	<b>Tahmini odds oranı* (%95 C.I.)</b>	<b>Çalışma grubunda tahmini bırakma hızı (%95 C.I.) %</b>	<b>Kontrol grubunda tahmini bırakma hızı (%95 C.I.) %</b>
Hekimin uzun süreli danışmanlığı (> 10 dak) / Hiç yüz yüze temas olmaması	2.3 (2.0, 2.7)	22.1 (19.4, 24.7)	10.9
Bupropion / Plasebo	2.1 (1.5, 3.0)	30.5 (23.2, 37.8)	17.3
Nikotin bandı / Plasebo	1.9 (1.7, 2.2)	17.7 (16.0, 19.5)	10.0
İki NYKT / Tek NYKT	1.9 (1.3, 2.6)	28.6 (21.7, 35.4)	17.4
Nikotin sakızı / Plasebo	1.5 (1.3, 1.8)	23.7 (20.6, 26.7)	17.1
Grup tedavisi / Özel tedavi yok	1.3 (1.1, 1.6)	13.9 (11.6, 16.1)	10.8
Hekimin kısa süreli danışmanlığı (3dak ≤ girişim) /Danışmanlık yok	1.3 (1.1, 1.6)	10.2 (8.5, 12.0)	7.9
Proaktif telefon danışmanlığı / Danışmanlık yok	1.2 (1.1, 1.4)	13.1 (11.4, 14.8)	10.8
Kendi kendine yardım girişimi/Girişim yok	1.2 (1.02, 1.3)	12.3 (10.9, 13.6)	10.8

Odds oranı: Çalışma grubundaki kişilerin bırakma olasılığı / kontrol grubundaki kişilerin bırakma olasılığı

İngiltere’de Ulusal Sağlık Sistemi, farmakoterapiyi (NYKT ve bupropion) karşılamaktadır. Değerlendirmelerde, dört haftalık bırakma hızı %53, buna karşılık 52 haftalık bırakma hızı %15’tir (17). İngiltere’de ulusal sağlık hizmeti kapsamında olan ilaç tedavisi başka ülkelerde bu aşamaya gelememiştir. Nikotin ürünlerinin birinin diğerine üstünlüğüne ilişkin yayımlanmış veri yoktur. Ürünün seçimi (sakız, bant, nazal sprey, inhaler) kişiye bırakılabilir (20,26). İkili nikotin kullanımının, tekli kullanıma göre üstünlüğü gösterilmiştir (10).

Özetle, sigara bırakma girişimi, birinci basamak sağlık hizmetinin günlük uygulamalarının parçası olmalıdır. Cochrane çalışmasının gösterdiği başka bir gerçek hemşirelerin de bırakma danışmanlığı yapabileceğidir. Gelecekte, bırakma hizmetinin birinci basamak sağlık hizmet kapsamında olacağı ve bir ekip hizmeti olarak gerçekleştirileceği öngörülmektedir.

### **Eğitim Uygulama Örneği: TTB GPE Meslek Eğitimi Kapsamındaki Çalışmalar**

Genel pratisyenlere yönelik meslek eğitimini düzenleyen TTB Genel Pratisyenlik Enstitüsü (GPE) eğitim programında tütünle ilgili bilgilere ve sigara bırakma eğitimine yer verilmektedir. Kronik hastalıklar modülü içinde bir oturum olarak sigara programı uygulanmaktadır (27). İki saatlik bir oturumun hekimlerde tutum ve davranış değişikliğini sağlayamadığı gözlenmiştir. Türkiye’de genel pratisyenlik meslek eğitimi ve sürekli tıp eğitimi programlarında daha yoğun sigara bırakma eğitimlerine; yanı sıra sigara bırakma kurs ya da eğitimlerinin etkisini belirleyecek izlem ve değerlendirme araştırmalarına gereksinim vardır.

Genel Pratisyenlik Enstitüsü eğitim programı içeriği satırbaşları:

GPE’nin tütünle ilgili eğitim programının sigara bırakma bölümü aşağıda satırbaşlarıyla özetlenmiştir:

### **Sağlık ocağında sigara bırakmaya yönelik olumlu bir atmosfer yaratılması için destekleyici girişim ve önlemler**

Hekim ve personelin olumlu örnek olması;

Ortamın sigarasız olması ve bunun uyarı yazılarıyla duyurulması;

Fırsat eğitimi yapılması-olumlu mesajlar verilmesi; Kendi kendine okuma materyali sunulması.

### **Bırakma denemesi yapmak isteyenlere yönelik plan**

Hasta bırakma tarihini belirlemelidir.

Bırakmaya hazırlık için hastanın çevresindeki insanlara bilgi sağlanmalıdır.

Sigara içmemeyi özendiren bir ortam hazırlanmalıdır.

Geçmişteki başarısız denemeler gözden geçirilmelidir.

Özel yanıt gerektirecek riskli durumlar değerlendirilmelidir.

Bırakmaya hazırlık sürecinde, kişiye sigara içmesinin nedenlerini ve niçin bırakması gerektiğini düşünerek bunları kaleme alması istenmelidir.

Sigarayı bırakan kişinin ilk günlerde karşılaşacağı güçlükler konusunda bilgi verilerek bunlarla baş edebilme yolları anlatılmalıdır.

Okuma materyali verilmelidir.

### **İzleme**

İzleme aşaması planlanırken, hekimin ya da öbür sağlık personelinin her zaman hastayı desteklemeye hazır olduklarının güvencesi verilmelidir.

### **Günlük uygulamalarda ilkeler**

Hekim ve hastayla yüz yüze çalışan tüm sağlık ekibi, bırakma hizmetlerinden sorumlu olduğunun bilincinde olmalı ve bu amaca yönelik eğitimler almış olmalı;

Bırakma girişimleri, günlük uygulama sürecine uygun biçimde entegre edilmeli; sigara öyküsü ve bırakma önerisi her hastaya uygulanmalı;

Bu girişimlerde, olumlu mesajlar vermenin etkili olduğu unutulmamalı;

Bıkmadan yeniden denemekten kaçınılmamalı;

Hastalara dağıtılan okuma gereçleri arasında, sigaranın sağlık sonuçlarını ve bırakmanın yararlarını anlatan yayınlar bulunmalı;

Olanak varsa, görsel eğitim araçlarından (video filmleri, vb.) yararlanılmalı.

### **Topluma yönelik çalışmalar**

Toplumun sigara içme hızını saptamaya yönelik araştırmalar planlanmalı;

Belirli aralıklarla izleme ve değerlendirme araştırmaları düzenlenmelidir.

### **Öneriler**

Uluslararası kanıtların ve uzman görüşlerinin gösterdiği gibi, birinci basamak düzeyinde başta hekim olmak üzere tüm sağlık ekibinin sigara bırakma konusunda önemli işlevi ve sorumluluğu bulunmaktadır. Birinci basamak sağlık birimleri toplumsal açıdan önemli sağlık sorunları konusunda uzmanlaşmış olmalıdır. Başka bir deyişle, en sık görülen, sakatlığa yol açan ya da en öldürücü sonuçları olan hastalıklar konusunda yetkinlik kazanmış bir pratisyen hekim ve sağlık ekibi ile hizmet verilmelidir. Böylesi bir yaklaşımla sağlık sorunlarına yüzde 90'lara varan ölçüde birinci basamakta yanıt vermek olanaklıdır.

Sigara alışkanlığı ve bağımlılığı toplumdaki sıklığı ve yol açtığı sağlık sonuçları açısından hiç kuşkusuz önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda düşüş eğilimine girmiş olmakla birlikte, yine erkek nüfusun yarısından biraz fazlası, kadınların %20'ye yakını sigara içmektedir (3). Öte yandan, sağlık sonuçları açısından bakıldığında sigara, tüm kanser ölümlerinin %30'undan, birinci sıradaki kanser ölüm nedeni olan akciğer kanserinin %90'ından, kalp-damar hastalıkları ölümlerinin

de yaklaşık %25'inden sorumludur. Erişkinlerde sigara tüketiminin %15 azaltılması kanser gelişimini %8-16 azaltır (27,28). Bu nedenle, sigara bırakma çalışmaları birinci basamak sağlık birimlerinin vazgeçilemez ve ertelenemez görevi olmak durumundadır. Ancak birinci basamakta başarı sağlanamayan olgular ikinci basamağa gönderilmelidir.

Türkiye'nin altı bin üzerindeki sağlık ocağı, bırakma girişiminin ilk uygulanacağı birim olmalıdır. Basit bir hesaplama, yılda 25 bin kişinin başvurduğu bir sağlık ocağında, 5 bin kişi sigara içiyor olsa ve yalnızca kısa girişim yapılarak hastanın sigarayı bırakması önerilse, bu kısa çalışma ile %2-3 bırakma sağlanır ve 100-150 kişi sigarayı bırakmış olur. Bu veri altı bin sağlık ocağı düzeyinde düşünüldüğünde, sonucun ne denli çarpıcı olduğu açıktır (16).

Her hastaya her karşılaşmada kısa girişim uygulanması için tıp eğitimi, genel pratisyenlik meslek eğitimi ve sürekli tıp eğitimi programlarında gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Sürekli tıp eğitimi kapsamında elektronik ortamdan da yararlanılabilir. Ayrıca, Türk Tabipleri Birliği tarafından kredilendirilen ve belgelendirilen sigara bırakma ile ilgili etkinlikler özlük haklarına yansıtılmalıdır.

Etkinliği kanıtlanmış farmakoterapiye pratisyen hekimin ve hastanın erişimi sağlanmalı, bu amaçla söz konusu ilaçlar sosyal güvenlik kapsamına alınmalıdır. Sigara bırakma uygulama kılavuzu güncel ilkelere uygun yöntemlerle hazırlanmalı, basılmalı ve yaygın dağıtılmalıdır. Pratisyen hekimlerin günlük uygulamalarında yol gösterecek akış şemaları hazırlanmalıdır. Tüm çalışmalar kayıt altına alınmalı, izleme ve değerlendirme ile belgelenmeli ve kanıtlar ortaya konarak yayımlanmalıdır.

Belirtilen kanıtların ışığında, pratisyen hekimlerin sigara içenlere yönelik kısa süreli danışmanlıkla başlayan bir dizi görevi ve sorumluluğu vardır. Kısa süreli danışmanlık sonrası özellikle bırakma motivasyonu olanların izleme alınmasıyla bırakma süreci başlatılmalıdır. Tütün öyküsü ve bırakma süreci birinci basamak biriminin kapsamındaki tüm hastalar için kayıt altına alınmalıdır. Sağlık Bakanlığı bu amaçla bir kayıt sistemi geliştirmelidir. Hizmet kapsamındaki tüm sağlık ekibi standart programlarla tütün duyarlılığı amacıyla eğitilmelidir.

Pratisyen hekimlerin sigara bırakma sürecinde bireysel heves ve çabaların ötesinde, yaygın biçimde işlevsel olabilmeleri için, günlük çalışmalara ışık tutacak bir uygulama kılavuzuna gereksinim vardır. Böyle bir ulusal sigara bırakma kılavuzunun geniş bir uzmanlar ekibince hazırlanarak yayımlanması ve yaygın olarak pratisyen hekimlere ulaştırılması önem ve öncelik taşımaktadır. Pratisyen hekimlerin tüm eğitim süreçlerinde tütün alışkanlığı ve sigara bırakma tekniklerinin yeterli ölçüde yer alması için çaba gösterilmeli, bu amaçla tıp eğitimi, uzmanlık eğitimi ve sürekli eğitim programlarında gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Meslek örgütümüz Türk Tabipleri Birliği ve uzmanlık dernekleri bu konudaki çalışmalarını örgütleyebilir, yol gösterici olabilirler.



## KAYNAKLAR

1. Fiore MC. Tobacco Use and Dependence: An Updated Review of Treatments. [www.medscape.com/viewarticle/583425](http://www.medscape.com/viewarticle/583425). Release date:Dec 8 2008.
2. Why is reducing use of tobacco a priority? UICC Tobacco Control Factsheets, 2003.
3. Bilir N (Ed). Yeni ve Güncel mpower kuvvet. DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, 2008 Mpower paketi. WHO Europe; Aralık 2008.
4. Zwar NA, Richmond RL. Role of the general practitioner in smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25:21-6.
5. Peto R. The hazards of smoking and the benefits of stopping. Oral presentation, 11th World Conference on Tobacco or Health, Chicago, 2000.
6. Twigg L, Moon G, Szatkowski L, Iggulden P. Smoking cessation in England: Intentionality, anticipated ease of quitting and advice provision. *Soc Sci Med* 2009 Jan 5.
7. Curry SJ, Keller PA, Orleans CT, Fiore MC. The role of health care systems in increased tobacco cessation. *Annu Rev Public Health* 2008; 29:411-28.
8. World Health Report. WHO; 2008.
9. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4.
10. Fiore M, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guidelines. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 2000.
11. Litt J. How to provide effective smoking cessation advice in less than a minute without offending the patient. *Aust Fam Physician* 2002; 31:1087-94.
12. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax* 2000; 55:987-99.
13. Aşut Ö. Tütün kontrolünde hekimler ağı toplantısı: Sigara içmek hastalıktır (Prag, 23-24 Eylül 2005). *Tıp Dünyası*. 1 Kasım 2005.
14. WHO European strategy for smoking cessation policy. WHO European tobacco control policy series No.1. Copenhagen: WHO; 2004.
15. Ulusal Tütün Kontrolü Programı ve Eylem Planı 2008-2012. [www.saglik.gov.tr/TR](http://www.saglik.gov.tr/TR) Erişim tarihi: 11 Şubat 2009.
16. Bilir N, Aslan D. Sigarasız sağlık ocağı. *STED* 2007; 16(2):IV-V.
17. Raw M, McNeill A, West, R. Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. *BMJ* 1999; 318: 182-25. Downloaded from [bmj.com](http://bmj.com) on 4 Jan 2009.
18. Richmond RL, DeBoso DS, Larcos D, et al. Worldwide survey of education on tobacco in medical schools. *Tob Control* 1998; 247-52.
19. Simpson D. Doctors and tobacco. Hampshire: Tobacco Control Resource Center; 2000. p.17.
20. Zwar N, Richmond R, Borland R, et al. Smoking cessation guidelines for Australian general practice. *Aust Fam Physician* 2005; 34:461-6.
21. Smoking cessation guidelines for Scotland 2004 update. Health Scotland and ASH Scotland; 2004.
22. Haw S. Guidelines and Tools for Smoking Cessation. In *Doctors and Tobacco: the Masterclass*. (Drawn from expert seminar, European Medical Associations: Building Capacity for Tobacco Control. Edinburgh, October 2004.)
23. [www.surgeongeneral.gov/tobacco](http://www.surgeongeneral.gov/tobacco)

24. European partnership to reduce tobacco dependence: WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Copenhagen: WHO; June 2001.
25. Uzaslan EK, Örsel O, Demir T. Türkiye Sigara Bırakma Poliklinikleri Deneyimi. www.toraks.org.tr. Erişim:29 Ocak 2009.
26. Raw M, McNeill A, Coleman T. Lessons from the English smoking cessation treatment services. *Addiction* 2005; 100 (Suppl 2):84-91.
27. Aşut Ö. TTB Genel Pratisyenlik Enstitüsü eğitim materyali, 2008.
28. Aşut Ö. Hekim ve Sigara. Ankara: Türk Tabipleri Birliği;1993. s. 5.

# SİGARA BIRAKMA POLİKLİNİĞİNİN YAPILANMASI

Tunçalp DEMİR

Günümüzde sigaranın en önemli sağlık sorunu olduğu ve insan yaşamını kısaltan yani ölüme yol açan 40'tan fazla hastalığa yol açtığı bilinmektedir (1). Ayrıca sigara içmenin kendisi de başlı başına bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

Sigarayla mücadelenin bir ayağını toplumu bilinçlendirmek ve özellikle gençlerin sigaraya başlamalarını önlemek oluştururken diğer ayağını ise sigara içenlere bu alışkanlıklarını bırakırmak oluşturmaktadır. Sigaranın bırakılması birçok hastalık için mortalite ve morbiditeyi azaltmasının yanında özellikle sigaraya başlama potansiyeli yüksek olan gençler için de çevredeki model sayısını azaltmaktadır. Toplumda sigaranın kötü bir şey olduğu ve bırakılması gerektiği mesajını vermektedir. Ayrıca sigara bırakma poliklinikleri sigara mücadelesinin de simgeleri olmaktadır.

Sigara bırakma poliklinikleri sigara bağımlılığının tedavisi için en kolay ve etkili yol olarak gösterilmektedir. Ayrıca sigara bırakma işleminin özelleşmiş sigara bırakma polikliniklerinde, hastanın yakından izlenerek, iyi motive edilerek ve psikiyatrik destek ile yapılması başarı olasılığını artırmaktadır. İngiliz konsensusunda da davranış tedavisi ile birlikte farmakolojik tedavinin uygulanacağı özelleşmiş sigara polikliniklerinin mümkün olan her yerde kurulması gerektiği belirtilmiştir (3). Ayrıca sigara bırakmak isteyenlerin öncelikle özelleşmiş sigara bırakma polikliniklerine başvurmalarının daha etkili olduğu bilinmektedir.

Yalnız bu verilerden yola çıkarak sigara bırak(tır)manın yalnızca özelleşmiş sigara bırakma polikliniklerinde yapılacağı sonucu çıkarılmamalıdır. Dünyada yaklaşık 1.3 milyar, ülkemizde ise 17 milyon sigara içicisinin bulunduğu gerçeğini göz önüne aldığımızda bu kişilerin %10'una bile yardım sağlayabilecek poliklinik sayılarına ulaşmanın mümkün olmayacağı ortaya çıkar. Sigara bırakma konusu

ancak başta pratisyen hekimler olmak üzere tüm hekimlerin ilgilendiği bir konu olduğunda başarı istediğimiz noktaya ulaşacaktır. Sigara bırakma polikliniklerinin ise bu savaştaki yeri çok daha stratejiktir. Bu tür polikliniklerin sigara bırakmaya yardımcı oldukları hasta sayısından çok kamuoyuna verdikleri mesaj ve bilimsel yol göstericilik işlevleri önem taşır. Birçok kişi için sadece sigara bırakma polikliniğinin adını bile görmek sigarayı bırakma düşüncesinin oluşmasına yol açabilmektedir. Yine hekimler için de böyle bir referans kliniğinin olması hem bilimsel destek isteme, hem de hasta yönlendirme açısından önem taşımakta ve sigara bırakma konusuyla ilgilenmeleri için motivasyon sağlamaktadır. Yine sigara bırakma poliklinikleri yeni tedavilerin geliştirilip deneneceği merkezlerdir (4).

Sonuçta sigara bırakma poliklinikleri sigara mücadelesinin 'olmazsa olmaz'ı olmamakla beraber en önemli araçlarından biridir.

Bir sigara polikliniğinin kurulabilmesi için çok büyük kaynağa gerek yoktur ("low resource-low budget"), ancak ülkemiz koşullarını da göze alarak derme çatma bir polikliniğin açılmasının da bir anlamı olmayacağı ortadadır (4). Birçok konuda olduğu gibi bir işi yarım yapmaktansa hiç yapmamak daha iyidir. Doğru düzgün işlemeyen, ciddiyetten uzak ve hastaya güven vermeyen bir poliklinik sonuçta hastanın sigara bırakmadan soğumasına ve bu konudaki motivasyonunu yitirmesine yol açar.

### **SİGARA BIRAKMA POLİKLİNİĞİ ÇALIŞANLARI**

Bir sigara polikliniğinin kurulabilmesi için gereken en önemli unsur yetişmiş insan gücüdür. Sigara polikliniğinde çalışılacak kişilerin gerçekten bu işe gönül vermiş, sigara mücadelesine inanmış ve sigara içmeyen kişiler olmasına dikkat edilmelidir.

Bir sigara bırakma polikliniğinde çekirdek kadro olarak bir hekim, bir psikolog ve bir yardımcı sağlık personeli bulunması uygun olur. Çalışacak hekimin herhangi bir uzmanlık alanından olma zorunluluğu yoktur. Sigara bırakma konusunda yayınlanan konsensüslerde da bunu her hekimin yürütebileceği belirtilmektedir. Sigara bırakma polikliniğini bir pratisyen hekim de rahatlıkla sürdürebilir. Tek zorunluluk bu işe istekli olunmasıdır. Zorla yapılacak bir sigara bırakma polikliniğinden yarar sağlanamayacağı bilinmelidir. Ancak ülkemizdeki uygulamalara baktığımızda sigara polikliniklerinde sıklıkla Göğüs Hastalıkları uzmanlarının çalıştığı görülmektedir. Ayrıca Halk Sağlığı uzmanları ve pratisyen hekimlerin çalıştığı sigara bırakma poliklinikleri de mevcuttur.

Yardımcı sağlık personeli olarak da hemşire, fizyoterapist vb çalışabilir. Bu kişilerin asıl görevi randevuları ayarlamak, hastaların ilk başvuruda bilgilendirilmesini sağlamak ve daha sonraları telefon görüşmelerini yürütmek olmalıdır. Sigara polikliniğine başvuran hastaların her an caymaya hazır durumda oldukları ve bunun için kendilerine bahane aradıkları unutulmamalıdır. Bu nedenle poliklinikte ilk karşılaşacakları kişinin davranışı büyük önem taşımaktadır. İlk randevu alı-

mı sırasında hastalara yeterli zaman ayrılması, güler yüz gösterilmesi ve kafalarındaki sorulara tatminkar yanıtların verilmesi hastaların polikliniğe olan güvenini artıracaktır.

Ancak sosyal güvenlik kurumları tarafından sigara bırakma tedavilerinin karşılanmaması ve son yıllarda yeni sosyal güvenlik yasası ile birlikte uygulamaya girilen performans sistemi birçok kurumda pratik olarak sigara bırakma polikliniği uygulamasını olanaksız hale getirmektedir. Hastane yöneticileri ve hekimler için sigara bırakma uygulamaları çok fazla zaman alan ve getirisi olmayan bir iş olarak görülmektedir.

Şu anda dünyada sigara bırakma tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların temel mantığı yoksunluk belirtilerinin ortadan kaldırılmasına dayanmaktadır. En çok kullanılan farmakolojik ajanlardan nikotin; doğrudan yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırarak ve merkezi sinir sistemi üzerinden olumlu etkileri ile, bupropion ise dopaminin sinaptik geri alımını inhibe ederek yoksunluk semptomlarını ortadan kaldırarak etki ederler. En son kullanıma giren vareniklin de yine nikotin gibi reseptör düzeyinde etki ederek yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırarak sigara bırakmaya yardımcı olur.

Ancak sigara bağımlılığının psikolojik yönünün de unutulmaması gerekir. Bu nedenle, sigara bırakma işleminin özelleşmiş sigara bırakma polikliniklerinde, hastanın yakından izlenerek, iyi motive edilerek ve psikiyatrik destek ile yapılması başarı olasılığını artırmaktadır. Sigara polikliniklerinde bir psikoloğun bulunması büyük yarar sağlayabilecektir.

### **SİGARA BIRAKMA POLİKLİNİĞİ FİZİKSEL KOŞULLARI**

**Mekan** Ülkemiz koşullarında normal polikliniklerin çalışma koşulları oldukça ağırdır. Hastalar uzun süre kapıda beklemekte, doktorlar da hasta yükü altında ezilmektedirler. Sigara polikliniklerine gelen kişilerin ise zaten bir ayakları geri geri gitmekte ve kaçmak için bahane aramaktadırlar. Bu nedenle sigara polikliniklerinin mümkünse diğer polikliniklerden ayrılmış özel ve ferah alanlarda olmasında yarar vardır. Hastaların bekleyecekleri bir salonun olması ve burada afiş, TV-video gibi görsel yayınlarla sigara konusunda eğitim yapılması önemlidir. Bu eğitimde sigaranın zararlarının anlatılması, sigaraya bağlı bir hastalığı olan ve daha önce sigarayı bırakmış kişilerin konuşturulması büyük yarar sağlayabilir.

**Teknik olanaklar** Gerçekte bir sigara polikliniğinde bulunması zorunlu olan hiçbir alet yoktur. Ancak özellikle karbon monoksit (CO) ölçüm cihazının bulunması çok yararlı olabilir. CO ölçümü hem bilimsel anlamda hastaların sigarayı bırakıp bırakmadıklarını gösterir hem de hastalar üzerinde psikolojik baskı oluşturur. CO ölçümü maliyeti ucuz, fazla zaman almayan (2-3 dakika) ve kolay uygulanabilir bir testtir. CO ölçümünde 6 ppm ve üzeri bir değer kişinin sigara içtiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (5).

Sigara için kişilerde birçok hastalık için artmış risk nedeniyle, olanakların bulunduğu yerlerde her başvuran hastaya, özellikle de orta-ileri yaş hastalara PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, elektrokardiyografi, kan gazı analizi, tam kan sayımı ve basit biyokimya analizlerinin yapılması uygun olacaktır. Böylece hem sigaraya bağlı gelişen bazı hastalıkların erken evrede yakalanması olan mümkün olur, hem de hastaların durumunun ciddiyeti ve sigaranın zararları konusundaki düşünceleri pekiştirilmiş olur. Ancak bu testlerin yapılamaması sigara bırakma polikliniğinin yapılamayacağı anlamına gelmemelidir.

Hasta kayıtlarının tutulması için bir bilgisayar ve hastalarla iletişimin sağlanabilmesi için de bir telefon hattının bulunması uygun olacaktır (4).

### **SİGARA BIRAKMA POLİKLİNİĞİ ÇALIŞMA YÖNTEMİ**

Sigara bırakma poliklinikleri için en uygun çalışma şekli randevulu çalışmadır. Randevulu çalışmanın getirdiği birçok avantaj vardır. Birincisi hasta yığılmasını önler ve polikliniğin daha düzenli çalışmasını sağlar. Hastalar üzerinde işin ciddiyetini gösterir. Ayrıca ülkemizde çok sık yaşanan; 'geçerken gördüm burada ne yapıyorsunuz? Hadi bana da bıraktırın!' diyen, gerçek anlamda bırakmaya niyeti olmayan kişilere boşuna zaman ayrılmasını önler. Bu gibi kişilere yardımcı sağlık personeli tarafından gerekli bilgi ve dökümanın verilmesi, içlerinden bırakabilecek durumda olanları kazanmamızı sağlar. Polikliniğe başvuran kişiler randevu gününü beklerken kararlılıklarını test etmekte ve gerçekten kararlı olanlar randevu gününde gelmektedir. Ancak randevu süresinin çok uzun da olmaması gerekir. Uzun süreli randevular kişilerin motivasyonunu kırmakta ve vazgeçmelerine yol açmaktadır. Bu konuda ideal bir süre olmamakla birlikte, pratikte bir hafta - 10 günlük süreler daha uygun olmaktadır. İlk muayenesi yapılan hastalara ise uygulanacak programa uygun şekilde düzenli aralarla yeni randevuları verilmesi, ayrıca bu olgulara bir sorun yaşadıkları ya da hekimi görmek istediklerinde en kısa sürede randevu verilmelidir.

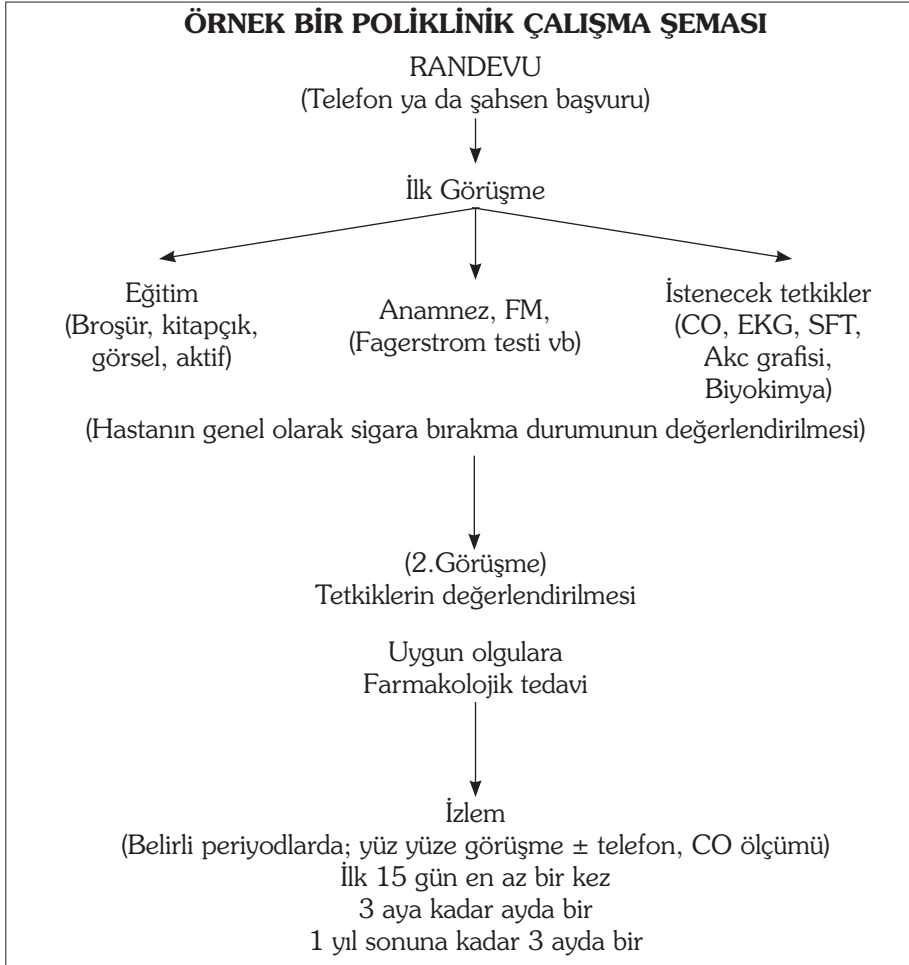
### **İzlem**

Sigarayı bırakmak isteyen tüm sigara içicilere yoğun bir tedavi programı uygulanmalıdır. Program 4 veya daha fazla seanstan oluşmalıdır. Hastalarla yüzyüze yapılan en az 4 görüşmenin bırakma başarısını artırdığı kanıtlanmıştır (4). Görüşme süreleri 10 dakikadan az olmamalıdır. Hastaya ayrılan süre uzadıkça başarı oranları da artar (6). Hastalar bırakma gününden sonraki ilk 15 gün içinde en az bir kez görülmelidir. Yapılan çalışmalarda ilk 15 günde hastaların sigara içme durumlarının 1. yıl sonundaki sigara bırakma oranlarını etkilediği gösterilmiştir (7-9). Bu nedenle bu sürede hastanın iyi motive edilip, yakından izlenmesi çok önemlidir. İzleyen 3 ay, ayda bir kez ve daha sonra 3 ayda bir görüşmelerle 1 yıllık izlem tamamlanmalıdır. 1 yıldan sonraki takipler konusunda kesin bir görüş yoktur. Bu izlem periyodları hiçbir zaman mutlaklaştırılmamalı, hastanın gereksinimine göre yeniden ayarlanabilecek esneklik gösterilmelidir. Ayrıca hastanın katılımının artırılması için sosyal durumu ve iş durumuna göre randevu periyodları ayarlanmalıdır. Kısacası olabildiğince hastaya özel program yapılmalıdır.

Sigara bırakmada nüksler olabileceğinden sigara bırakma süreci, diyabet ya da kalp yetersizliği gibi bir kronik hastalık modeli şeklinde ele alınmalıdır (10). Sigaraya tekrar başlayan hastalara durumlarına uygun yeni tedavi ya da yaklaşımlar uygulanmalı, sigaraya başlama nedenleri incelenip bunların ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır.

### Telefon görüşmeleri

Hastaların belirli aralıklarla telefonla aranması da başarı oranlarını artırmaktadır. Ayrıca hastaların istedikleri anda polikliniğe ya da hekime telefonla ulaşabilmeleri de en azından hastaların güvenini sağlamaktadır. Son yıllarda kullanımın yaygınlaşması ile birlikte cep telefonları da sigara bırakmada kullanılmaya başlanmıştır (11).



Sonuç olarak sigara bırakma poliklinikleri sigara mücadelesinin önemli bir aracıdır. Bir poliklinik yapılanmasında en önemli ögeler yetişmiş ve iyi motive olmuş insan gücüdür. Ayrıca işin ciddiye alınıp sürekliliğinin sağlanması, fiziki ve teknik koşulların yeterli olması başarıyı artıracak etkenlerdir. Ama unutulmaması gereken bir konu da sigara bırakmanın her hekimin ilgi alanına girmesi gerektiğidir.

### **KAYNAKLAR**

1. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:90-9.
2. World Health Organisation. *International Classification of Diseases*. 10th ed. Vol1. F-17 mental and behavioural disorders due to use of tobacco. Geneva, World Health Organisation, 1992.
3. West R, Mc Neill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55:987-99.
4. Nardini S. The smoking cessation clinic. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55:495-501.
5. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest* 2000; 117:758-63.
6. Fiore MC; Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco use ad dependence: 2008 update. *Clinical practice guideline*. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008.
7. Kenford LS, Fiore MC, Jorenby DE, et al. Predicting Smoking Cessation. Who Will Quit With and Without the Nicotine Patch. *JAMA* 1994; 271:589-94.
8. Gourley SG, Forbes A, Marriner T, et al. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994; 309:842-6.
9. Demir T, Tutluoğlu B, Koç N, Bilgin N. Sigara bırakma polikliniğimizin bir yıllık izlem sonuçları. *Tuberk Toraks* 2004; 52:63-8.
10. Burke MV, Ebert AJ, Hays JT. Treatment of tobacco dependence. *Mayo Clin Proc* 2004; 83:479-84.
11. Rodgers A, Corbett T, Bramley D, et al. Do u smoke after txt? Results of a randomised trial of smoking cessation using mobile phone text messaging. *Tob Control* 2005; 14:255-61.



# SİGARA BIRAKMA SÜRECİ VE BU SÜREÇTEKİ OLGULARIN TANIMI

Pınar PAZARLI

Ülkemizdeki sigara içme prevalansının halen oldukça yüksek olmasının nedenlerinden biri de bırakma oranlarının düşük olmasıdır. Bu konuda verilecek etkin hizmetin ve toplum bilincinin artması, farmakoterapi ve destek süreçlerinin devreye girmesiyle ülkemizde bırakma oranlarının önemli ölçüde değişmesi beklenmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki; yeni bağımlıların oluşmasını önlemeye yönelik çalışmalar, tütün kontrolünün esasını oluşturur. Bunun nedeni de nikotin bağımlılığı geliştikten sonra bu bağımlılıktan kurtulma sürecinin ciddi bir davranış değişikliğini gerektirmesi ve sonucun “her zaman” yüz güldürücü olmamasıdır.

Sigara içen olguların tanımına ve bırakma sürecine geçmeden önce sorunun ciddiyetini vurgulamak ve yaklaşımı belirlerken nelere dikkat etmemizi hatırlatmak açısından bağımlılığın nasıl ortaya çıktığını kısaca hatırlatmakta fayda var. Sigara kullanımı, yeni başlama dönemi dışında her gün tekrarlanan bir madde kullanımıdır. Güçlü bir psikoaktif madde (nikotin) nedeniyle gelişen ve içen bireyin içme isteğini genellikle engelleyemediği bu düzenli kullanım özelliği, kompulsif kullanım olarak isimlendirilir. Kompulsif sigara kullanımının temelinde edimsel ve klasik şartlanma ile ilgili süreçlerin yattığı bildirilmektedir (1-3). Edimsel şartlanma, “ödül getiren davranışın tekrarlanma sıklığının artması” ile ilgili bir süreçtir. Sigara içildiğinde, mezolimbik sistem üzerinden etkili olan nikotin, ödül gibi gelen davranış değişikliklerine neden olur; bunun sonucunda birey, içme davranışını daha sık tekrarlamaya başlar. Ödül getiren davranışa belirli bir süre eşlik eden uyarılar ve çeşitli durumlar da zamanla ödül habercisi uyarılar gibi işlev görür; bu uyarıların algılanmasını takiben ödül beklentisi ile sigara kullanma davranışı sıklaşır. Klasik şartlanmada ise sigara içimi doğal uyarı; nikotine bağlı et-

kiler ise doğal tepkilerdir. Doğal uyarana eşlik eden diğer uyarılar (çay, alkol, kahve, stres, masa üzerinde paket gorme... vb), sigara içiminden bağımsız olarak tek başına oldukları durumlarda da doğal uyarının kendisini hatırlatır. Edimsel ve klasik şartlanma süreçleri, içme dürtüsünü sürekli taze kılar (4). Sigaranın zararlı etkilerini çok iyi bilen içicilerin dahi bırakmakta zorlanmalarının belki de en önemli etkeni, yukarıda bahsettiğimiz bu bilinç dışı yaşanan süreçtir. Sigara bırakma sürecinin içmemek yönünde kalıcı değişiklik ile sonuçlanması ancak bu şartlanmaların zaman içinde sönmesi sağlanarak mümkün olabilir.

Sigara içmek, farklı davranışsal komponentlerden oluşan kompleks bir süreçtir. Sigara bırakmaya yönelik geliştirilen teoriler, sigara içmenin bu farklı davranışsal komponentlerini göz önüne alan yaklaşım ve modelleri esas alır (4). Günümüzde sağlığı iyileştirmeye yönelik birçok davranış değişikliği için geçerli olduğu gösterilen, ilk kez 1982 yılında Prochaska ve DiClemente tarafından tanımlanan "Transtheoretical Model"; sigara bırakma sürecinde 5 aşamalı bir değişim sürecini tarifler (5-7). Bu modele göre, sigara içen bireyler, sigara bırakma öncesi, sırası ve sonrasında davranışsal yönden farklı 5 evre içinde geçiş yaparlar;

- 1) Bırakmanın düşünülmeyeceği evre (pre-contemplation)
- 2) Bırakmanın düşünüldüğü evre (contemplation)
- 3) Bırakmaya hazırlanma evresi (preparation)
- 4) Deneme evresi (action)
- 5) Sürdürme evresi (maintenance)

Model, sigara bırakma yardımı verecek olan kişiye, bırakacak kişinin gereksinimini karşılayacak uygun müdahaleleri yapabilmesi için avantaj sağlar çünkü farklı evrelerdeki bireylerin özellikleri ve ihtiyaçları birbirinden çok farklıdır. Ayrıca evreler arası geçişi değerlendirmek, bireyin sigara içme davranışını değiştirmek açısından niyetini ölçmenin de bir yolu olabilir (8).

## **MODELİN 5 EVRESİ VE BU EVRELERDEKİ BİREYLERİN ÖZELLİKLERİ**

### **Bırakmanın düşünülmeyeceği evre (pre-contemplation)**

İçici, gelecekte herhangi bir sürede sigara ile ilgili bir davranış değişikliği düşüncesinde değildir; bu süre için kastedilen zaman dilimi "en az 6 ay"dır. Sigara alışkanlığının sonuçları hakkında yeterli bilgisi yoktur ve çoğunlukla davranışını değiştirmeye yardım edecek bilgiyi almaktan kaçınır ya da direnç gösterir. İçiciliğin yarattığı hastalık risklerini göz ardı etme, bunun yerine nikotinden edindiği faydaları düşünme eğilimindedir. Sigarayı hayatının merkezine yerleştirmiş ya da hayatının ayrılmaz bir parçası olarak görüyor olabilir. Bu evredeki içicilerin bazılarının daha önce çeşitli bırakma denemeleri sözkonusu olabilir. Önceki başarısız deneme sonuçlarını, bırakma konusunda yetersizlik ya da iradesizlik olarak yorumlar. Başarabileceğine inanmaz, bırakma konusunda isteği ve kendine güveni yoktur.

**Bırakmanın düşünüldüğü evre (contemplation)**

İçici, yakın gelecekte (en geç 6 ay içinde) sigarayı bırakmayı ciddi şekilde düşünmektedir. Bu dönemde sigara ile ilgili olumlu ve olumsuz düşünceleri neredeyse eşittir. Yapacağı değişikliğin yararlarının bilincindedir. Fakat hemen bırakmayı istemez, bırakmak için bir gün belirleme eğilimi yoktur ve bırakmayı erteleyen engeller hep ön plandadır. İçici, düşünme evresinde “sıkışık kalmış”tır. Eyleme geçmek için güçlü bir motivasyona ya da tetikleyici bir faktöre ihtiyaç duyar.

**Bırakmaya hazırlanma evresi (preparation)**

İçici, gelecek 1 ay içinde bırakmayı planlamıştır. Sigara ile ilgili olumsuz düşünceleri ağır basar, risklerin çok iyi bilincindedir. Bırakmaya yönelik küçük fakat anlamlı adımlar atmıştır, eyleme geçmek için bir planı vardır.

**Deneme evresi (action)**

Birey, sigarayı bırakma adımını atmıştır. Farmakolojik tedavi kullanarak, davranışsal ve bilişsel yöntemlerle, hatta bazen bilimsel olmayan başka yöntemlerle ya da bu yöntemlerden hiçbirini veya birkaçını uygulayarak bırakmış olabilir. Ancak henüz bırakma süresi 6 aya ulaşmamıştır.

**Sürdürme evresi (maintenance)**

Bu evredeki birey, 6 aydan daha uzun bir süredir sigara içmemektedir. Bırakmayı başarmış, artık nüksten kaçınmaya çalışmaktadır. Kendine güveni artmıştır. Sağlıklı yaşam biçimini benimser ve kalıcı değişiklik için bu durumu sürdürmeye çalışır.

**EVRELERE GÖRE YAKLAŞIM**

Yaklaşımın etkinliği; olgunun doğru tanımlanmasına ve bir sonraki evreye geçişi sağlayacak doğru stratejilerin uygulanmasına bağlıdır. Herbir evredeki içici için gerçekçi hedefler belirleme stratejisinin, tüm içicileri hemen bırakma denemesi için zorlamaktan daha etkin sonuçlar doğurduğu bilinmektedir. İçicinin yalnızca bir sonraki evreye geçişine yol açan açık ve net müdahaleler, içicilerin sigarasız kalma oranını %75 artırırken, bulunduğu evreden iki evre ilerlemesine yardımcı olmak için sigarasız kalma oranını %300 artırır (9).

Amerika’da içicilerin yaklaşık %40’ının sigara bırakma sürecinin ilk evresinde yani bırakmanın düşünülmeyen evrede olduğu; %40’ının düşünme evresinde olduğu; yalnızca %20’sinin gelecek 1 ay içinde bırakmayı planladığı bildirilmektedir (10). Öte yandan sigara bırakma ile ilgili hizmetlerin ve araştırmaların çoğu, bırakmaya hazırlanma evresinde olan içicilere yöneliktir. Bu sürecin ilk iki evresinde olan ve içicilerin büyük bölümünü oluşturan bir grup, belki de çok daha ölümcül bir nikotin bağımlılıkları olduğu halde bu hizmetin dışında kalmaktadır. İçicinin kendi isteğiyle başvurduğu sigara bırakma poliklinikleri içicilerin ancak %1’i ile karşılaşılabılır (10). Sigara bırakma konusunda yaygın halk sağlığı kam-

Relevance (İlişki)	Bireye özel durumu ele al
Risks (Riskler)	Sigara içmenin sonuçlarını vurgula
Rewards (Ödüller)	Sigara içmemenin sonuçlarını vurgula
Roadblocks (Engeller)	Sigarayı bırakmayı engelleyen sorunları belirle
Repetition (Tekrar)	Bireyin her başvurusunda motivasyonu tekrarla

**Şekil 1.** Bırakmayı düşünmeyen bireylerde uygulanabilecek “5R” basamak yöntemi

panyaları olmayan ülkelerde bu oran çok daha düşük olabilir. Şayet sigara bırakma programlarının amacı, bağımlı popülasyona hizmet ise; bu hizmetlerin tüm evrelerdeki içicilerin ihtiyaçları ile örtüşmesine gereksinim vardır. Bu sebeple her yıl içicilerin yaklaşık %70’i ile karşılaşan birinci basamak hekimleri, nikotin bağımlılığı ile mücadelede kilit rol oynarlar (11). Sigara bırakma polikliniklerine belki de hiç gitmeyecek olan “bırakmayı düşünmeyen” içicileri “düşünme evresi”ne taşımak, “düşünme evre” sinde sıkışıp kalmış içicileri “harekete geçirmek”, bu mücadelenin belki de en önemli kısmını oluşturur.

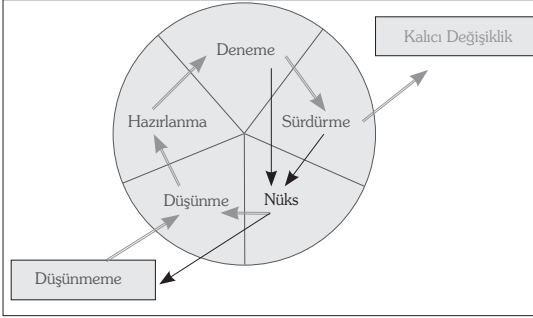
Daha önce de belirtildiği üzere; farklı evrelerdeki bireylerin ihtiyaçları birbirinden çok farklıdır. Bırakmayı düşünmeyen bir içiciye, nikotin yerine koyma tedavisi reçete etmek, elbette ki etkin bir yaklaşım olamaz. Bu evrede, bireyin sigara içme davranışına özel durumlar hakkında bilinç düzeyini artırmaya yönelik yaklaşımlar yardımcı olabilir (4). Bırakmayı düşünmeyen bireylerde uygulanabilecek öneriler, “5R” basamak yöntemiyle açıklanmaktadır (Şekil 1). Kitabın bir sonraki bölümünde bu konu ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Elbette ki; bırakmanın düşünüldüğü evrede olan bir içici için hekimin vereceği destek süreci daha avantajlı başlar; ancak bu bireylerin bırakmaya hazırlanma ve deneme aşamasına gelmelerine yardımcı olmak, deneme sürecinde yaşayacağı zorluklarla mücadelesini kolaylaştıracak yardımı sağlamak yine ilgi ve emek gerektirir. Bu evredeki içiciler, eyleme geçmek için küçük bir adım atmaya teşvik edilmelidir. Motivasyonunu artırıcı görüşmeler yararlı olabilir. Bu amaçla önerilen stratejiler “5A” basamak yöntemi ile açıklanmaktadır (Şekil 2).

Bırakmaya hazırlanma evresindeki bir içici için ilk adım “bırakma günü”nün tespitidir. Bırakma gününün büyük stresler, büyük değişiklikler öncesine denk gelmesi tavsiye edilmez ancak bahanelerle sigara bırakma gününün sürekli ertelenmesi de arzu edilen bir durum değildir (12). İçicinin bırakma gününe dek edineceği ve bağımlılıkla mücadelesini kolaylaştıracak her türlü donanım (nefes ve gevşeme egzersizlerinin öğretilmesi, bilgilendirme seminerleri vs.) deneme evresindeki başarısını artıracaktır. İçicinin sigara kullanma şekli ve içmesini tetikleyen fak-

Ask (Sor)	Bireyin sigara içme durumunu öğren, kaydet
Advice (Öner)	Bırakma önerisinde bulun
Assess (Değerlendir)	İstek ve kararlılığı sorgula, bağımlılık düzeyini değerlendir
Asist (Yardım et)	Bırakma planı ve tedavisi için yardımcı ol
Arrange (İzle)	Bırakma sonrası kontrollerini düzenle

**Şekil 2.** Bırakmanın düşünüldüğü evrede olan bir içici için “5A” basamak yöntemi



**Şekil 3.** Sigara bırakma sürecinde davranış değişikliği evreleri ve nüks

törler hakkında farkındalığını artırmak, deneme döneminde yaşayacağı “ani içme isteği” ile kişisel başetme yöntemleri geliştirmesini sağlayabilir. Bu evrede, davranışsal-bilişsel yaklaşımlardan oluşan destek tedavinin yanı sıra, bırakma gününe dek içicilik durumuyla eş zamanlı kullanılan bazı farmakolojik ajanlar (bupropion, vareniklin) da başlanabilir.

Deneme evresi, nükslerin en sık yaşandığı evredir. Nüks %50 oranında ilk 2-3 hafta içinde olur. Sonraki 2-3 ay içinde bu oran gittikçe azalır. Bu nedenle başlangıç desteği çok önemlidir (4). Nüksü önlemeye yönelik motivasyon ve pozitif davranışı ödüllendirmeye yönelik yaklaşımlar çok etkilidir. Klinisyenle sık görüşme sağlanması, bu evrenin sürekliliği için önemlidir.

Ancak konunun başında da sözedildiği üzere; bağımlılıktan kurtulma süreci “her zaman” kalıcı değişiklik ile sonuçlanmayabilir. Bırakmayı deneme ve sürdürme evresine ulaşmış olan eski içicilerin daha geri evrelere dönmesi sık rastlanan bir durumdur. Sigarayı bırakma sürecini yaşayan bireylerde evreler arası geçiş ve nüks durumu, doğrusal değil “dairesel döngü” şeklindedir (Şekil 3). Yeniden başlayanların %15’i bırakmaktan vazgeçerken (bırakmayı düşünmeme evresine geçiş), diğer %85’i yeniden bırakmayı düşünme ve bırakmaya hazırlık evrelerine dönüş yapmaktadır (4). Nüks durumunda arzu edilen davranış şekli, içicilerin bu dairesele döngü içinde kalması ve bırakmayı tekrar denemesidir. Bu bireyler için döngü ve değişim süreci devam edecektir. Kalıcı değişiklik açısından en başarılı bireyler genellikle, “nüksü ve dairesele döngü içindeki evreler arası geçiş” önceden ortalama 3-4 kez yaşamış olanlardır. Bu bilgi, nüks yaşayan içicilerin tekrar

denemeleri gerektiği konusunda, hem içiciler hem de bırakmaya yardımcı olanlar için güçlü bir motivasyon sağlayabilir.

### **KAYNAKLAR**

1. Houezec JL, Benowitz NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. Clin Chest Med 1991; 12:681-99.
2. Cohen C, Pickworth WB, Henningfield JE. Cigarette smoking and addiction. Clin Chest Med 1991; 12:701-10.
3. Haire-Joshu D, Morgan G, Fisher EB. Determinants of cigarette smoking. Clin Chest Med 1991; 12:711-26.
4. Aytemur ZA. Sigara Bırakma Süreci. Türk Toraks Derneği Okulu 11. Yıllık Kongre Kurs Notları. 23 Nisan 2008, Antalya; 2008. p.401-8.
5. Prochaska JO, DiClemente CC, Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change. Psychotherapy: Theory, Research & Practice 1982; 19:276-88.
6. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behavior. Am Psychol 1992; 47:1102-14.
7. DiClemente CC. Motivation for Change: Implications for Substance Abuse Treatment. Psychol Sci 1999; 10:209-13.
8. Goldstein MG, DePue JD, Monroe AD, et al. A population-based survey of physician smoking cessation counseling practices. Prev Med 1998; 27:720-9.
9. Prochaska JO, Velicer WF, Prochaska JM, et al. Size, consistency, and stability of stage effects for smoking cessation. Addict Behav 2004; 29:207-13.
10. Prochaska JO. Population treatment for addictions. Curr Dir Psychol Sci 2004; 13:242-6.
11. Davis RM. Uniting physicians against smoking: the need for a coordinated national strategy. JAMA 1988; 529:2900-1.
12. Uzaslan E. Sigaranın bırakılmasında hekimin rolü ve sigara bırakma polikliniğine başvuran hastaya yaklaşım. Akciğer Arşivi 2003; 4:225-34.

# SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİNDE 5A VE 5R KAVRAMLARI

Cengiz ÖZGE

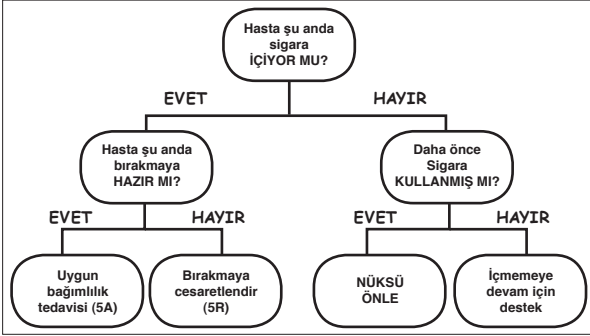
Tütün bağımlılığı kronik bir hastalıktır ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizin de önemli bir sağlık problemidir. Bırakma genellikle birden çok denemeden sonra gerçekleşmektedir. Sigara bırakmak isteyenlere gerekli desteğin verilmesi her hekimin görevidir. Bu nedenle günlük pratikte karşılaştığımız hastaların değerlendirilerek bırakmaya yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Sigara içenlerin %70'i her yıl ve yılda en az bir kez doktora başvurmaktadır (1). Yine hastaların %70'i sigarayı bırakmak istediklerini ancak bırakamadıklarını ifade etmektedir. Hastaların %35'inde son bir yılda ciddi bırakma denemesi (2) ve %80'inin geçmişinde bırakma denemesi hikayesi mevcuttur (3). Tüm bunlara karşın hastaların sadece %3'ü bırakmayı başarabilmektedir (4).

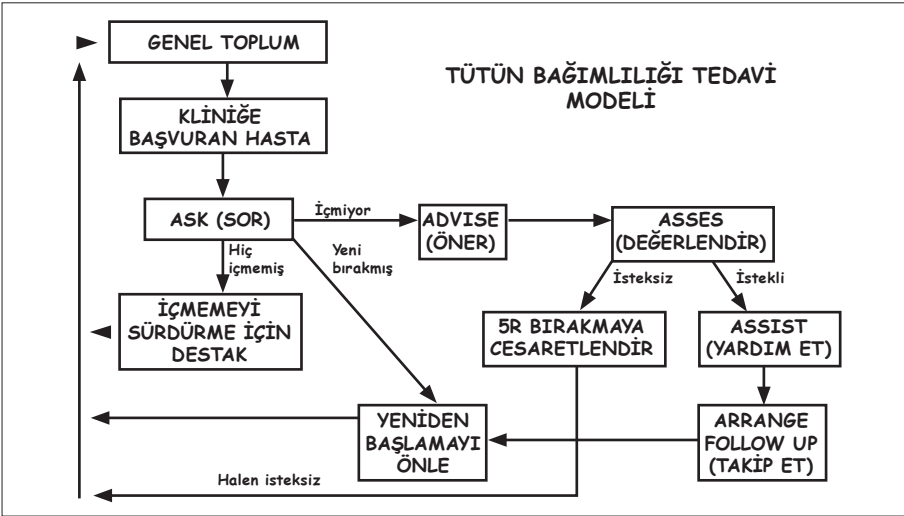
Bugün için destek tedavilerine farmakolojik tedavilerin de eklenmesi ile yüksek başarı oranları elde etmenin mümkün olduğunu biliyoruz. Karşılaştığımız her hastanın tütün kullanım durumunun dökümanate edilmesi ve bırakma için motive edilmesi ilk aşama olarak büyük önem taşımaktadır (Şekil 1). Her hastaya etkin tedavilerin varlığı anlatılmalı ve tedavi önerilmelidir. Hasta bırakma konusunda isteksizse mutlaka motivasyonel destek sağlanmalıdır. Hastaları değerlendirirken yargılayıcı, kınayıcı, aşağılayıcı ifadelerden kaçınılmalıdır. Bırakamama nedeninin nikotin bağımlılığı olduğu, eğer hasta isterse gerekli destek ve tedavinin sunulacağı anlatılmalıdır. "Eğer sigarayı bırakmazsan bir daha yanıma gelme" gibi hastayı rencide edecek ve hekimden uzaklaştıracak ifadelerden kaçınılmalıdır.

Bırakma konusunda hekim olarak hedef kitlemiz:

1. Sigara içen ve bırakmak isteyenler
2. Sigara içen ve şu anda bırakmak istemeyenler
3. Henüz sigarayı bırakanlardır.



Şekil 1. Sigara bırakma için önerilen algoritma



Şekil 2. Tütün bağımlılığı tedavi modeli (6)

Polikliniğe başvuran hastaların bu üç gruptan hangisinde olduğunun belirlenmesi ve uygun bir yaklaşım belirlenmesi başarı şansını artıracaktır (Şekil 2). Hekime herhangi bir sebeple başvuran hastalarla yapılacak 3 dakika gibi kısa süreli bir görüşmenin bile sigarayı bırakma oranlarını anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır (5). Bırakma denemesi konusunda istekli hastalarda aşağıda anlatılacak olan 5A, bırakma konusunda isteksiz olan hastalara da 5R stratejilerinin uygulanması önerilmektedir (Tablo 1,2) (6).

## 5A STRATEJİLERİ

### (A1) ADIM 1: SOR

Her ne sebeple gelirse gelsin, her başvuruda hastanın tütün kullanım durumu mutlaka sorgulanmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Hastanın kan basıncı, nabız, kilo, ateş, solunum sayısı gibi vital bulguların yanında tütün kullanımı yer almaktadır. Ne zaman başlamış? Kaç yıldır içiyor? Günde içilen sigara sayısı sorularak



Tablo 1. Tedavide 5A modeli		
5A		
(A1) ADIM 1	ASK	SOR
(A2) ADIM 2	ADVISE	ÖNER
(A3) ADIM 3	ASSESS	DEĞERLENDİR
(A4) ADIM 4	ASSIST	YARDIM ET
(A5) ADIM 5	ARRANGE	İZLE

Tablo 2. Tedavide 5R modeli		
5R		
(R1)	RELEVANCE	İLİŞKİ
(R2)	RISKS	RİSKLER
(R3)	REWARDS	ÖDÜLLER
(R4)	ROADBLOCKS	ENGELLER
(R5)	REPETITION	TEKRAR

kaydedilmelidir. Sigara dışındaki tütün ürünleri (pipo, puro, nargile, Maraş otu gibi) kullanımı olup olmadığı da sorgulanmalıdır (6).

### (A2) ADIM 2: ÖNER

Her sigara kullanıcısına mutlaka sigarayı bırakması önerilmelidir. Bu öneri açık, net güçlü ve kişiye özel olmalıdır.

#### AÇIK:

- Sigarayı bırakmanızın sizin için çok önemli olduğunu düşünüyorum.
- Size bu konuda yardımcı olabilirim.
- Hasta olduğunuzda sigara sayısını azaltmak yeterli değildir.
- Ara sıra ya da az sigara içmek tehlikenizi azaltmaz.

#### GÜÇLÜ:

- Sağlığınız için yapabileceğiniz en iyi şey sigarayı bırakmaktır.
- Doktorunuz olarak bunu belirtmek istiyorum.
- Size her konuda yardıma hazırım.

**KİŞİYE ÖZEL:** Hastanın şu andaki semptomları ve sağlık durumu, sigaranın ekonomik yükü, çocuklarını ve ailesini sigara dumanına maruz bırakarak verdiği zarar, bırakınca sağlığında oluşacak dramatik iyileşmeden söz edilmelidir.

### (A3) ADIM 3: DEĞERLENDİR

Her hastanın sigarayı bırakmak isteyip istemediği mutlaka sorgulanmalıdır. Bırakmak istiyorsa destek sağlanmalı, istemiyorsa 5R stratejileri uygulanmalıdır (Tablo 3). Bırakmak isteyen hastaların bu aşamada bırakma isteği nedenleri gözden geçirilmeli, hastanın kararlılık durumu saptanmaya çalışılmalıdır. Hastanın nikotin bağımlılığı ölçülmeli (Fagerstrom testi yapılabiliriyorsa tercih edilmelidir) ve olanak varsa karbonmonoksit (CO) ölçümü yapılmalıdır. Daha önce bırakma deneyimi varsa bu dönemde yaşananlar, karşılaşılan güçlükler, en uzun bırakılan süre, tedavi kullanılıp kullanılmadığı gözden geçirilmelidir. Bazı gruplarda başarı oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu gruplardaki hastalar daha dikkatli analiz edilmeli ve daha yakından takip edilmelidir.

<b>Tablo 3. Destek görüşme stratejileri</b>	
<b>Empati kur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ucu açık sorularla açıklama</li> <li>- Sigara yada diğer tütün ürünlerinin kullanımının etkileri (örneğin: “Sigarayı bırakmanın sizin için ne kadar önemli olduğunu düşünüyorsunuz?”).</li> <li>- Bırakma konusunda kaygılar ve bırakmanın yararları (“Sigarayı bıraktığınızda neler olabilir?”).</li> <li>• Hastayı dinleyerek paylaşılanların anlaşıldığını yansıtmaya</li> <li>- Yansıtıcı kelimeler (örneğin: “Sigara içmenin kilonuzu korumaya yardım ettiğini mi düşünüyorsunuz?”).</li> <li>- Özetleme (örneğin: “Sigara içmekten hoşlandığını anlıyorum. Ancak erkek arkadaşınız sizin sigara içmenizden nefret edebilir. Ciddi bir hastalık gelişmesinden endişe etmelisiniz”).</li> <li>• Kaygı ve duyguların normal olduğunu hissettirme (örneğin: “İnsanların çoğu sigarasız bir hayatı nasıl sürdürecekları konusunda endişe duyarlar”).</li> <li>• Hastaların bağımsız karar vermeleri ve doğru seçim yapmaları için destek (örneğin: “Şu anda bırakma konusunda hazır olmadığınızı görüyorum. Ben buradayım ve bırakma kararı verdiğinizde size yardım etmeye hazırım”).</li> </ul>
<b>Çelişkileri vurgula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastanın içme davranışı ile öncelikleri, değer ve amaçları arasındaki çelişkinin vurgulanması (örneğin: “Aileniz sizin için çok önemli görünüyor. Çocuklarınızın sizin sigara içmenizden nasıl etkilendiğini düşünüyorsunuz?”).</li> <li>• Etkili ve inandırıcı bir dil ile pekiştirme ve destek (örneğin: “Sigaranın nefes almanızı nasıl olumsuz etkilediğini fark edersiniz”).</li> <li>• Bırakma için etkin öneri.</li> <li>- “Sigarayı bıraktığınızda yoksunluk belirtilerini gidermek amacı ile kullanabileceğiniz birçok etkili tedavi alternatifi var”.</li> <li>- “Babanızda olduğu gibi bir beyin kanaması geçirmemeniz için size yardım etmekten mutlu oluruz.”</li> </ul>
<b>Hastanın direncini değerlendir</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasta çok dirençli ise geri çekilme ve yansıtmaya.</li> <li>- “Sigara ile ilgili kendinizi çok baskı altında hissediyor görünüyorsunuz.”</li> <li>• Empati kurulması.</li> <li>- “Bıraktığınız dönemde yoksunluk belirtileri ile nasıl başa çıkacağınız konusunda endişeli görünüyorsunuz.”</li> <li>• Bilgi vermek için izin isteme.</li> <li>- “Kaygılarınızı gidermek için size bilgi vermeme izin verir misiniz?”</li> </ul>
<b>Kişisel etkinlik için destek ol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastanın önceki bırakma denemelerindeki başarısının farkına varmasını sağlama.</li> <li>- “Önceki bırakma denemenizde neredeyse başarmışsınız.”</li> <li>• Çeşitli alternatifler sunma.</li> <li>- Bilgi ve öneri için bir bırakma hattını (varsa) arama.</li> <li>- Bırakmanın yararları ve yöntemleri ile ilgili kaynak okuma.</li> <li>- Sigara içme alışkanlığında değişiklik (örneğin: Evde sigara içmeme).</li> </ul>

Başarısı düşük gruplar:

- Bağımlılığı yüksek kişiler
- Düşük sosyoekonomik koşullar
- Düşük eğitim düzeyi
- Sigara kullananlarla birlikte yaşayanlar
- Genç içiciler

#### (A4) ADIM 4: YARDIM ET

Hastayla birlikte bir bırakma planı hazırlanmalıdır. Hastanın motivasyonunu artıracığından bırakma günü belirlenmesi uygun olur. Bırakma gününün görüşmeden sonraki 2 hafta içerisinde olması idealdir. Bırakma kararı aile, arkadaş ve iş-

<b>Tablo 4. Sigarayı bırakanlarda karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri</b>	
<b>Problem</b>	<b>Çözüm Önerisi</b>
<b>Bırakma döneminde destek yokluğu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastaya takip randevusu verilmeli ya da telefon görüşmeleri ile destek sağlanmalıdır.</li> <li>• Varsa, hasta bir bırakma destek hattına yönlendirilebilir.</li> <li>• Hastaya kendi çevresinden bir destek kaynağı bulması için yardım edilmelidir.</li> <li>• Hasta destek amacıyla bir sigara bırakma merkezine yönlendirilebilir.</li> </ul>
<b>Negatif mod ya da depresyon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastaya danışmanlık sağlanmalı ve uygun tıbbi tedavi verilmelidir ya da bir psikiyatri uzmanından destek alınmalıdır.</li> </ul>
<b>Ağır veya uzamış yoksunluk belirtileri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasta eğer şiddetli sigara içme isteği ya da diğer yoksunluk belirtilerini çok şiddetli yaşadığını bildiriyorsa kullanılan ilaç ve tedavi dozu gözden geçirilmeli ya da kombine tedaviye geçilerek yoksunluk belirtileri mutlaka azaltılmalıdır.</li> </ul>
<b>Kilo alma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastaya fiziksel aktivitelere başlaması ya da artırması önerilmelidir.</li> <li>• Hastaya sigara bırakma döneminde kilo alınmanın çok sık görüldüğü ancak bunun sınırlı olduğu ve problem oluşturmayacağı anlatılmalıdır.</li> <li>• Sigara bırakmanın sağlık üzerine yararları üzerinde durulmalı, hafif bir kilo alınmasının sağlık üzerine olumsuz bir etkisi olmayacağı anlatılmalıdır.</li> <li>• Sağlıklı bir diyet ve aktif bir yaşam stilinin önemi anlatılmalıdır.</li> <li>• Düşük kalorili gıdalar tüketmesi (sebze, meyve), şekersiz sakız çiğnenmesi önerilebilir.</li> <li>• Kullanılan ilaçların (bupropion, nikotin sakızı, nikotin pastili) kilo alımını azaltacağı anlatılmalıdır.</li> <li>• Gerekli ise hasta bir diyetisyene gönderilebilir.</li> </ul>
<b>İçme kaçamakları (laps)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastanın kullandığı ilaçlara devam etmesi önerilmeli ve bu kaçamakların yeniden içmeye neden olacağı anlatılmalıdır.</li> <li>• Hasta yeniden cesaretlendirilmeli hiç içmemesi sağlanmalıdır.</li> <li>• Sigara bırakmanın birden fazla deneme ile başarılı olduğu, bu kaçamaktan ders alınarak içmemenin sürdürülmesi sağlanmaya çalışılmalıdır.</li> <li>• Hasta ile daha sık görüşülmeli ve yoğun destek verilmelidir.</li> </ul>

yerinde paylaşılmalı ve destek alınmalıdır. İlk birkaç hafta içerisinde yoğun nikotin yoksunluk belirtilerinin yaşanabileceği anlatılmalı ve bunlarla nasıl başa çıkacağı konusunda hasta bilgilendirilmelidir. En çok zorlanılan ve sigaraya yeniden başlanılan zaman ilk birkaç haftadır (Tablo 4). Ev, işyeri ve araba gibi kişinin yaşadığı çevreden sigarayı hatırlatacak eşyaların uzaklaştırılması önerilmelidir. Bırakma döneminde mücadele gücünü artıracak yeni günlük aktiviteler geliştirilmelidir (6). Yaşa uygun egzersiz, yürüyüş yapmak, istedikleri hobilere zaman ayrılması önerilmelidir.

İçme isteği kişiyi zorladığında;

- Bir meyve ya da çiğ sebze yemek (salatalık, elma, havuç gibi)
- 10 kez derin nefes alıp verme
- Duş alma
- Yemekten oyalanmadan kalkma gibi önerilerde bulunulabilir.

Bırakma gününden sonra hiç sigara içilmemesi esastır. “Bir taneden bir şey olmaz” düşüncesine kapılmanın sigaraya yeniden başlamaya neden olacağı vurgulanmalıdır. Bırakma süresince mümkün olduğunca alkolden uzak durulmalıdır. Alkol nükse neden olabilir.

Birlikte yaşadığı kişiler sigara içiyorsa bu bırakmayı olumsuz etkileyecektir. Ev içerisinde sigara içilmesi önlenmeli ve diğer kişilerde bırakma konusunda cesaretlendirilmeli ve ev halkının birlikte bırakması sağlanmaya çalışılmalıdır.

Hastalara bırakma konusunda etkili ilaçların (nikotin yerine koyma preparatları, bupropion, vareniklin) olduğu anlatılmalı ve her hastaya tedavi önerilmelidir. Destek tedavisi ile birlikte farmakolojik tedavinin birlikte kullanılmasının başarı oranlarını çok artırdığı bilinmektedir (6). Hastaların kullanılan ilaçlara güven kaybı olmaması açısından ilaçların nasıl etki edeceği, yoksunluk belirtilerinin daha az hissedilmesini sağlayacağı ancak sigara bırakmanın kişinin kendi kararı ile olacağı anlatılmalıdır.

Kişinin yaşına, kültürüne ve eğitimine uygun yazılı materyal sağlanmalıdır. Ülkemizde Türk Toraks Derneği Tütün Kontrolü Çalışma Grubu tarafından hazırlanan kitapçıklar bu amaç için uygundur (7).

### **(A5) ADIM 5: İZLE**

Hastalar yüz yüze ya da telefon görüşmeleri ile izlenmelidir. İkinci görüşme mümkünse bırakma tarihinden sonraki ilk hafta içinde yapılmalıdır. Bundan sonraki görüşmeler kişinin durumuna göre 15 günde bir, ayda bir ve 3. aydan sonra 3'er aylık periyodlarla düzenlenebilir. Her görüşmede hasta başarısından dolayı tebrik edilmelidir. Karşılaşılan güçlükler gözden geçirilmeli ve çözüm yolları önerilmelidir. Nüks olmuşsa nedenleri araştırılmalı ve tekrar tam bırakma sağlanmaya ça-

lışılmalıdır. Farmakoterapi gözden geçirilmeli ve gerekiyorsa doz ayarlaması yapılmalıdır. Ortaya çıkabilecek problemlerin çözümünün sigaraya başlamak olmadığı, her problemin mutlaka çözümü olduğu anlatılmalıdır.

## 5R STRATEJİLERİ

### (R1) İLİŞKİ:

Sigara içmenin getireceği zararlar kişinin içinde bulunduğu durumla ilişkilendirilerek bırakmaya cesaretlendirilmelidir. O andaki hastalık durumu, aile, çocuk, ekonomik durum, yaş, cinsiyet, ileride hastalanma endişesi üzerinde durulmalıdır. Sigara bırakmanın hastanın kendisi ile ilgili olduğu, daha önceki bırakma deneyimleri zorluklarla birlikte değerlendirilmelidir.

### (R2) RİSKLER:

Hastaya sigara içme sonucu oluşabilecek kısa ve uzun dönemli riskler hakkında bilgi verilmelidir. Hastadan sigara içmenin kendi sağlığı üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri belirtmesi istenip hasta ile ilişkili gibi görünen özelliklerin altı çizilmelidir. Hastaya düşük nikotinli, düşük katranlı sigara içmenin ya da diğer tütün ürünlerini (pipo, puro, nargile) kullanmanın hastalanma riskini azaltmayacağı anlatılmalıdır. Aşağıda da özetlendiği gibi olası hastalık risklerinden örnekler verilerek hastalar bilinçlendirilmelidir.

**Akut Riskler:** Nefes darlığı, astım alevlenmesi, gebeliğin zarar görmesi, impotans, infertilite, artmış solunum yolları enfeksiyonu riski.

**Uzun Dönem Riskler:** Kalp krizi, inme, akciğer kanseri ve diğer kanserler (larenks, oral kavite, farenks, özofagus, pankreas, mide, böbrek, mesane, serviks, akut myelositik lösemi), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, osteoporoz, uzun süreli maluliyet ve yoğun bakım ihtiyacı.

**Çevresel Riskler:** Eşinde artmış akciğer kanseri ve kalp hastalığı riski, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski, ani infant ölümü sendromu, çocuklarında astım, orta kulak iltihabı ve artmış solunum yolu enfeksiyonu riski.

### (R3) ÖDÜLLER:

Hastaya sigarayı bıraktığı takdirde ortaya çıkacak potansiyel yararlar anlatılmalıdır. Bıraktığı andan itibaren adım adım sağlık durumunun nasıl düzeleceği konusunda bilgi verilmelidir.

- Sağlık durumunda düzelme
- Yemeklerden daha iyi tat alma
- Koku alma duyusunda iyileşme
- Para biriktirme
- Kendini daha iyi hissetme

- Ev, araba, elbise ve nefesinin daha iyi kokması
- Çocuklarına iyi örnek olma
- Sağlıklı bebek ve çocuklara sahip olabilme
- Fiziksel aktivitenin iyileşmesi (daha hızlı yürüme, daha rahat merdiven ve yokuş çıkma)
- Ciltteki kırışıklıklar ve yaşlanmanın azalması

#### **(R4) ENGELLER:**

Sigarayı bırakmanın önündeki olası engeller belirlenmeli ve hastaya bu engelleri aşabilecek çözüm önerileri sunulmalıdır. Sık görülen engeller:

- Yoksunluk belirtileri
- Başarısızlık korkusu
- Kilo alma
- Destek yoksunluğu
- Depresyon
- Sigara içmekten hoşlanma
- Sigara içicileri ile bir arada bulunma
- Etkin tedavilerin varlığından haberdar olmama

#### **(R5) TEKRAR:**

İsteksiz hastaların her klinik başvurularında motivasyonel desteğin tekrar tekrar verilmesi gerekir. Daha önce defalarca denemiş ve başarılı olamamış hastalara bunun bir sonraki denemesinde başarısız olacağı anlamına gelmediği, bırakmanın birkaç denemeden sonra olabileceği anlatılmalıdır.

#### **SİGARAYI HENÜZ BIRAKANLAR:**

Sigarayı henüz bırakmış bir hastayla karşılaşıldığında hasta kararından ve başarısından dolayı tebrik edilmeli ve içmemeyi sürdürme için motive edilmelidir. Sağlık açısından kazanacağı yararlar anlatılmalıdır. Karşılaşılan sorunlar, yoksunluk belirtileri, olası tehlikeler konusunda görüşülmeli ve çözüm önerileri sunulmalıdır (6).

#### **KAYNAKLAR**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco use among high school students: United States, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43:925-30.
2. Hatziandreu EJ, Pierce JP, Lefkopoulou M, et al. Quitting smoking the United States in 1986. J Natl Cancer Inst 1990; 82:1402-6.
3. US Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress; a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease

- Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989; DHHS Publication No. (CDC) 89-8411.
4. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Tobacco Cessation. *Chest* 2002; 121:932-41.
  5. Uzaslan E. Sigaranın Bırakılmasında Hekimin Rolü ve Sigara Bırakma Polikliniğine Başvuran Hastaya Yaklaşım. *Akciğer Arşivi* 2003; 4:225-34.
  6. A U.S. Public Health Service Report The Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. *Am J Prev Med* 2008; 35:158-76.
  7. Türk Toraks Derneği Tütün Kontrolü Çalışma Grubu. Sigarayı Bırakıyoruz. Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi Sayı A3.

# FARMAKOLOJİK TEDAVİ

## I - NİKOTİN YERİNE KOYMA

### TEDAVİLERİ

Tunçalp DEMİR

Sigaradaki bağımlılık yapıcı maddenin nikotin olması nedeniyle, sigara bırakmada nikotinin kullanılabilmesi düşünülmüş ve uygulamada görülen görece başarılı sonuçlar nedeniyle günümüzde en sık kullanılan ilaç durumuna gelmiştir. Halen sigara bırakmada kullanılan yeni ilaçlar piyasaya çıkmış olmasına karşın, nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) önemini ve güncelliğini yitirmemiştir.

NYKT'nin mantığı; nikotin eksikliğine bağlı olarak gelişen yoksunluk semptomlarının ortadan kaldırılarak, kişinin başka yönlerde kanalize edilmesini ve sigarayı daha az sıkıntı ile bırakmasını sağlamaktır. İkinci aşamada ise nikotin dozu yavaş yavaş azaltılarak, kişi nikotin bağımlılığından tümüyle kurtarılmaya çalışılır. NYKT'de kullanılan nikotin dozu sigara içimiyle alınan dozdan daha düşüktür. Değişik nikotin formlarında ulaşılan pik değer 6-12 µg/dl düzeylerinde iken, sigara içiminden sonra ulaşılan değer 35 µg/dl (20-50 µg/dl) düzeyindedir. Düşük dozlarda nikotin yoksunluk belirtilerinin bir kısmını ortadan kaldırırken, öforik etki göstermez.

Halen en sık kullanılan nikotin formları bant ve sakızlardır. Bunların yanında nikotin inhaler, nikotin nazal sprey ve nikotin tablet/pastil formları da bulunmaktadır. Ülkemizde ise son yıllara kadar yalnızca bant ve sakız formları bulunurken geçtiğimiz yıl sublingual tablet formu da piyasaya çıkmıştır.

En son yapılan bir metaanalizde 1 yıl süreli sonuçların izlendiği NYKT'leri incelenmiş (1). Toplam 28343 olgu bulunan 70 çalışmanın değerlendirilmesi sonunda NYKT için (plaseboya göre) OR: 1,71 bulunmuştur (Tablo 1). Başka bir metaanalizde de (Cochrane) NYKT ile plasebo ya da non-nikotin tedaviler karşılaştırılmış ve NYKT için OR:1.58 olarak saptanmıştır (2). Tüm nikotin formla-



<b>Tablo 1. Değişik nikotin formlarının tahmini bırakma oranları (2)</b>	
<b>TEK İLAÇ TEDAVİLERİ</b>	<b>TAHMİNİ BIRAKMA ORANI (%)</b>
Nazal sprey	26,7
Nikotin bantları (>25mg/gün)	26,5
Nikotin sakız (>14 hafta)	26,1
Nikotin inhaler	24,8
Nikotin bantları	23,4
Nikotin sakız (6-14 hafta)	19,0
<b>KOMBİNE TEDAVİLER</b>	
Nikotin bant + NYKT (sakız/nazal sprey)	36,5
Nikotin bant + Bupropion	28,9
Nikotin bant + Nortripilin	27,3
Nikotin bant + Nikotin inhaler	25,8
Nikotin bant + 2. kuşak antidepressanlar (paroksetin, vanlafaksin)	24,3
<b>Plasebo</b>	<b>13,8</b>

rı, diğer farmakolojik tedavilere benzer şekilde başarı oranlarını plaseboya göre yaklaşık 2 kat artırmaktadır (3). Genel olarak değişik nikotin formları arasında belirgin bir üstünlük olmadığı kabul edilse de, Stead ve arkadaşlarının incelemesinde OR, nikotin tabletler için 2.0 ve nikotin nazal sprey için 2.02 ile en yüksek bulunurken, nikotin sakızları için 1.43 ve nikotin bantları için 1.66 ile en düşük bulunmuştur (2). Yine Eisenberger ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde nikotin nazal sprey 2.37'lik OR ile en etkili nikotin formu olarak bulunmuştur

(4). Kullanım açısından baktığımızda NYKT'de iki farklı uygulama dikkat çekmektedir. Nikotin bantları hekimin önereceği şekilde sabit bir dozda kullanılırken diğer tüm nikotin formları (sakız, nazal sprey, inhaler, tablet/pastil) hastanın gereksinimi doğrultusunda kullanılmaktadır (Tablo 2), (5). Bu ikinci grup ilaçlarda hekim kullanılabilir maksimum dozu ve doz aralığını hastaya bildirmekte ve hasta da yoksunluk belirtileri ya da sigara isteği doğrultusunda kullanacağı dozu ayarlamaktadır. Aslında bu şekilde kullanım gerçek sigara içme davranışı ile benzerlik göstermektedir. Gerçek hayatta hasta canı isteyince sigara içerken, tedavi sırasında da yine canı isteyince ilaçlarını almaktadır (3).

NYKT'nin başarısını etkileyen bir faktör de, hastaların nikotin bağımlılık dereceleridir. Yüksek bağımlılık düzeyine sahip olgularda OR 1.77 iken, düşük derecede bağımlılarda 0.77 olarak bulunmuştur (2).

NYKT'nin maliyetlerine baktığımızda nikotin bant ve sakızlarının en ucuz, nazal spreyin ise en pahalı olduğu görülür. Ülkemizde bulunmayan nazal spreyin günlük maliyetini 15 \$ a kadar çıktığı bildirilmiştir (6).

NYKT, genel olarak güvenli tedavilerdir. Gerçek anlamda kontrendikasyonları yoktur. Sorunlar genelde sigara içmenin kesilmeden NYKT kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de gebelerde, emziren kadınlarda, akut myokard infarktüsü geçiren kişilerde ve ciddi aritmisi olanlarda kullanılmamalıdır. NYKT'ne bağlı yan etkiler genellikle nikotin dozu, kullanım süresi ya da kullanılan forma bağlı olmaktadır (Wilson). Genel kontrendikasyonlar dışında bir de kullanılacak formlara göre dikkat edilmesi gereken durumlar söz konusudur. Kronik ürtiker, psöriyazis, egzema gibi cilt hastalıkları olanlarda nikotin bantları, ağız içi hastalıkları,

<b>Tablo 2. Sigara bırakmada farmakolojik tedavinin klinik kullanımı (5)</b>					
<b>Farmakoterapi</b>	<b>Günlük doz</b>	<b>Süre</b>	<b>Yan etkiler</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
<b>Nikotin sakızı</b>	1 adet/saat 2mg (<25 sigara/gün) 4mg (≥25 sigara/gün)	8-12 hafta. Daha uzun kullanılabilir.	Ağızda acı tad ve iritasyon, çene ağrısı, dispepsi, hıçkırık	Dozu kişinin kontrolündedir. Reçetesiz alınabilir.	Doğru çiğneme tekniği gerekir. Takma dişle kullanmak zordur.
<b>Nikotin bantı</b>	24 saat 21 mg/24 s 14 mg/24 s 7 mg/24 s	4 hafta Sonraki 2 hf Sonraki 2 hf	Lokal deri reaksiyonu, uykusuzluk, baş ağrısı.	Kullanımı kolaydır, sabit kan nikotin düzeyi sağlar, reçetesiz alınabilir, dikkat çekmez.	Şiddetli arzu durumunda doz ayarlaması yapılamaz. Nikotin yavaş salınır.
16 saat	15mg/16 s	8 hafta			
<b>Nikotin nazal sprey</b>	1-2 doz/saat 8-40 doz/gün	3-6 ay	Burun iritasyonu, aksınk, öksürük, göz yaşarması	Doz kişinin kontrolündedir. Çok hızlı ve en yüksek nikotin düzeyi sağlar.	En çok iritasyon yapan NYKT ürünüdür. Kullanılması dışarıdan farkedilir.
<b>Nikotin inhaler</b>	6-16 kartuş/ gün	6 aydan fazla	Ağız ve boğaz iritasyonu, öksürük.	El-ağız alışkanlığı için idealdir. Doz kişinin kontrolündedir.	Çok sık kullanım gerektirir. Dışarıdan farkedilir

temporomandibular eklem hastalığı ya da takma dişleri olanlarda nikotin sakızları kullanılmamalıdır. Yine gastrik sorunları olanlarda sakız ya da tablet formunun kullanılması uygun değildir.

### **Nikotin Transdermal Bantları**

Dünyada nikotin sakızı ile birlikte en sık kullanılan nikotin formlarıdır. 16 ya da 24 saat süreyle kontrollü nikotin salınımı sağlayan iki farklı formu mevcuttur. Bunlar gün boyu düzenli nikotin serum düzeyi oluştururlar. 24 saatlik etkili formun kullanımının amacı gece boyunca nikotin düzeyinin azalmasının önlenip, sabah yoğun nikotin açlığı hissini oluşturmamaktır. 16 saatlik formlar ise özellikle gece daha belirginleşen uykusuzluk ve huzursuzluk gibi semptomların oluşumunun önlenmesidir. Normal yaşamda kişi gece sigara içmediği için günlük davranış biçimine daha uygun gibi görünmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda 24 ve 16 saatlik formların etkinlikleri arasında bir fark bulunamamıştır (7). Son yıllarda en sık kullanılan nikotin formlarıdır ve genellikle ilk seçenek olarak tercih

edilmektedirler. Ülkemizde bulunan transdermal bantların 24 saat etkili 21, 14 ve 7 mg nikotin içeren (30, 20, 10 cm<sup>2</sup>) 3 değişik formu mevcuttur. Genellikle en sık kullanılan dozlar 20-25 mg'lık dozlardır. Nikotin bantlarının sigara bırakma tedavisinde kanıt A düzeyinde etkili oldukları ve yaklaşık 15 yıldır yapılan çalışmalarda etkinliğinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8). Yüksek doz nikotin içeren bantların (25 mg ve üzeri), uzun dönem sigara bırakma oranlarını artırdığı gösterilmiştir (8,9).

Transdermal bantlar sabah kişi uyanınca gövde ya da üst kol derisinin kılsız, kuru ve temiz bir bölgesine yapıştırılır. Genelde 21 mg'lık formulla başlanıp 3-4 haftalık sürelerle doz azaltılarak 6-14 hafta süreyle kullanılır. Günde 10 taneden az sigara içenlerde 14 mg'lık formulla tedaviye başlanabilir (6). En sık görülen yan etkileri lokal cilt reaksiyonlarıdır. Yaklaşık %10-20 arasında cilt irritasyonu bildirilmiştir (10). Ayrıca baş ağrısı, bulantı, vertigo, grip benzeri yakınmalar, kas ağrıları ve uykusuzluk görülebilir. Yaz aylarında ve aşırı terleyen kişilerde kullanımı zorluk yaratabilir.

Bizim polikliniğimizde de nikotin bantları ile 1 yıllık bırakma oranı %33,6 (plasebo: %10,9) olarak bulunmuştur (11).

### **Nikotin bantlarının diğer sigara bırakma ilaçları ile kombine kullanımı**

En son yayınlanan sigara bırakma kılavuzunda bildirilen etkinliği kanıtlanmış kombine tedavilerin tümünde nikotin bantları ile bir başka ilacın birlikte kullanımı önerilmiştir (8). En sık kullanılan kombinasyonlar nikotin bantları ile birlikte bupropion ya da diğer bir nikotin formunun birlikte kullanımınıdır.

### **Nikotin bantları + diğer nikotin formları**

Sigara bırakmada kullanılacak bir seçenek ise nikotin preparatlarının birlikte kullanımınıdır. Burada tercih edilebilecek en mantıklı kombinasyon sürekli belirli bir düzeyde nikotin sağlayan bantlarla diğer nikotin preparatlarından herhangi birinin birlikte kullanımınıdır. Pratikte en sık bant-sakız kombinasyonu tercih edilmektedir. Ayrıca nikotin inhaler, nazal sprey ve tablet formları da kullanılabilir. Burada hasta sabit dozda bant kullanmakta ve arada da yoksunluk belirtileri artınca ya da yoğun sigara isteği oluşunca kendi belirleyeceği miktarda sakız ya da diğer nikotin formlarından birini almaktadır. Nikotin bant ve nazal sprey kombinasyonunun etkinliğinin incelendiği bir çalışmada kombine tedavi ile 1 yıllık bırakma oranı %27 olarak bulunurken bu oran tek başına nikotin bantı için %11 olmuştur. Altıncı yılın sonunda da aynı etkinin sürdüğü görülmüştür (%16'ya %8) (12). 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan Sigara Bırakma Kılavuzunda; sigara bırakmada en etkili yöntemin bantı ile sakız yada nazal sprey kombinasyonu olduğu belirtilmiştir. Bu kombinasyonlar için 1 yıllık tahmini bırakma oranı %36.5 olarak hesaplanmıştır (8). Monoterapi olarak bakıldığında en yüksek bırakma oranı %33.2 ile vareniklinle elde edilirken, nikotin nazal sprey için %26.7, nikotin bantları için %26.5 ve nikotin sakızları için %26.1'lik bir yıllık bırakma başarısı hesaplanmıştır.

### **Nikotin bantları + nikotin dışı tedavi kombinasyonları**

NYKT diğer sigara bırakma ilaçları ile birlikte de denenmiştir. En yüksek başarı oranı nikotin bantı ve bupropion kombinasyonu ile %28.9 olarak bulunmuştur (8). Ülkemizde bulunmayan ve ikinci seçenек ilaç sınıfına giren nortriptilin ile nikotin bantı kombinasyonu için ise bırakma oranı %27.3'tür.

En son kullanıma giren sigara bırakma ilacı vareniklinin NYKT ile birlikte kullanımı ise bu konuda yapılmış çalışma olmamakla birlikte teorik olarak mümkün değildir. Bilindiği gibi vareniklin nikotinik reseptör parsiyel agonistidir ve reseptöre nikotinin yerine bağlanarak onun bağlanmasını engellemektedir (13). Bu nedenle NYKT'nin etkinliğini ortadan kaldıracığından birlikte kullanımı mümkün görülmemektedir.

### **Nikotin Sakızı**

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 tane si yeterli olabilmektedir (14). Sakızlar tek başlarına kullanılabilir gibi nikotin bantları ya da bupropion ile kombine olarak da kullanılabilirler. Sakızlara bağlı görülen en sık yan etkiler ise ağız içi ve midede lokal irritasyon semptomlarıdır (15). Ağızda kötü tad oluşumu da sıklıkla bildirilmektedir (6). Takma dişi olanlarda ve bazı meslek gruplarında (polis, öğretmen, asker vb) kullanımı sorun oluşturabilir. 14 haftanın üzerinde kullananlarda bırakma oranı 6-14 hafta kullananlara göre daha yüksek bulunmaktadır (8). Sakız çiğneme eylemi sigara davranışı yerine geçmektedir (6). Bu nedenle de nikotin içermeyen normal sakızların da davranışsal olarak sigara bırakmaya yardımcı olduğu gözlenmektedir.

### **Nikotin Sublingual Tablet**

Kısa süre önce ülkemizde de kullanıma girmiş bir nikotin formudur. Sublingual olarak kullanılır ve ağız mukozasından hızla emilir. 2 mg.lık formları bulunur. Genel olarak saatte 1-2 tablet kullanımı önerilir. Kullanım miktarı hasta tarafından belirlenir. Hasta canı sigara isteyince kullanır. Ancak günde 40 tableti aşmaması istenir. Ortalama günde 10-15 tablet kullanımı yeterli olmaktadır. Nazal sprey ile birlikte en etkili nikotin formudur (2).

Yan etkileri sakızlara benzer şekilde ağız içi ve midede irritasyon, ağızda kötü tat oluşumdur.

### Nazal Sprey

Ülkemizde bulunmamaktadır. En hızlı plazma nikotin düzeyi sağlayan nikotin formudur. Akut sigara isteğini önlemede çok etkilidir. Uygulamadan yaklaşık 5-10 dakika sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşır ki bu da içilen bir sigara sonrası ulaşılan değer yaklaşık 2/3'üdür (16). 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 (17). Yine 6 aydan uzun süre kullanımı konusunda güvenlik çalışmaları yoktur (6). En sık görülen yan etkiler ise mukozal irritasyon, burunda yanma hissi, aksırık ve öksürüktür. Riniti olanlarda kullanılmamalıdır.

### Nikotin İnhaler

En son kullanılmaya başlayan nikotin formudur. Ülkemizde bulunmamaktadır. 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 kartuş 10 mg nikotin içerir ve bunun yaklaşık 5 mg'ı salınır. Klinik kullanımda ise gerçekte alınan nikotin miktarı 1.5-2 mg kadardır. Günlük ortalama 6-16 tane kullanılır. En sık görülen yan etkileri ise boğazda irritasyon ve öksürüktür (13,14,16).

### KAYNAKLAR

1. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6:300.
2. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000146.
3. Gratzou C, Tonnesen P. Smoking cessation and prevention. *Eur Respir Mon* 2006; 38:242-57.
4. Eisenberger MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179:135-44.
5. Toraks Derneği Tütün ve Sağlık Çalışma Grubu. Sigara Bırakma Tedavisi. Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi 2008, Sayı B1.
6. Wilson JF. In the clinic. Smoking cessation. *Ann Intern Med* 2007; 146: ITC2:1-16.
7. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
8. Fiore MC; Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco use ad dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008.

9. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking rates: results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999; 13:238-46.
10. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation. *JAMA* 1991; 22:3133-238.
11. Demir T, Tutluoğlu B, Koç N, Bilgin L. Sigara bırakma polikliniğimizin bir yıllık izlem sonuçları. *Tuberk Toraks* 2004; 52:63-8.
12. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, et al. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318:285-8.
13. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. ERS Task Force. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
14. Dale LC, Hurt RD, Hays JT. Drug therapy to aid in smoking cessation. Tips on maximizing patients' chances for success. *Postgrad Med* 1998; 104:75-8.
15. Tonnesen P. Smoking cessation and prevention. *Eur Respir Mon* 1998; 7:127-34.
16. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281:72-6.
17. Hjalmarson A, Franzon, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. *Arch Intern Med* 1994; 154:2567-72.

# FARMAKOLOJİK TEDAVİ

## II – NİKOTİN İÇERMİYEN

### FARMAKOTERAPİ

Esra UZASLAN

Günümüzde nikotin içermeyen farmakolojik ajanlar arasında bupropion HCL ve vareniklin yer almaktadır. Her iki ilaç ta birincil seçenek ilaçlar olarak yerini almıştır. Bu bölümde iki preparat detaylı bir şekilde incelenecektir.

#### **Bupropion HCL**

Bupropion; nontrisiklik, aminoketon bir antidepresif ajandır. Norepinefrin ve dopaminin nöronal geri alınımının zayıf inhibitörüdür. Monoaminooksidazları veya seratonin geri alınımını inhibe etmez. Metabolitleri ise norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Dopaminerjik ve/veya noradrenerjik mekanizma ile aktivasyon gösterip, nikotin yoksunluk belirtilerinin yoğunluğunun azalmasına neden olur. Mekanizması tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte mezolimbik sistemde dopamin ve lokus koeruleusda noradrenalin geri alınımını inhibe ederek, nikotin yoksunluk semptomlarını azalttığı ve sigaranın bırakılmasına destek olduğu düşünülmektedir (1-3). In vitro çalışmalarda bupropionun nikotinik asetilkolin reseptörlerinin yarışmasız fonksiyonel inhibitörü olduğu gösterilmiş, bupropionun sigara bırakma tedavilerindeki etkinliğinin bu anti-nikotinik aktivite ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Depresyon anamnezi olan ve olmayan olgularda eşit etkili olması, bu etkisinin antidepresan özelliğinden kaynaklanmadığını desteklemektedir. Bupropionun sigara bırakma tedavisinde kullanılan formları 150 mg'lık yavaş salımlı tablet formundadır. Oral alımdan yaklaşık 3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonu olan 140 mg/L'ye ulaşır. İlacın %85'i plazma proteinlerine bağlanarak 3 aktif metabolitine ayrılır (hidroksibupropion, teohidrobupropion, eritrohidrobupropion). Karaciğerden metabolize olur, metabolitleri bupropionun %20-50 etkinliğine sahiptir. Metabolize olurken sitokrom P450 sistemi (isoenzim CYP2B6) üzerinden diğer ilaçlar, antidepresanlar, beta blokerler, an-

tiaritmikler ve antipsikotikler ile etkileşebilir (4,5). İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 18-19 saattir. Bupropion hızla emilir, %82-88 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bupropionun 150 mg'lık tabletleri vardır ve tedavi 300mg/gün dozunda kullanılarak 8 hafta sürer. Ancak 6 ay kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir. Bupropion tedavisine sigara bırakılmadan önce başlanır, ilk 3 gün 150 mg, 4. günden itibaren 300 mg (150 mg 2x1) dozunda ilaç kullanılarak, 7-14 gün içinde bir sürede hedef bırakma günü belirlenir. İlacın iki dozu arasında en az 8 saatlik bir zaman arası bırakılmalıdır. Olgu tedavi alırken sigarayı bırakır ve tedavi aynı dozda sürdürülür. Bupropion kullanılırken içilen sigara sayısına göre doz ayarlamasına gerek yoktur. Yapılan çalışmalarda bupropionun doz yanıt ilişkisine bağlı olarak sigara bırakma başarısını plaseboya göre anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir (6). İlacın 300 mg/gün dozunu kullanan olguların bir yıllık bırakmış kalma oranı %23 iken, plaseboda bu oran %12 olarak bildirilmiştir. İlacın nikotin yerine koyma tedavileri (NYKT) ile kombinasyonları sigara bırakma başarısını artırabilir (7). Cochrane metaanalizinde bupropion kullanan olguların sigara bırakma başarısının 1.94 kat arttığı saptanmıştır (8). Sigara bırakma tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 69 araştırmanın metaanalizinde bupropionun sigara bırakmadaki etkinliğinin plasebodan 2.07 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Bupropionun kardiyovasküler hastalığı olanlarda, şizofrenide, depresiflerde ve KOAH olgularında sigara bırakma girişimindeki etkinliğinin sağlıklı popülasyona benzer olduğu görülmüştür (10-13). En sık bildirilen yan etkiler, baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı ve ağız kuruluğudur. İlacın kullanımı sırasında deride kızarıklıklar ve kaşıntı da bildirilmiştir. Bupropion nadiren konvülsiyona neden olabilir, sigara bırakma amacı ile kullanılan dozda konvülsiyon gelişme olasılığı 1/1000 olarak bildirilmiştir.

Bupropion kullanımının kontrendike olduğu durumlar; konvülsiyon ve konvülsiyon eşiğini düşüren ilaç (alkol, nöroleptik) kullanımı veya santral sinir sistemi (SSS) travması öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon, ağır hepatik nekroz, anoreksi nervoza ya da bulimia gibi yeme bozuklukları ve monoaminooksidaz (MAO) inhibitörü kullanma öyküsü olanlar, 18 yaş altı sigara içenler, hamileler, bupropiona aşırı duyarlılığı olanlar, SSS tümörü öyküsü bulunanlar, bipolar hastalığı olanlar ve çok ağır siroz olgularıdır. Bupropion kullanılırken alkol alınmaması önerilir. Eğer alkol kullanılıyorsa aşırı tüketim veya aniden kesmeler konvülsiyon eşiğini etkileyebilir. Bupropionun günlük dozu ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, 65 yaş üzeri olgularda ve ağırlığı 45 kg'ın altında olan olgularda yarıya indirilmelidir. İlacın kullanımında dikkat edilmesi gereken durumlar ise antidepresan, antipsikotik ve antimalaryal ilaçlar gibi epilepsi eşiğini düşüren ilaçların da kullanıldığı durumlar, anorektik kullananlar, kafa travması öyküsü olanlar, alkolikler, CYP2B6 izoenzimi ile metabolize olan simetidin, sodyum valproat, siklofosamid gibi ilaçları kullananlar, CYP2D6 izoenzimi ile metabolize olan tip 1 C antiaritmikleri ve beta blokerleri kullananlardır (2). Bupropion gebelikte kullanılan ilaçlar açısından C kategorisinde olduğu için kullanımı önerilmez. Eğer gebe-



lik durumu bilinmeden ilaç kullanılmış ise major teratojenik etkide artış bildirilmemiş olmakla birlikte spontan abortus riski açısından olgu izlenmelidir. Bupropion anne sütüne geçer, anne sütü ile beslenen bebeklerin plazmasında saptanmamakla birlikte laktasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Ciddi yoksunluk belirtileri olan ya da monoterapi ile başarı sağlanamayan olgularda NYKT ve bupropion kombine kullanılabilir. Nüks riski olan olgularda bupropion ile tedavi süresi uzatılabilir.

### **Vareniklin**

Sigara dumanı ile birlikte alınan nikotinin farmakokinetik profili nikotin bağımlılığının gelişimine önemli katkı sağlar. Çünkü inhalasyon ile akciğere çekilen duman pulmoner damar yatağından hızla absorbe olup, önce sol kalbe oradan da serebral dolaşıma geçer, daha sistemik dolaşıma katılıp dilüe olmadan santral sinir sistemine ve reseptörlere ulaşmaktadır (14,15). Nikotin beyinde birçok bölgede loküle, pentamerik,  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerini içeren nikotinik asetil kolin reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Nikotinik asetil kolin reseptörleri  $2\alpha 4$  ve  $3\beta 2$  subüniteleri içerir. Yüksek affiniteli  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  subüniteleri içeren nöronal nikotinik reseptörler en yoğun olarak beyin ödül sistemi olarak ta adlandırılan mezolimbik dopaminerjik sistemde lokalizedirler (16). Bu reseptörlerin uyarımı ile salınan dopamin, nikotinin tekrar alım yönündeki kuvvetli uyarısının devamına yol açar. Vareniklin, doğada bulunan alkaloid sistisin bitkisinin yapısının modifikasyonu ile geliştirilmiş,  $n \alpha 4$ ,  $\beta 2$  subüniteleri içeren nöronal nikotinik reseptörlerin parsiyel agonistidir. Yarışmalı olarak bu reseptörleri bloke ederken bir miktar da reseptör aktivasyonuna neden olmaktadır. Nikotinik reseptörlerden  $\alpha 4 \beta 2$  subünitesini içerenler, nikotin bağımlılığı ve yoğun sigara içme isteği gelişiminde anahtar rol oynarlar. Vareniklin  $\alpha 4 \beta 2$  reseptörleri uyararak nikotinik agonist etkileri ile Nukleus Akkumbensden dopamin salınımını sağlar, izleyen dönemde vareniklin kullanırken nikotin alınsa bile dopamin salınımında artış olmaz (antagonist etki). Vareniklin agonist ve antagonist fonksiyonları ile nikotin bağımlılığını azaltırken yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını engeller (17). Vareniklin ile yapılan faz III ve klinik çalışmalar tamamlanmış, ilacın sigara bırakmadaki etkinliği plasebo, bupropion, NYKT ile karşılaştırılmıştır (18-23). Vareniklinin sigara bırakmadaki başarısının bupropion ve plasebo ile karşılaştırıldığı Jorenby ve Gonzales'in çalışmalarında, vareniklin ile 9-12 haftanın son 4 haftası sigarayı bırakmış kalma durumu %43.9 ve 44, 9-52 haftanın son 4 haftası için ise %23 ve 21.9 bulunmuştur (18,19). Bu değerler bupropion için sırasıyla 9-12 haftanın son 4 haftası sigarayı bırakmış kalma durumu %29.8 - 29.5 ve 9-52 haftanın son 4 haftası için ise %14.6- 16.1 bulunurken ve plasebo için sırasıyla 9-12 haftanın son 4 haftası sigarayı bırakmış kalma durumu %17.6 ve 17.7 ile 9-52 haftanın son 4 haftası için ise %10.3-8.4 bulunmuştur. Her iki çalışmanın da ilk 3 ayı için vareniklin, bupropion ve plasebodan anlamlı oranda yüksek bırakmış kalma başarısı sağlarken, 52 haftalık süreç değerlendirildiğinde vareniklin plase-

bodan üstün bulunmakla birlikte Jorenby grubunda bupropiondan etkin, Gonzales grubunda ise benzer etkili bulunmuştur. Vareniklin kullanan kişilerde 12 ay sigara içmeden kalma başarısı plasebo alan olgulara göre 3.22 kat (Güvenlik aralığı: %95; 2.43-4.27), bupropion alan olgulara göre 1.66 kat (Güvenlik aralığı: %95, 1.28-2.16) artmış olarak bildirilmiştir. Vareniklinin standart 12 haftalık tedavisinin 24 haftaya uzatılarak, sigarayı bırakmış kalmanın devamlılığının araştırıldığı, plasebo kontrollü açık uçlu çalışmada olgular önce 12 hafta vareniklin kullandıktan sonra 2 gruba ayrılmış, bir grup 12 hafta daha vareniklin alırken, diğer grup plasebo kullanmıştır. Bu çalışmada 6. ayın sonunda bütün tedaviler kesilerek 24. ve 52. hafta sonunda olguların sigara bırakmış kalma başarıları karşılaştırılmıştır (21). Olgulardan 24 hafta vareniklin kullanan grubun sigara bırakmış kalma başarısı 24. hafta sonunda %70.5 ve 52. haftada %43.6 olarak karılırken, 3 ay kullanıp plasebo ile devam eden grupta 6. ay için bırakmış kalma %49.6, bir yıl bırakmış kalma %36.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile vareniklinin özellikle sık relaps yapan olgular için uzun süreli (6 ay) güvenle kullanılabilceği ve tedavinin 3 aydan 6 aya uzatılmasının sigarayı bırakmış kalma başarısını yükselteceği gösterilmiştir. Vareniklinin NYKT ile karşılaştırıldığı araştırmalarda ise, vareniklin kullanan olgularda sigara bırakma başarısının anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22,23). Sigara bırakma tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 69 araştırmanın metaanalizinde vareniklinin sigara bırakmadaki etkinliği plasebodan 2.41 kat, bupropiondan 2.18 kat yüksek olduğu görülmüştür (9). Cochrane metaanaliz grubu vareniklinin etkinliğini 6 ay ve daha uzun süreli sigara bırakmış kalma için plasebodan 2.33, bupropiondan 1.52 ve NYKT'den 1.31 kat yüksek olarak saptamışlardır (24).

Vareniklin sigara bırakma amacı ile kullanılan farmakoterapiler arasında NYKT ve bupropion ile birlikte ilk seçenek ilaçlar grubunda yer almaktadır. İlaç sigara bırakmayı ilk kez deneyecek olguda direkt kullanılabilceği gibi, daha önce farklı preparatlarla sigarayı bırakmayı denemiş ancak nüks olmuş olgularda da yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Vareniklin kullanan olgular sigara içmeye devam ederken tedaviye günde önce günde 0.5 mg üç gün, takiben 4-7. günler arası 0.5 mg sabah akşam, 8-14. günler arası 1mg gün dozu ile devam edilir. Başlangıçta ilaç kullanırken sigara içmeye devam eden olgunun 8-14. gün arası, tercihen ilk haftanın sonunda 7. gün sigarayı bırakması amaçlanır. Tedavi 12 haftaya günde 2 kez 1 mg dozu kullanılarak tamamlanır. İlacın ana yan etkisi hafif ve orta şiddette bulantı olmakla birlikte vareniklinin 12 haftadan uzun kullanıldığı 2 araştırmada ilacın iyi tolere edildiği ve uzun süreli kullanılabilceği saptanmıştır.

İlacın bilimsel araştırmalarda etkinliği oldukça yüksek bildirilmekle birlikte gerçek yaşamda kullanılırken etkinliği, hasta grupları arasındaki farklılıklar, verilen motivasyonel desteğin ve davranış tedavilerinin farklılığına göre ilacı kullanan kişilerin sigara bırakmış kalma başarıları farklı olabilir (10). İlacın gebelerde ve süt veren annelerde kullanımı uygun değildir. İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantıdır

(%35.8). Diğer yan etkiler uykusuzluk (%22), anormal düş görme (%14.4), baş ağrısı (%16.8) ve gastrointestinal yakınmalardır (%22.5). Bu yan etkilerinin görülme sıklığını azaltmak amacı ile ilaç ilk hafta düşük dozda başlanıp titre edilerek doz artırılır. Bulantının sorun olduğu olgularda ilacın yemekler ile birlikte alınması önerilir, buna rağmen bulantı devam ederse ilacın günlük dozu 1 mg düşürülür ve bulantı kontrol altına alındıktan sonra bir kez daha doz artırılması (2x1 mg) denenir. Diğer yan etkiler de olgunun sigara bırakma girişimini etkileyecek kadar sorun yaratıyorsa öncelikle doz azaltılması denenmelidir. Doz azaltılınca semptomların azaldığı veya tamamen kaybolduğu görülmüştür. Yan etkiler, özellikle bulantı, ilacın kullanıldığı süre uzadıkça şiddetini kaybetmektedir.

Vareniklinin %80'i idrar ile değişmeden atılır, bu nedenle karaciğer yetmezliği olanlarda doz değişikliği yapmaya gerek yoktur. Ağır renal yetmezliği olan olgularda ise günlük dozun 0.5 mg düşürülmesi önerilir. Yaşlılarda veya farklı ek hastalıkları olan olgularda doz değişikliğine gerek yoktur. Diğer ilaçlarla etkileşim bildirilmemiştir. Vareniklin kullanımında metabolik, hematolojik ve kardiyak değişiklik olmadığı için herhangi bir laboratuvar değerinin izlenmesine gerek yoktur. Bir olguda vareniklin kullanmaya başlayıp, hedeflenen sigara bırakma gününe ulaşıldığında yeterince motive değil ve bırakmada zorlanıyorsa, bu tür bir sorun yaşayan olgularda vareniklin kullanılmaya bir süre daha devam edilebilir (14). Vareniklin kullanmasına rağmen sigara bırakma girişiminde motivasyonunu kaybeden ve sigaraya tekrar başlayan olgularda bütün destek yöntemlere rağmen relaps oluşmuşsa tedavi süresi 12. haftayı tamamlamadan ilaç kesilebilir. Tedavinin 12. veya 24. haftasında vareniklinin kesilmesi sırasında ilacın dozunu titrasyon ile düşürmeye gerek yoktur, ilaç aniden kesilebilir.

Vareniklinin yaygın olarak kullanımını takiben nöropsikiyatrik semptomları artırabildiği konusunda uyarı ve olgu bildirimlerinin olması nedeni ile (25-27) ilacın prospektüsüne vareniklinin nöropsikiyatrik semptomları artırabileceği, ajitasyon, depresif durum, intihar eğilimi ve varolan psikiyatrik durumun kötüleşebileceği bilgileri eklenmiştir. Bu tür semptomlar sigara içenlerde yaşanabildiği gibi nikotin yoksunluk semptomları çeken diğer olgularda da görülebilmektedir. Sigara bırakma davranışının kendisi de bütün bu nöropsikiyatrik durumları ve intihar eğilimini artırabileceğinden, bu sözü edilen durumların ilaçtan mı yoksa sigarayı bırakmaktan mı kaynaklandığı tartışmalıdır. İlaç kullanırken kullanmanın bütün sigara bırakma girişiminde bulunan olgular hekimi ve yakınları tarafından bu tür semptomların ve duygulanım farklılıklarının oluşumu açısından yakından gözlenmelidir. Vareniklinin şizofreni, bipolar hastalıklar ve major depresyon geçiren olgularda güvenilirlik çalışmaları henüz yapılmadığından bu tür seçilmiş olgularda ancak psikiyatri uzmanlarının yakın takibi ile kullanımı önerilmektedir. İlacın dikkatte azalma ve görüntü bozukluğu yapabildiğinin bildirilmesini takiben özellikle uzun süre araç kullananlarda, ağır vasıta şoförlerinde emniyetle kullanılamayabileceği gündeme gelmiş, takiben pilotlarda ve hava trafik kontrolörlerinde kullanılmaması önerilmiştir (28).

Vareniklinin diğer sigara bırakma tedavileri ile kombinasyonları konusunda yeterince veri yoktur. Ancak bupropion ve vareniklin farklı terapötik mekanizmalar ile sigara bırakma tedavinde kullanıldıkları için kombinasyonları özellikle nüks ihtimalinin yüksek olduğu olgular için önerilmektedir (14). Vareniklin ve NYKT ise aynı reseptör üzerinden terapötik mekanizmaları çalıştırdığından birlikte kullanımlarının doğru olmayacağı öngörülmektedir. Vareniklinin ortalama tedavi süresi 12 haftadır, ancak 24 haftalık tedavinin sigarayı 6 ay ve 1 yıl için bırakmış kalma başarılarını artırdığı da görülmüştür (17). Tedavi süresinin uzatılması nüks eğilimi olan olgular için düşünülebilir. Ancak sigara bırakma yaklaşımları sırasında farmakoterapiye eşlik eden davranış desteği ve motivasyonel destek yöntemlerinin sigara bırakma başarısını artıracakları unutulmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Uzaslan E. Sigara bırakmada farmakolojik tedavi. *Güncel Göğüs Hastalıkları* 2008; 3:77-85.
2. Jimenez-Ruiz CA. Pharmacological treatment for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42:74-97.
3. Ascher JA, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395-401.
4. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004; 328:509-11.
5. Settle Jr EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4):32-6.
6. Hurt RD, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337:1195-202.
7. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002; 62 (Suppl 2):25-35.
8. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI:10.1002/14651858.CD000031.
9. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 15;179:135-44.
10. Simon JA, et al. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1797-803.
11. Cox LS, et al. Efficacy of bupropion for relapse prevention smokers with and without a past history of major depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19:828-34.
12. Tonstad S, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24:946-55.
13. Tashkin D, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1571-5.
14. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008; 359:2018-24.
15. Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, et al. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33:23-9.
16. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2000; 2:19-37.

17. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4 beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005; 48:3474-7.
18. Jorenby DE, Hays JT, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56-63.
19. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained- release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47-55.
20. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. 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.
21. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64-71.
22. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103:146-54.
23. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008; 63:717-24.
24. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3):CD006103.
25. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1269-70.
26. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1269.
27. Center for Drug Evaluation and Research. Varenicline (marketed as Champix) information: FDA alert. Rockville, MD: Food and Drug Administration,2008. <http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>.)
28. Strong safety signal seen for new varenicline risks. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices, 2008. (Accessed October 10, 2008, at <http://www.ismp.org/docs/vareniclineStudy.asp>).

# FARMAKOLOJİK TEDAVİ

## III - İKİNCİL SEÇENEK İLAÇLAR VE YENİ GELİŞTİRİLEN PREPARATLAR

Esra UZASLAN

Günümüzde sigara bırakma tedavileri amacı ile kullanılan farmakolojik ilaçlar birincil, ikincil seçenek ve yeni geliştirilenler olarak üç gruba ayrılmaktadır. Nortriptilin, klonidin ve antidepresanlar ikincil seçenek ilaçlar arasında yer almaktadır (1,2). Yeni geliştirilen preparatlar arasında da nikotin aşısı ve rimonabant gibi kannabinoid (CB1) reseptörlerin selektif antagonisti olan farklı preparatlar yer almaktadır. Bu preparatlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu bölümde adı geçen ikincil seçenek ilaçlar ve yeni geliştirilen preparatlar literatür verileri ile tartışılacaktır.

### **Nortriptilin**

Nortriptilin bir trisiklik antidepresan olup, sigara bırakmadaki etki mekanizması açık değildir. Antidepresan etkinlik mi sigara bırakılmasını sağlıyor, yoksa noradrenerjik etki ile nikotin benzeri etkinlik mi sağlıyor tartışılmaktadır (3-9). Günlük kullanım dozu 8-12 hafta süre ile 75-100 mg/gündür. İlaç günde 25 mg dozu ile başlanıp, 3 hafta içinde artırılarak 75 mg günlük doza ulaşılır. Terapotik serum düzeyine ulaşıldığında (10-30. günler arasında) sigara bırakılır (10). Tedavinin 12. haftasından sonra doz azaltılarak kesilmelidir. Tedavi süresi 14 haftaya kadar uzayabilir. Nikotin yoksunluk semptomlarından irritabilite, öfke, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü ve huzursuzluk üzerine etkilidir. Açlık hissi ve yemeğe artışı etkilememektedir. Nortriptilin klinik etkinliği üzerine yapılan metaanaliz, ilacı kullananlarda sigara bırakma başarısını 2.34 kat artırdığını göstermiştir (4). Plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği %20.6-37 bulunmakla birlikte (5,8), metaanalizler nortriptilin kullanan olgular için sigarayı uzun süre bırakmış kalma başarısını her 100 olguda 7-15 kişi olarak bildirmektedir (9). Bu nedenle yüksek hasta popülasyonlu araştırmalara ihtiyaç vardır. Nortriptilin nikotin transder-

mal bandı ile birlikte kullanımının tek başına bant kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (11). Yan etki sıklığı %38-78 olup, yan etkiler nedeni ile ilacı bırakma oranı %4-12'dir. Nortriptilinin en sık belirtilen yan etkileri antikolinergik etkiler ile ilgili olup, ağızda kuruma, konstipasyon, sedasyon, diğer yan etkiler ise aritmi, hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu ve bulanık görmedir (7). İlacın kullanımının kontrendike olduğu durumlar aritmi, miyokard infarktüsü ve ağır karaciğer yetmezliğidir. Epilepsi, kardiyak hastalık ve psikoz öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. İlaç kesilirken aniden bırakılmamalıdır.

### **Klonidin**

Klonidin, sigara bırakma tedavilerinde 2. seçenek ilaçlar arasında yer alan imidazol grubundan, alfa-2 noradrenergik agonist etkili, sempatik aktiviteyi inhibe eden, santral sinir sistemi etkileri ile sedasyon ve anksiyoliz yapan bir ilaçtır. Sistemik etkileri ise hipotansiyon ve bradikardidir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Tedavi rehberlerinde sigara bırakmada ikincil seçenek ilaçlar arasında yer almaktadır (11). Sigara bırakma tedavisinde etkinliği tartışmalıdır (12). Nikotin yoksunluk semptomlarının neden olduğu anksiyeteyi ve aşırı içme isteğini azaltır. Kullanım dozu günde iki kez 100 mg olmakla birlikte yavaş yavaş artırılarak günde 400 mg doza çıkılabilir (10). Tedavi sigara bırakmadan önce başlanarak terapötik serum konsantrasyonuna ulaşıldıktan sonra ilaç bırakılır. Transdermal doz ise günde 0.1-0.3 mg'dir. Tedavi süresi 3-4 haftayı aşmamalıdır. Yan etkileri uygulanan doz ile artmaktadır. Sık bildirilen yan etkiler postural hipotansiyon, sedasyon, ağız kuruması, konstipasyondur. İlacın klinik etkinliğinin değerlendirildiği araştırmaların metaanalizinde klonidinin sigara bırakmadaki başarıyı 1.89 kez artırdığı saptanmıştır (13). İlacın santral sinir sistemini deprese eden ilaçlar ile etkileşimi olması dikkatli kullanımını gerektirir. İlaç kesilirken aniden bırakılmaması gereklidir. Birden kesmek "rebound" hipertansiyon, ajitasyon ve tremora neden olabilir. Sigara bırakma tedavilerinde birincil seçenek ilaçların ve nortriptilinin başarılı olamadığı olgularda denenebilir.

### **Antidepresanlar ve diğer ilaçlar**

Bupropion ve nortriptilinden farklı diğer antidepresanlar, sigara bırakılırken yaşanan yoksunluk semptomlarını ve depresif duygulanımı kontrol etmek amacıyla sigara bırakma tedavileri olarak kullanılmışlardır. Farklı farmakolojik mekanizmalar ile etki gösteren bu ilaçların sigara bırakma tedavilerinde kullanımları tartışmalıdır (10).

**Mekamilamin**, nikotin antagonisti olup, nikotinin ödül yolağındaki etkinliğini bloke ederek, aşırı sigara içme isteğini azaltmaktadır. Nikotin yerine koyma tedavileri ile birlikte kullanımının sigara bırakmadaki başarıyı arttırabileceği üzerine çalışmalar devam etmektedir (14,15).

**Monoaminooksidaz inhibitörleri**, dopamin metabolizmasını inhibe ederek yoksunluk semptomlarını azaltmaktadırlar. Moklobemid, lazabemid ve selejilin

sigara bırakma tedavisi amacı ile araştırılmış olan MAO inhibitörleri olup farklı etkinlikler bildirilmiş ve ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

**Anksiyolitik** ilaçlardan buspiron, diazepam, meprobamat, ondansetron ve be-tablokerler farklı klinik çalışmalarda sigara bırakma tedavisi olarak denenmiştir. Anksiyete sigara bırakırken yaşanan semptomlardan biridir. Anksiyolitikler ve antidepressanlar serotonin, dopamin ve norepinefrinde sigaranın etkisine benzer bir artış yapabilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda anksiyolitiklerin sigara bırakma tedavilerinde yer alabileceği gösterilememiştir (16).

### **Rimonabant**

Kannabinoid (CB1) reseptörlerin selektif antagonisti olup beyinde iştah ve si-gara içme isteğine neden olan spesifik reseptörlere bağlanarak bunları bloke eder. Hayvan deneylerinde kannaboid reseptör sisteminin nikotinin santral si-nir sistemi etkilerini kısmen etkilediği gösterilmiştir. Kannaboid reseptör siste-minin aktivasyonu nikotinin motivasyonel ve dopamin salgısı üzerine etkileri-ni aktive edebilmektedir (17,18). Nikotin yerine koyma tedavilerine benzer et-kinliği olmakla birlikte kilo alımının engellenmesinde daha etkili olduğu bulun-muştur. Yapılan çalışmaların analizinde rimonabant'ın 20 mg'lık dozunu alan olgularda bir yıl sigara bırakmış kalma oranı 1.61 (C.I %95; 1.12 to 2.30) bu-lunurken 5 mg'lık dozu anlamlı bir etki göstermemiştir (19). Nüks önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda ise rimonabant'ın 20 mg'lık dozunu alan olgu-larda, rimonabant 5 mg veya plasebo alanlara göre sigara içmeden kalanla-rın oranı 1.5 kat artmıştır. Rigotti ve arkadaşlarının rimonabantın nikotin ban-dı ile kombinasyonunun sigara bırakmadaki etkinliğini araştırdıkları çok mer-kezli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında iki ilacın kombinasyonunun tek başına rimonabant kullanımına göre olgunun sigarayı bırakma başarısını artırı-dığı gösterilmiştir (20). Rimonabant kullananlarda en sık görülen yan etki bu-lantı ve üst solunum yolu enfeksiyonudur, ancak ciddi yan etki oluşturma ola-sılığı düşüktür. Plasebo kontrollü çalışmalarda rimonabant kullanarak sigarayı bırakan grupta kilo alımının daha az olduğu görülmüştür. Ancak rimonaban-tı kilo kontrolü için kullanan kişilerde depresyona eğilim oluşması konusun-da kaygılar vardır.

### **Nikotin aşısı**

Nikotin aşısı, nikotine karşı antikorların oluşmasını sağlar. Antikorlar nikotini bağlayarak yeni oluşan molekülün kan beyin bariyerini geçmesi ve nikotinin nö-ral reseptörlere ulaşım ile ilgili etkilerini göstermesini engeller. Bu ne-denle sigara içiminin etkilerini hissedemeyen olguda, sigarayı tekrar içme iste-ği yönündeki nikotin etkileri (reinforcement) azalmakta, bu durum sigara içme davranışında değişikliğe neden olmaktadır. Nikotin aşısı ile bağışıklanan olgular-da, Nukleus Akkumbens'den nikotin ile indüklenen dopamin salınımının engel-lendiği görülmüştür. Nikotin aşısı geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmek-



tedir. Bildirilen ön çalışma sonuçları aşının emniyetli, tolere edilebilir ve immuniteyi uyarıcı etkisi olduğu şeklindedir. Ancak aşının immunité üzerindeki etkisi kişisel değişkenlikler göstermektedir. Antikor yanıtının yüksek olduğu olgularda, plasebo ile karşılaştırıldığında, sigara bırakmış kalma başarısını arttığı ve sigara tüketim miktarının anlamlı oranda azaldığı görülmüştür. Antikor yanıtının orta ve az düzeyde olduğu olgularda bu yanıtlar plasebodan farklı değildir (21,22). Aşı uygulanan hangi olgunun yüksek antikor yanıtını verebileceğini tahmin etmek mümkün olmamaktadır. Nikotin aşısının nüksü engelleyebileceği yönünde bulgular vardır (23).

### KAYNAKLAR

1. Uzaslan E. Sigara bırakmada farmakolojik tedavi. Güncel Göğüs Hastalıkları 2008; 3:77-85.
2. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
3. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 491-9.
4. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1: CD00031.
5. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, et al. Nortriptyline and cognitive behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:683-90.
6. Hall SM, et al. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2100-7.
7. Haggstram F, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, et al. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19:205-9.
8. Costa CL, Younes RN, Lourenco MTC. Stopping smoking: a prospective randomized double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 2002; 122:403-8.
9. Wagena EJ, Knipschild P, Zeegers MPA. Should nortriptyline be used as a first-line aid to help smokers quit? Results from a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2005; 100:317-26.
10. Jimenez-Ruiz CA. Pharmacological treatment for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42:74-97.
11. Prochazka AV, Kick S, Steinbrum S, et al. A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2004; 164:2229-33.
12. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Clinical Practice Guideline. Treating Tobacco Use and Dependence. Rockville, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
13. Gourlay SF, Stead LF, Benowitz N. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue, 3: CD000058.
14. Lancaster T, Stead LF. Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2:CD001009.
15. Glover ED, Laflin MT, Schuh KJ, et al. A randomized, controlled trial to assess the efficacy and safety of a transdermal delivery system of nicotine /mecamylamine in cigarette smokers. *Addiction* 2007; 102:795-802.

16. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD002849.
17. Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:389-94.
18. Cohen C, Perrault G, Voltz C, et al. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002; 13:451-63.
19. Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD005353.
20. Rigotti NA, Gonzales D, Dale LC, et al. CIRRU Study Group. A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain. *Addiction* 2009; 104:266-76.
21. Hatsukami D, Rennard S, Jorenby D. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:456-67.
22. Heading CE. Drug evaluation: CYT-002-NicQb, a therapeutic vaccine for the treatment of nicotine addiction. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8:71-7.
23. Oliver JL, Pashmi G, Barnett P, et al. Development of an anti-cotinine vaccine to potentiate nicotine-based smoking cessation strategies. *Vaccine* 2007; 25:7354-62.

# SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİNDE DAVRANIŞCI VE BİLİŞSEL YÖNTEMLER

Oğuz KILINÇ

Tütün bağımlılığının patogeneğinde diğer bağımlılıklarda olduğu gibi 3 boyuttan sözedilebilir. Psikolojik, davranış, nörobiyolojik boyut, bu üç boyutu oluşturur. Sigara bırakma tedavilerinde bu üç boyutun eşit oranda dikkate alınması ve gerekli girişimlerin yapılması önemlidir. Aksi takdirde kalıcı olarak sigaranın bırakılması zorlaşmaktadır.

Bu bölümde bu üç boyut tanımlanacak, davranış ve psikolojik boyuta müdahaleye yönelik davranışçı ve bilişsel yöntemlere yer verilecek, nörobiyolojik boyuta müdahale etmek için kullanılan farmakoterapi ise ilgili bölümde yeralacaktır.

Sigara içiminin psikolojik ve davranış boyutunu algılamak ve bunlara yönelik bilişsel ve davranışçı tedavileri uygulamak tedavi başarısını artırmaktadır (1).

Davranışçı ve bilişsel tedavilerde yanıtı aranan sorular aşağıda sıralanmıştır;

- 1- Sigara içimini kışkırtan faktörler nelerdir?
- 2- Davranış hangi durumlarda ortaya çıkmaktadır?
- 3- Sonuçları ne olmaktadır?
- 4- Sorunun sürmesini sağlayan faktörler nelerdir?

## **Kışkırtıcı Faktörler**

Durumsal faktörler (işyerinde, evde, arabada), davranışsal faktörler (çay, kahve, yemekten sonra vb.), bilişsel faktörler (çok sıkıldım sigara içersem rahatlarım, bu yemeğin üzerine bir sigara iyi gider vb.), duygusal faktörler (öfke, neşe, sıkıntı vb.), kişilerarası faktörler (arkadaşlarla birlikteyken sigara içme vb.), fizyolojik faktörler (yoksunluk belirtileri) olarak özetlenebilir.

### **Sürdürücü Etkenler**

İçtikten sonra hızlı oluşan rahatlama duygusu en önemli sürdürücü etkidir. Bunun yanında sigara içenlere tepkisel söylemler kişileri sigara içmeye daha da yaklaştırabilir.

Her kişide sigara içmeyi kışkırtan faktörler ve sürdürücü etkenler farklıdır. Dolayısıyla bilişsel ve davranışçı tedaviler kişiye özgü olmalıdır. Her içicide kışkırtıcı ve sürdürücü faktörler saptanmalı, hastanın farkına varmasını sağlamalı ve düzeltmesine yardımcı olunmalıdır.

### **Psikolojik Boyut**

Kişiler, nesnelere ve olaylar direkt duyguya yol açmazlar. Duygudan önce düşünce oluşur, düşünce duyguyu, duygu da davranışı belirler. Nesneyle ilgili düşünce olumluysa duygu sevme olarak ortaya çıkmakta bu da nesneyi kullanmayı sağlayan sürdürücü etken olarak rol oynamaktadır.

Sigara içimiyle ortaya çıkan ve kişi tarafından olumlu olarak algılanan etkiler (konsantrasyonun güçlenmesi, stresle başa çıkmanın kolaylaşması, el göz koordinasyonunun düzelmesi, öfori vb.) nedeniyle sigara içimi nedeniyle zaman içinde oluşacak zararlar göz ardı edilir. Bir nevi görme kusuru oluşur. Kişi sigara içimine bağlı ciddi bir hastalıkla karşılaştığında çoğunlukla bu görme kusuru ortadan kalkar, sigara bırakmada amaç bu kalıcı hasarlar oluşmadan bağımlının görme kusurunun ortadan kaldırılmasıdır. Görme kusurunun kaldırılması konusunda hekimin bağımlıya yardımcı olması önemlidir. Görme kusurunun ortadan kaldırılması sigara hakkında oluşan olumlu düşüncelerin (sigara tek lüksüm, sigara benim tek dostum, stresimle başa çıkmama yardımcı oluyor vb.) olumsuz (hastalık yapacak, ciddi sorunlarla karşılaşacağım, pis kokutuyor, bırakırsam sağlığımı kazanacağım vb.) değiştirilmesiyle yakın ilişkilidir. Sigarayla ilişkili olumlu düşüncülerin olumsuzla değiştirilmesi beceridir. Sigaraya karşı olumlu düşünceler değiştirilmeden sigara bırakılsa bile nüks riski oldukça yüksektir. Örneğin sigara benim tek lüksüm diye düşünen bir kişinin duygusu önce ödüllendirilmiş, bırakınca cezalandırılmış olarak ortaya çıkar, yine "sigara benim parçam" diye düşünen kişinin duygusu önce tamamlanmış ve güçlü, bırakınca eksik ve güçsüz olarak ortaya çıkar. Bu duygular kişide sigaraya özlem, içenlere imrenmeye yol açar. Bu durum gerginlik yaratır ve kişiler sudan bir sebeple tekrar sigara içmeye başlarlar. Aksine başlangıçta sigaraya karşı olumsuz düşünce geliştirenlerdeyse başarı duygusu, kendine güvenme, kendisi için iyi bir şey yapma, iyimserlik, özsaygıda artma, enerjik hissetme, sigara içenlere üzülmeye ortaya çıkar. Bu duyguyu yaşama ise sigaradan uzaklaşmayı garanti eden en önemli kazanımdır. Bu düşünceleri fark etmek hastalara fark ettirmek bir beceridir ve öğrenilebilir.

### **Davranış Boyutu**

Bağımlıda sigara içimi çay, kahve, yemekten sonra, alkol, arkadaşlarla birlikte olma, iş yaparken, belli mekanlarda içme gibi durumlarla tetiklenir. Bu koşullar

oluştığında sigara içimi tetiklenir, bırakma sürecinde tetikleyici faktörlerin saptanması ve kontrol edilmesi bırakma girişiminde olumlu katkı sağlamaktadır.

Davranışla ilişkili sigara içme isteğini söndürmek için kullanılan yöntemler kişiden kişiye değişmekle birlikte en sık kullanılanlar; içme isteği olduğunda su içme, yemekten sonraki isteği baskılamak için yemekte oyalanmadan kalkmak ve dişleri fırçalamak, bırakma döneminde sigarayı hatırlatan kahve, çay gibi içecekleri diğer içeceklerle değiştirmek, sigara içilen odada sigara içmeyi çağrıştıran eşyaların yerinin değiştirilmesi, sigarayı hatırlatan kül tablası, çakmak, sigara paketi gibi objelerin uzaklaştırılması gibi yöntemlerdir. Temelinde kompulsif davranışın yer aldığı el alışkanlığını kontrol etmek için elleri meşgul edecek aktiviteleri (anahtarlık, stres topu vb.) kullanmak bu durumu kontrol etmede yararlı olabilir.

### **Nörobiyolojik Boyut**

Sigara içimi sırasında vücuda alınan 4000 den fazla kimyasal maddeden biri nikotindir. Beyinde Nukleus Akkumbens denen ödüllendirme yolağında bulunan nikotinik reseptörler ( $\alpha 4\beta 2$ ) vücuda alınan nikotinle uyarılırlar ve dopamin salgısına yol açarlar (2). Sigaradan alınan yüksek doz nikotinle bu nikotinik reseptörlerin sayısı ve etkinliği artar, bununla birlikte salgılanan dopamin miktarı da iki katına ulaşır, dopamin salgısının artması dopamine bağlı oluşan konsantrasyonu sağlama, el göz koordinasyonunun düzelmesi, iştah azalması, öfori, strese dayanıklılığın artması gibi etkilerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Bu hızla ortaya çıkan etkiler kişi tarafından öğrenilir ve doza bağımlıdır. Zamanla aynı etkiyi oluşturmak için daha yüksek dozda nikotine gereksinim duyulur. Doz arttıkça nikotinle birlikte alınan zararlı kimyasalların dozu da artmakta ve sigaraya bağlı ciddi morbidite ve mortalite riski hızla artmaktadır. Kişi sigarayı bırakmayı düşünüp denediğinde kan nikotin düzeyi düşer bu durumu organizma tehdit olarak algılar ve Lokus Serelous denen bölgeden noradrenalin salgılanır. Noradrenalin salgısı yoksunluk belirtileri denen gerginlik, agresyon, uykusuzluk, depresyon, el göz koordinasyonunda bozulma, konsantrasyon güçlüğü gibi belirtileri ortaya çıkarır. Bu belirtilerin şiddeti kişiden kişiye değişir ancak bağımlıların çoğunda bu belirtileri kendi çabasıyla başka bir değişle iradesiyle kontrol etmek olası değildir. Bu boyutu kontrol etmek için bilimselliği kanıtlanmış sağlık otoriteleri tarafından onay verilmiş farmakolojik ajanların kullanılması gerekmektedir. Farmakoterapinin detayı ilgili bölümlerde anlatılacaktır.

### **DAVRANIŞCI VE BİLİŞSEL MÜDAHALE YÖNTEMLERİ**

Yukarıda bahsedilen nikotin bağımlılığının davranış ve psikolojik boyutlarına davranışçı ve bilişsel yöntemlerle müdahale edilir. Bu yöntemler motivasyonel görüşme teknikleriyle uygulanır. Bu teknikler uygulanırken aşağıda özetlenen temel kurallara uyulması yöntemlerin başarısını artırmaktadır.

Motivasyonel görüşmede temel kurallar hastayla empati yapma, hastanın önem verdiği şeyle (sağlık, ekonomi, çocukları vb.) sigaranın ilişkisini kurma, bırakmaya karşı direnci azaltma ve kişisel etkinliğin desteklenmesidir (3). Görüşme hasta

merkezli olmalı ve hastanın konuşmasına izin verilmelidir. Motivasyon tekniklerini kullanan klinisyenler hastanın tütünle ilişkili duygularını, inanışlarını, düşüncelerini, değerlerini anlamaya çalışmalıdırlar (3). Motivasyonel görüşme sırasında eşitlikçi bir tavır izlenmeli, paternalistik yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Sigara bırakma bir süreç olarak algılanmalı bu süreçte bırakma ve sigara içmeye dönme arasında gidiş gelişler normal olarak algılanmalı, hangi koşul altında olursa olsun hastaya olumlu yaklaşılmalı, yargılayıcı ve suçlayıcı tavır alınmamalıdır.

Motivasyonel görüşme başında öncelikle hastanın bırakma kararlığı araştırılmalıdır. Klinisyenin karşısına gelen kişi bırakmayı düşünmeyen, bırakmayı düşünen ama planlamayan, bırakmayı planlayan, bırakmayı deneyen ya da bırakmış olabilir. Hastanın karar düzeyine uygun müdahalede bulunulmalıdır. Aksi davranış, zaman kaybı ve tedavi başarısızlığına yol açabilir. Örneğin bırakmayı düşünmeyen hastaya bir dakikalık sorma ve önerme müdahalesi bırakmayı düşünürse kendisine yardımcı olunabileceği belirtilmesi yeterliyken, bırakmayı planlayan, bırakmayı deneyen kişilere sorma, önerme, değerlendirme, yardımcı olma ve randevuların planlanması basamaklarının tümü uygulanabilir. Hastanın kararına kişisel tercihi olarak saygı gösterilmeli, yargılama ve çatışmadan kaçınılmalı, hasta bırakma girişiminin avantajları ve dezavantajları konusunda konuşmaya cesaretlendirilmelidir (4).

### **Motivasyonel Görüşme Teknikleri**

Motivasyonel görüşme kişinin sigara içip içmediğini sormak ve önermekten oluşan kısa klinik görüşmeden, çoklu görüşme seanslarına kadar değişebilir. Motivasyonel görüşme teknikleri kendi kendine yardım, birebir görüşme, grup tedavisi, diğer yöntemler şeklinde sınıflanabilir.

### **Kendi Kendine Yardım**

Hastanın kendi kendine yardım etmesi için hazırlanmış materyallerin kullanılmasıyla uygulanır. Bu yöntemin, nikotin yerine koyma tedavisi ya da diğer müdahalelere etkisinin çok fazla olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle tek başına kullanılmaları önerilmez (5).

### **Birebir Görüşme**

Sağlık çalışanları tarafından uygulanan bireyselleştirilmiş motivasyonel görüşmelerin sigara bırakma oranlarını artırdığını gösteren çalışmalar vardır (5). Bu görüşmelerin süresi ve yoğunluğunun bırakma başarısıyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Yoğun klinik görüşmelerin (10 dakikadan uzun), kısa klinik görüşmelere (3-10 dakika) göre bırakma başarısını 1.6 kat artırdığı gösterilmiştir. Yoğun klinik görüşmelerin sayısı da bırakma başarısını etkilemektedir. Yoğun klinik görüşmelerin sekiz ve daha fazla seans uygulanması, 3'den az uygulamalara göre daha fazla yarar sağlamaktadır (5). Bazı otörler hasta hastanede yatarken yapılacak yoğun klinik görüşmelerin daha etkili olduğu görüşündedir. Hastane yatışı sırasında yapılan kısa klinik görüşmeler konusunda çalışma sonuçları çelişkili-

dir. Yatış sırasında yapılacak yoğun klinik görüşmelerin rutin müdahaleye göre bırakma oranlarını artırdığını gösteren kanıtlar vardır (6). Aksine yatış sırasında yapılan kısa klinik görüşmelerin rutin müdahalelere göre üstünlüğünün olmadığını gösteren çalışmalarda sözkonusudur (7).

### **Grup Terapileri**

Grup terapileri bilişsel ve davranışçı tedavilerin uygulandığı başka bir yöntemdir. Bu yöntemin farmakolojik tedavilere eklenmesi ek katkı sağlamaktadır. Kendi kendine yardım yöntemine göre daha etkili, aynı yoğunluktaki bireysel müdahalelerle benzer etkinliktedir (8). Grup tedavilerinin kognitif ve davranışçı tedavilerin pekiştirilmesi ve nüks önlemede en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir (8).

### **Telefon Konsültasyonu**

Sigara bırakma sürecinde olan hastaya düzenli ve hatırlatıcı telefon görüşmeleri planlanması bırakma başarısını artırıcı etkiye sahiptir. Bu konuda yapılan çalışmalarda gerek proaktif (hasta tarafından başlatılan) gerekse aktif (konsültan tarafından başlatılan) telefon müdahalelerinin bırakma başarısını olumlu etkilediği gösterilmiştir (9).

### **Diğer Yöntemler**

Bu grup içinde egzersiz, hipnoz, tiksindirme yöntemleri, akupunktur sayılabilir. Yarar gördüğü bildirilen anekdotal yazılar olsa da sistematik derlemelerde bu yöntemlerin kullanımını destekleyen kanıtların yetersiz olduğu gösterilmiştir (4).

Sonuç olarak; sigara bırakma sürecinde farmakolojik tedavinin yanında davranış ve psikolojik boyuta müdahale edilmesi bırakma başarısını artırmakta, kişinin süreç içinde olumlu olarak desteklenmesini sağlayan motivasyonel görüşme tekniklerinin kullanılması kişiyi süreç içinde tutmayı kolaylaştırmaktadır.

### **KAYNAKLAR**

1. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. Chocrane Database Sys Rew 2001. CD000165.
2. Jarvis MJ Why people smoke? BMJ 2004; 328:277-9.
3. Fiore MC, Jaen CR, Bailey WC, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. Respir Care 2008; 53:1217-22.
4. Laine C, Goldman D. Smoking Cessation. Annals of Intern Med 2007; 2-16.
5. Clinical Practice Guidelines Treating Tobacco use and dependence. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Services. JAMA 2000; 283: 3244-54.
6. Rigotti NA, Munafo MR, Murphy MA, et al. Interventions for smoking cessation in hospitalized patient. Cochran Database Syst Rev 2003. CD001837.
7. Hajek P, Taylor PZ, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: randomised controlled trial. BMJ 2002; 324:87-9.

8. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochran Database Syst Rev 2002. CD001007.
9. Stead LF, Lancaster T, Perera R. Telephone counselling for smoking cessation. Cochran Database Syst Rev 2003. CD002850.



# ZARAR AZALTMA

Funda ÖZTUNA

Sigara bırakma tedavisinde amaç, hastanın tamamen tütün ve tütün ürünlerinden uzak kalmasını sağlamak ve böylelikle hem aktif hem de pasif içicilikten hastayı kurtarmaktır. Mevcut kılavuzların önerileri ve bu kitapta bahsedeceğimiz tüm konular bu yöndeki bilgilerimizi destekler niteliktedir. Ancak literatürde zarar azaltma başlığı adı altında makalelere rastladığınızda kafanızda soru işaretleri belirecektir. Sigara bırakma tedavisi ile uğraşan hekimler olarak bizlerin bu konuda yeterli bilgi sahibi olma zorunluluğumuz vardır. Bazı yazarlar, bu yöntemi sigara bırakmada bir seçenek olarak görmekte ise de hastalar için hedeflediğimiz tedavi hiçbir zaman bu olmamalıdır. Çünkü sigara firmalarının zarar azaltmadan anladıkları yeni ürünler için pazar yaratmaktır. Öyleyse zarar azaltmanın hem tıbbi hem de ticari yönden incelenmesi bu konuyu anlamamızda bize yol gösterecektir.

Zarar azaltma ile ilgili ilk yayın 1974 yılında Lancet'te British Tobacco şirketinin bağımlılık uzmanı olan Michael AH Russel tarafından yazılmıştır (1). Daha sonra Russel ve çalışma arkadaşları burun enfiyesi (nazal snuff) dedikleri, dumansız tütünü sigara içicilerinin hizmetine sunmaları ile konuya olan ilgiyi artırmış ve ard arda bu konuyla ilgili makaleler kaleme alınmıştır (2-5). Ancak bilimsel anlamda zarar azaltma terimi ilk olarak 2001 yılında Amerika Birleşik Devleti (ABD) Bilim Akademisi'nin Tıp Enstitüsü raporunda kullanılmıştır (6). Zarar azaltmanın tanımı; hastanın sigara içmeye bağlı olarak maruz kaldığı toksik maddelerin yol açacağı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için yapılacak yöntemlerin hepsini kapsamaktadır.

Bu bölümde; zarar azaltmak gerçekten bir çözüm olabilir mi ve tütün şirketlerinin bu konuya hangi açıdan baktığının cevaplarını tartışılacaktır.

## TÜTÜN FİRMALARI VE ZARAR AZALTMA

Sigaranın zararları literatürde dillendirilmeden çok önce, bilim adamları ve tütün firmaları tütünün zararlı maddesinin nikotin olduğunu düşünmüşler ve nikotin azaltılırsa toksik etkinin de önüne geçileceğini düşünmüşlerdir. Bu amaçla ilk defa Paul Koenig isminde bir Alman bilim adamı, 1933 yılında, daha az nikotin içeren tütün bitkisi ekimi için patent almıştır (7). Patent Searching and Inventing Resources adlı web sayfası ziyaret edildiğinde, günümüze kadar tütünle ilgili 12196 adet patent alındığı ve bunların 206'sının zarar azaltmaya yönelik girişimler olduğu görülmektedir (8). Tütünün zararları öğrenildikçe tütün firmaları üzerindeki baskılar 1970'li yıllarda belirgin hal almıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi tütün firmalarının zarar azaltmadan anladığı sağlıkçıların anladığı düzeyden çok uzakta olup fırsata dönüştürülmesi gereken bir alan olarak değerlendirilmiş ve buna yönelik yeni ürünler geliştirilmiştir. Bunlar İngilizce "potential reduced exposure products" (PREPs) olarak ifade edilen Türkçe'ye maruz kalınan zararlı maddelerin muhtemelen azaltıldığı ürünler şeklinde çevirisi mümkün olan sigara formlarıdır. Sigara bırakmaya yardımcı olacağı ve daha az zarara maruz kalınacağı belirtilerek kullanıcıya özel filtreli, light, mild, ultralight adı altında daha az kanserojen, daha az nikotin ve daha az tar içerdiği öne sürülen sigaralar piyasaya çıkarılmıştır (9,10). Sigara firmaları, tütünün fabrikada işlenme sırasında içindeki zararlı maddeleri olabildiğince azaltmaya yönelik çalışmalar yaptıklarını ve bu ürünlerin daha az zararlı olduğunu 80 yıldır savunmaktadır. Sigara içenler de bu ürünler sayesinde gerçekten sigarayı bırakabileceklerine ve daha az zarar göreceklarine inanmışlar, ama sonuç tam tersi olmuştur (11-13). Yaklaşık 20 yıldır sigara paketlerinin üzerine böyle ibareler yazarak özellikle kadın içiciler hedef alınmış ve bu sigaraların içimi reklâmlar ile desteklenmiştir. Tütün çerçeve antlaşmasının ardından birçok ülkede artık paketlerin üzerinde tüketiciyi yanıltıcı bu ibareler yasaklanmıştır.

Daha az zararlı olduğu iddia edilen diğer bir tütün çeşidi de, aslında Amerika'nın keşfinden beri bilinen smokeless tobacco-dumansız tütün ürünleridir (DTÜ). Dünya'da bu ürünler başta ABD ve Kuzey Avrupa ülkeleri (İsveç, Danimarka, Norveç vb.), Orta Doğu ülkeleri, Hindistan olmak üzere birçok ülkede ağızdan veya burundan kullanılabilen ürünler şeklindedir (14). Bazı ülkelerde bu tütün ürünlerine başka otlar da karıştırılmaktadır. Ülkemizde Maraş otu diye bilinen çiğneme tütününü de bunlara örnektir. Bu ürünler geleneksel olarak 3 formda bulunmaktadır ve daha çok ABD ve İsveç çıkışıdır (12). Kuru enfiye (powdered dry snuff), çiğneme tütünü (loose leaf chewing tobacco) ve ıslak/nemli enfiye (moist snuff) şeklinde pazarlanmaktadır. Başlangıçta Amerika ve İsveç ürünlerinin fabrikasyonunda farklı yöntemler kullanıldığı için (Amerikan ürünleri fermantasyon yolu ile İsveç ürünleri ise ısı ile pastörize edilerek hazırlanmaktaydı) İsveç ürünleri daha az tütüne özel nitrozaminler (TÖNA) içermektedir. Ancak son 25 yılda bu ürünler içindeki TÖNA miktarları giderek azaltılıp aynı seviyeye çekilmiştir (15).

Bu ürünlerin sağlığa olan etkileri ileriki bölümde tartışılacaktır. Henüz bu ürünler her ülkede bulunmadığından kullanma prevalansları sigaraya yaklaşmamıştır. ABD’de 1991 yılında erişkin erkeklerde kullanma oranı %5.6 (4,8 milyon) kadınlarda %0.6 (533.000) iken, bu oran 2000 yılında erkeklerde %4.4 kadınlarda ise %0.3’e düşmüştür (16,17). ABD Bilim Akademisi’nin Tıp Enstitüsü 2001 raporunda, bu ürünlerin normal sigaradan daha az zararlı olduğuna dair yeterli kanıtın bulunmadığı belirtilmiştir (6). Yine başta Surgeon General Ofisi olmak üzere bir çok sağlık kuruluşu dumansız tütün ürünlerinin normal sigaradan daha az zararlı olduğu bilgisinin yanlış olduğunu ve bunun düzeltilmesi gerektiğinin altını çizmektedirler (14,18,19).

### **TIBBİ BİR YÖNTEM OLARAK ZARAR AZALTMA**

Zarar azaltmayı, sigara bırakmada bir yöntem olarak incelemeyi önce özellikle dumansız tütün ürünlerinin sağlığa olan etkilerini ortaya koyan çalışmalara göz atmak yerinde olacaktır. Öncelikle DTÜ içeriğine bakmak gerekmektedir. Bu ürünler tütünün dışında şeker, su, sodyum klorid, amonyum klorid, mentol, likör, parafin yağı ve gliserol gibi katkı maddeleri ile tatlandırılmaktadır. Bunun yanı sıra TÖNA, az miktarda metal, polisiklik aromatik hidrokarbon (PSAH), az miktarda formaldehit de içermektedirler (20,21). Bu maddelerin yoğunluğu DTÜ’nin işleniş yöntemine (tütsüleme, fermantasyon vb) göre değişmektedir. Ayrıca kullanım sıklığı, kullanan kişinin bunları ağızda ve burunda tutma süreleri, kullananın ağız florası, tükürük miktarı, diğer alışkanlıkları (alkol, ilaç kullanımı), komorbid durumlar ve kişinin genetiği zararlı etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran olası diğer nedenlerdir (22-24).

### **Kardiyovasküler sistem etkileri**

Normal sigara ve DTÜ’nin sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri benzerdir, kalp hızında kan basıncında yükselme yaparlar (25,26). DTÜ kullananlarda kullanmayanlara göre 2.5 kat daha fazla hiperkolesterolemi saptanmıştır (27). Bu bulgulara rağmen yapılan 6 epidemiyolojik çalışmada DTÜ kullananlarda kalp krizi ve inme açısından bir risk bulunamamıştır (28-32). Ancak başka iki çalışmada DTÜ kullanımı ile kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunmuştur (33,34). Asplund 2003 yılındaki derlemesinde DTÜ kullananlarla kullanmayanlar arasında kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, damar duvarı kalınlaşması ateroskleroz gelişimi ve lökosit, hemoglobin, fibrinojen, c-reaktif protein, tromboksan değerleri arasında önemli ve istatistiksel anlamlı fark bulunmadığına dikkat çekmiştir (35). Sigara içen diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (36-39). Person’un yaptığı çalışmada ise ağır DTÜ kullanan tip II diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık riski yüksek bulunmuştur (40). Yapılan çalışmaların çoğunluğu belirgin bir risk artışını göstermese de, bu ürünler için tamamen kardiyovasküler açısından sıfır risk vardır demek zordur.

### Ağız Sağlığı Etkileri

Oral lökoplaki, DTÜ kullananların %60'dan fazlasında görülebilen ve irritasyona bağlı olduğu düşünülen bir patolojidir (39,40). DTÜ'nin yol açtığı lökoplakinin displaziye dönüşme oranı normal sigara içenlere göre %3 daha düşüktür. Bu nedenle kansere ilerleyiş daha az ve yavaştır (43-47). İsveç çalışmasında, geriye dönük olarak 200.000 enfiye kullanan erkek hasta incelenmiş ve bir yıl içerisinde sadece 1 vakada oral kanser geliştiği saptanmıştır (48).

Oral kanserler ile DTÜ arasındaki ilişkinin farkına varılması 1950'li yıllara dayanmaktadır (14). Yapılan vaka kontrollü çalışmaların toplandığı bir analizde, oral ve solunum yolu kanser riski kuru enfiye kullananlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunurken risk oranı (RO)=5,9 (%95 Güven aralığı (GA):1,7-2,0), nemli enfiyede RO=1,0 (%95 GA: 0,8- 1,2) ve çiğneme tütünde RO=1.2 (95% GA: 1.0-1.4) daha düşük bulunmuştur (49).

1998 yılında İsveç'te yapılan iki çalışmanın sonunda oral kanserler ile DTÜ arasında bir ilişki gözlenemediğinden ürünlerin üzerinden 'oral kanser yapabilir' ibaresinin kaldırılmasını talep eden tütün firmaları Avrupa Birliği'ne sözlerini kısmen dinletebilmişlerdir. Ürünlerin üzerinde oral kansere sebep olur yazısı kaldırılabilirse bile 'sağlığa zararlıdır ve bağımlılık yapar' ibaresi kaldırılmamıştır (50-52). Tütün firmaları aksini söylese de DTÜ'nin oral kanser riskini artırmadığına dair güçlü kanıtlar olmadığı için halen sağlıkçılar ve tütün karşıtı dernekler bu konuya dikkat çekmekte ve daha geniş kohort çalışmalarının yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

### Diğer Sistem Kanseri

Dumansız tütün ürünleri içerisinde bulunan ve kanserojen kabul edilen 4-(metilnitrozamino)-1-(3-pridil)-1-butan (NNK) ve NL' nitrosonornikotin (NNN), hayvan deneylerinde en fazla kanser ilişkisi çalışılan maddelerdir (53). Ancak bu moleküller ile yapılan hayvan deneylerinde, insan çalışmalarından farklı olarak çevre ve genetik gibi diğer faktörler ihmal edilmektedir. Yine de ilerideki çalışmalara ışık tutması açısından değerlidir. Çünkü epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkili olup, bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Sıçan yanaklarına sürülen NNK ve NNN ile bu bölgede kanser gelişmiştir (54). Yine NNK, NNN ve bunların metaboliti olan 4-(metilnitrozamino)-1-(3-pridil)-1-butanol (NNAL)'ün pankreas kanserine yol açtığı sıçan deneylerinde gösterilmiştir (55). Sıçanların içme suyuna karıştırılan TÖNA'lerin özofagus ve akciğer kanseri gelişiminde rol oynadıkları bulunmuştur (56). Ancak epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, yukarıda da belirtildiği gibi DTÜ'nin kullanımı ile diğer sistem kanserleri arasındaki ilişki net değildir (57). Ancak 2008 yılında yayınlanan ve 336.381 erkek olgu üzerinde yapılan çalışmada DTÜ kullananlarda kullanmayanlara göre, özofagusun skuamöz hücreli kanserinde (RO=3.5, %95 GA:1.6-7.6) ve kardiya dışı mide kanserinde (RO=1.4, %95 GA:1.1-1.9) artmış risk bulunmuştur (58). Yine

bir İsveç çalışmasında pankreas kanser riski DTÜ'den enfiye kullanımı ile artmış olarak bulunmuş, ancak aynı risk oral ve akciğer kanseri açısından izlenmemiştir (59). İleride yapılacak olan hücresel düzeydeki çalışmalar bu konudaki çelişkileri ortadan kaldıracaktır.

### **Fetus Üzerindeki Etkileri**

Hayvan çalışmalarında gösterildiği üzere nikotin, fetusa toksik ve teratojenik etkilidir (60,61). DTÜ maruziyeti, hayvan fetusunda düşük doğum ağırlığı ve kemiğin yetersiz ossifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur. (62,63). Aynı şeyi insan fetusu için söylemek zordur. Ancak tahmin edilen annenin bu ürünleri kullandığında fetusun medikal nikotin preparatlarına göre daha fazla nikotine maruz kalacağıdır. Çünkü bu ürünlerde hem daha fazla nikotin hem de daha uzun maruziyet süresi vardır (64,65). İsveç'te enfiye tütün kullanan gebelerde yapılan bir çalışmada preeklampsi riski 1.6, düşük doğum ağırlığı riski 1.6 kat yüksek bulunmuştur (66).

### **Zarar Azaltma sigara bırakma yöntemi olabilir mi?**

Dünya Sağlık Örgütü, bu sorunun cevabını 2006 yılında 31 Mayıs sloganı ile 'Tütün her hali ile öldürür' diyerek vermiştir (67). Yine, ABD Halk Sağlığı Servisi tarafından gözden geçirilerek 2008 yılında yayınlanan tedavi kılavuzunda da, sigara dışındaki tütün ürünlerini kullanan hastalar için ayrı bir başlık açılmış ve bu grupta da hedefin tam bırakma yönünde olması gerektiği vurgulanmıştır (68). Ancak, özellikle ağır içicilerde sigara bırakılmıyorsa ne yapılmalıdır sorusunun cevabı henüz net değildir. Çünkü bu insanlar hem kendi hem de çevresi için hastalık riskini artırmaktadır. İşte bu noktada sigara bırakma yöntemi olmasa da en azından zararı azaltmaya yönelik önlemler devreye girebilir. Zarar azaltma yöntemlerini, nikotin yerine koyma tedavisinin (NYKT) uzun süreli kullanımı, içilen sigaranın sayıca azaltılması ve son yıllarda gündeme gelen DTÜ kullanımı olmak üzere 3 başlık altında toplayabiliriz.

Tütünün bağımlılık yapıcı maddesi nikotin, ilaç olarak sadece hastanın bırakma döneminde nikotine bağlı çekilme belirtilerini azaltmak ve nüksleri önlemek için kullanılmaktadır. Lung Health çalışmasında, sigara bırakma tedavisi alan grupta uzun süre NYKT kullanmaya devam eden hastalarda, 5 yılın sonunda artmış bir yan etkiye rastlanmamıştır (69). ABD Halk Sağlığı Servisi 1998 yılındaki kılavuzunda bazı durumlarda özellikle ağır sigara içicilerinde, hastanın sigara içmekten uzun süre NYKT almasının daha sağlıklı olacağına vurgu yapmıştır (70). Uzun süreli NYKT kullanan hastalarda en sık sakızın kullanıldığı görülmüş ve 12 aylık kullanma oranlarının %6.3-17 arasında değiştiği gözlenmiştir (71,72). Shiffman ve arkadaşlarının yaptıkları piyasa araştırma çalışmasında, hastaların 6 ay ve daha uzun süre nikotin ürünleri kullanım oranı %17 iken, süre 12-24 ay arasına çıktığında kullanım oranının %8'e düştüğünü saptamışlardır (73). Uzun dönem nikotin preparatı kullanan hastalarda sigara bırakma oranları açısından anlamlı farklılıklar yoktur (74,75). Bu sonuçlara bakarak, hastaların uzun dönem NYKT

kullanmadıkları ve kullansalar da sonuçları çok etkilemediği görülmektedir. Ancak, 12 çalışmanın metaanalizinde, özellikle kronik hastalarda ve sık relapsı olan hastalarda uzun dönemde, aralıklarla NYKT kullanılmasının faydalı olacağı vurgulanmıştır (76). NYKT'nin zarar azaltmanın diğer bir yöntemi olan içilen günlük sigara miktarının azaltılmasına da katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Dört miligram sakız ile plasebonun 12 aylık kullanımının karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, 13 ayın sonunda nikotin kullananlarda günlük içilen sigara miktarında yaklaşık 4 kat daha fazla düşüş saptanmıştır (77). Yine aynı çalışmada 13 ayın sonunda nikotin kullanan grupta bırakma oranı kullanmayanlara göre 3 kat anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve artmış kardiyovasküler risk saptanmıştır. Benzer bir çalışma da Shiffman ve arkadaşları tarafından yapılmış ve hem günlük içilen sigara miktarının azaltılmasında hem de bırakma da NYKT'nin başarılı olduğu gösterilmiştir (78).

Günlük içilen sigara sayısının azaltılmasının, sadece miktarı azalttığı ama toksik maruziyeti devam ettirdiği düşünülürse gerçekten zarar azaltmada kullanılacak bir yöntem gibi durmamaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalar, özellikle kalp hastalıkları ve akciğer kanseri yönünden riski azaltmadığını göstermektedir (79-81). Norveç'te, 1970-2002 yılları arasında yapılan, 23.521 erkek ve 19.201 kadın hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, günde 1-4 sigara içmenin zarar azaltıp azaltmayacağı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, sigara sayısı azaltılsa bile başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diğer ölüm nedenlerinde riskin azalmadığı hatta kadın cinsiyette erkeğe göre akciğer kanseri riskinin daha belirgin olduğu bulunmuştur (82). Aynı yazarların prospektif kohort tipi başka bir araştırmasında, ağır içici olan (15 taneden fazla sigara/gün) 24.959 erkek ve 26.251 kadın hasta, 1970-2003 yılları arasında takip edilmiştir (83). Ağır içicilerde sigara tüketimi %50 azaltılsa da, kardiyovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, akciğer kanseri ve diğer hastalıklara bağlı mortalite oranlarında anlamlı bir azalma bulamamışlardır. Benzer sonuçlar Kopenhag çalışmasında da bulunmuştur (84) Kopenhag çalışmasının sonuçlarının irdelendiği başka bir çalışmada ise, hafif içicilerde akciğer kanseri gelişme riski ağır içicilere göre hazard oranı (HO) 0.73 (%95 GA: 0.54-0.98) daha az bulunmuştur (85). Ancak hiç sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında içilen sigara sayısının %50 azaltılması halen yüksek risk taşımaktadır (HO:0.44'e karşı HO:0.09).

DTÜ'nin zarar azaltmada kullanımı, özellikle İsveç deneyimi sonrası dikkat çeker hale gelmiştir (86). İsveç'li erkeklerde yüksek enfiye kullanım oranı olmasına rağmen tütüne bağlı ölüm oranları düşük bulunduğu, DTÜ zarar azaltmada bir seçenek olabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir (87,88). Sigara bırakmada ki rolünün araştırıldığı İsveç çalışmasında, erkeklerdeki enfiye kullanımını %20 iken bayanlarda %2 bulunmuştur (89). Erkekler sigarayı bırakırken %30,4 oranında enfiye kullanırken bayanlar da oran %8,7'de kalmış, ancak NYKT bayanlarda daha fazla tercih edilen bir yöntem olarak saptanmıştır (89). İsveç çalışmasına benzer bir çalışma da ABD'de yapılmıştır.

Ancak, bu çalışmada DTÜ kullanma oranı İsveç'ten farklı olarak erkeklerde %4'ün altında bulunmuş, bırakma oranlarına bakıldığında erkek ve bayanlar arasında DTÜ kullanım açısından bir fark bulunamamıştır (90). ABD'de ülke çapında yapılan başka bir çalışmada, sigara içen 359.000 erkek hastanın %73'nün DTÜ'ne geçerek sigarayı bıraktığı, kadınlar da ise oranın %38'de kaldığı tespit edilmiştir (91). İki yüz atmış üç hastanın 120'ne sadece grup terapisi 143'ne de grup terapisi ve DTÜ'nün birlikte kullanıldığı kontrollü randomize Danimarka çalışmasında, ilk 7 haftada DTÜ kullanan hastalarda bırakma oranı %36, kontrol grubunda %21 (OR=2.52, p=.001) bulunmuştur (92). Ancak 6 ayın sonunda, bırakma oranları arasında bir fark bulunamamıştır ve hastaların %17,5'inin 6 ayın sonunda halen DTÜ kullanır durumda oldukları bildirilmiştir. DTÜ, her ne kadar tütüne bağlı hastalık riskini sifıra indirmese de normal sigaraya göre daha az toksiktir (93,94). Ancak, içtikleri nikotin miktarı NYKT'de kullanılan medikal nikotin ürünlerinden fazla olduğundan bağımlılık yapma riski daha fazladır (95,96).

Sonuç olarak zarar azaltma, kelime anlamına bakıldığında bile çok masum bir yöntem değildir. Tütün şirketleri, özellikle DTÜ konusunda yanlış bilgilendirmeye devam ederken bilim adamlarına daha çok iş düşecek gibi görünmektedir. Yazının başında da vurgulandığı gibi hekimler, hastanın sağlığı tarafında olmak zorundadır. Hedefimiz ve çabamız zarar azaltmadan ziyade tamamen bırakmaya yönelik olmalıdır. Zor olgularda, DTÜ ürünleri ve sigara sayısının azaltılması yerine uzun süreli NYKT daha akılcı bir seçenek gibi durmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Russell MAH. Realistic goals for smoking and health: a case forsafer smoking. *Lancet* 1974; 1:254-8.
2. Russell MAH, Jarvis MJ, Feyerabend C. A new age for snuff? *Lancet*1980; 1:474-5.
3. Kirkland LR. The nonsmoking uses of tobacco. *New Engl J Med* 1980; 303:165.
4. Russell MAH, Jarvis MJ, Devitt G, Feyerabend C. Nicotine intake by snuff users. *BMJ* 1981; 283:814-7.
5. Russell MAH, Jarvis MJ, West RJ, Feyerabend C. Buccal absorption of nicotine from smokeless tobacco sachets. *Lancet* 1985; 2:1370.
6. Stratton K, Shetty P, Wallace R, Bondurant S, (eds): Clearing the smoke. Assessing the science base for tobacco harm reduction. Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC; 2001.
7. Paul Koenig. Method for cultivating tobacco-Patent no:1997369. [www.LitmanLaw.com/FreeInformation](http://www.LitmanLaw.com/FreeInformation).
8. Patent Searching and Inventing Resources. [www.freepatentsonline.com](http://www.freepatentsonline.com).
9. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50:307-64.
10. Wayne GF. Potential reduced exposure products (PREPs) in industry trial. *Tobacco Control* 2006; 15 (Suppl IV):90-7.
11. US Department of Health and Human Services. Smoking and Tobacco Control Monograph 13: risks associated with smoking cigarettes with low tar machine-measured yields

- of tar and nicotine, US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. National Cancer Institute, October, 2001.
12. Thun MJ, Burns DM. Health impact of reduced yield cigarettes: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Tob Control* 2001; 10 (suppl I): 4-11.
  13. Pollay RW, Dewhirst T. The dark side of marketing seemingly Lightcigarettes: successful images and failed fact. *Tob Control* 2002; 11 (suppl I):18-31.
  14. Rodu B, Godshall WT. Tobacco harm reduction: an alternative cessation strategy for in-veterate smokers. *Harm Reduction Journal* 2006; 3:1-23.
  15. Ahlbom A, Olsson UA, Pershagen G. Health risks associated with moist snuff. Socialstyrelsen (Swedish National Board of Health and Welfare), Stockholm, Sweden 1997.
  16. Centers for Disease Control and Prevention, 1993: Use of Smokeless Tobacco Among Adults - United States. *MMWR* 1991; 42:263-6.
  17. Tomar SL. Trends and patterns of tobacco use in the United States. *Am J Med Sci* 2003; 326:248-54.
  18. Tobacco use compared to other drug dependencies. In *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General Volume Chapter V.* U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Rockville, MD; 1988.
  19. American Cancer Society: Spit (Smokeless) Tobacco. [<http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED-10-2x-Smokeless-Tobacco-and-Cancer.asp?sitearea=PED>]
  20. Savitz DA, Meyer RE, Tanzer JM, et al. Public Health Implications of Smokeless Tobacco Use as a Harm Reduction Strategy. *American Journal of Public Health* 2006; 96:1934-9.
  21. Hoffmann D, Adams JD, Lisk D, et al. Toxic and carcinogenic agents in dry and moist snuff. *J Natl Cancer Inst.* 1987; 79:1281-6.
  22. Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of mouth cancer in 1989: a review. *J R Soc Med* 1990; 83:724-30.
  23. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1237-43.
  24. Scully C. Oncogenes, tumor suppressors and viruses in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:337-47.
  25. Westman EC. Does smokeless tobacco cause hypertension? *South Med J* 1995; 88:716-20.
  26. Edwards JG. An unusual case of nicotine dependence. *Psychol Med* 1987; 17: 779-81.
  27. Tucker LA. Use of smokeless tobacco, cigarette smoking, and hypercholesterolemia. *Am J Public Health* 1989; 79:1048-50.
  28. Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, et al. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992; 305:1252-6.
  29. Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction. A population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1784-90.
  30. Accortt NA, Waterbor JW, Beall C, Howard G. Chronic disease mortality in a cohort of smokeless tobacco users. *Am J Epidemiol* 2002; 156:730-7.
  31. Hergens M, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G. Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiol* 2005; 16:12-6.
  32. Johansson S, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *J Cardiovasc Prevent Rehab* 2005; 12:387-92.



33. Henley SJ, Thun MJ, Connell C, Calle EE. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Cause Contr* 2005; 16:347-58.
34. Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Pub Health* 1995; 84:399-404.
35. Asplund K, Nasic S, Janlert U, Stegmayr B. Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men: a nested case-control study. *Stroke* 2003; 34:1754-9.
36. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130:1101-8.
37. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83:211-4.
38. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of noninsulin dependent diabetes in middle aged British men. *Br Med J* 1995; 310:560-4.
39. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, et al. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *Br Med J* 1995; 310:555-9.
40. Persson PG, Carlsson S, Svanstrom L, et al. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med* 2000; 248:103-10.
41. Grady D, Greene J, Daniels TE, et al. Oral mucosal lesions found in smokeless tobacco users. *JAMA* 1990; 121:117-23.
42. Sinusas K, Coroso JG, Sopher MD, Carbtree BF. Smokeless tobacco use and oral pathology in a professional baseball organization. *J Fam Pract* 1992; 34:713-8.
43. Greer RO, Poulson TC, Boone ME, et al. Smokeless tobacco associated oral changes in juvenile, adult and geriatric patients: Clinical and histomorphologic features. *Gerodontology* 1986; 2:87-98.
44. Andersson G, Axell T. Clinical appearance of lesions associated with the use of loose and portion-bag packed Swedish moist snuff: a comparative study. *J Oral Pathol Med* 1989, 18:2-7.
45. Smith JF, Mincer HA, Hopkins KP, Bell J. Snuff-dipper's lesion. A cytological and pathological study in a large population. *Arch Otolaryngol* 1970; 92:450-6.
46. Roed-Petersen B, Pindborg JJ. A study of snuff induced oral leukoplakias. *J Oral Pathol* 1973; 2:301-3.
47. Axell T, Mornstad H, Sundstrom B. The relation of the clinical picture to the histopathology of snuff dipper's lesions in a Swedish population. *J Oral Pathol* 1976; 5:229-36.
48. Axell T, Mornstad H, Sundstrom B: Snuff and cancer of the oral cavity. A retrospective study. *Läkartidningen* 1978; 75:1224-6.
49. Rodu B, Cole P. Smokeless tobacco use and cancer of the upper respiratory tract. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93:511-5.
50. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J Cancer* 1998; 77:341-6.
51. Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82:1367-75.

52. European Commission: Directive 2001/37/EC of the European Parliament and of the Council. [[http://europa.eu.int/eurllex/pri/en/oj/dat/2001/l\\_194/l\\_19420010718en00260034.pdf](http://europa.eu.int/eurllex/pri/en/oj/dat/2001/l_194/l_19420010718en00260034.pdf)]. June 5, 2001.
53. Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9:667-5.
54. Hecht SS, Rivenson A, Braley J, et al. Induction of oral cavity tumors in F344 rats by tobacco-specific nitrosamines and snuff. *Cancer Res* 1986; 46:4162-6.
55. Rivenson A, Hoffmann D, Prokopczyk B, et al. Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F344 rats by tobacco-specific and Areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res* 1988; 48:6912-7.
56. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998; 11:559-603.
57. Waterbor J, Adams R, Robinson J, et al. Disparities between public health educational material and the scientific evidence that smokeless tobacco use causes cancer. *J Cancer Educ* 2004; 19:17-28.
58. Zendejdel K, Nyrén O, Luo J, et al. Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *Int J Cancer* 2008; 122:1095-9.
59. Luo J, Ye W, Zendejdel K, et al. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 16:2015-20.
60. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285:931-45.
61. Carmines EL, Rajendran N. Evidence for carbon monoxide as the major factor contributing to lower fetal weights in rats exposed to cigarette smoke. *Toxicol Sci* 2008; 102:383-91.
62. Paulson RB, Shanfeld J, Prause L, et al. Pre- and post-conceptual tobacco effects on the CD-1 mouse fetus. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991; 11:48-58.
63. Paulson RB, Shanfeld J, Mullet D, et al. Prenatal smokeless tobacco effects on the rat fetus. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14:16-25.
64. 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.
65. Fant RV, Henningfield JE, Nelson RA, Pickworth WB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist snuff in humans. *Tob Control* 1999; 8:387-92.
66. England LJ, Levine RJ, Qian C, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1035-40.
67. Tobacco deadly in any form or disguise 2006. [<http://www.who.int/tobacco/resources/publications/wntd/2006/en/index.html>]. WHO, Geneva.
68. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. *Am J Prev Med* 2008; 35:158-76.
69. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, et al. Safety of Nicotine Polacrilex Gum Used by 3,094 Participants in the Lung Health Study. *Chest* 1996; 109:438-45.
70. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of the Surgeon General, 1988. Rockville, Maryland: Pub-

- lic Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health, 1988. (DHHS Publication No (CDC) 88-8406.)
71. Hajek P, Jackson P, Belcher M. Long-term use of nicotine chewing gum: occurrence, determinants, and effect on weight gain. *JAMA* 1988; 260:1593-6.
  72. Hughes JR, Gust SW, Keenan R, et al. Long-term use of nicotine vs. placebo gum. *Arch Intern Med* 1991; 151:1993-8.
  73. Shiffman S, Hughes JR, Pillitteri JL, Burton SL. Persistent use of nicotine replacement therapy: an analysis of actual purchase patterns in a population based sample. *Tobacco Control* 2003; 12:310-6.
  74. Hajek P, Jackson P, Belcher M. Long-term use of nicotine chewing gum. Occurrence, determinants, and effect on weight gain. *JAMA* 1988; 16:1593-6.
  75. Hughes JR, Gust SW, Keenan R, et al. Long-term use of nicotine vs placebo gum. *Arch Intern Med* 1991; 151:1993-8.
  76. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tobacco Control* 2006; 15:280-5.
  77. Batra A, Klingler K, Landfeldt B, et al. Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: A double-blind, randomized, placebo-controlled study *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2005; 78:689-96.
  78. Shiffman S, Ferguson SG, Strahs KR. Quitting by Gradual Smoking Reduction Using Nicotine Gum A Randomized Controlled Trial. *Am J Prev Med* 2009; 36:96-104.
  79. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H. Coronary heart disease, cancer and mortality in middle-aged light smokers. *J Int Med* 1992; 231:357-62.
  80. Karachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154:169-75.
  81. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in the Copenhagen City heart study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:702-6.
  82. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tobacco Control* 2005; 14:315-20.
  83. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco Control* 2006; 15:472-80.
  84. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, et al. Smoking Reduction, Smoking Cessation, and Mortality: A 16-year Follow-up of 19,732 Men and Women from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 2002; 156:994-1001.
  85. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of Smoking Reduction on Lung Cancer Risk. *JAMA* 2005; 294:1505-10.
  86. Rodu B, Stegmayr B, Nasic S et al. Impact of smokeless tobacco use on smoking in northern Sweden. *J Intern Med* 2002; 252:398-404.
  87. Bates C, Fagerström K, Jarvis MJ, et al. Union policy on smokeless tobacco: a statement in favour of evidence based regulation for public health. *Tob Control* 2003; 12:360-7.
  88. Foulds J, Ramstrom L, Burke M et al. The effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control* 2003; 12:349-59.
  89. Lindström M. Nicotine replacement therapy, professional therapy, snuff use and tobacco smoking: a study of smoking cessation strategies in southern Sweden. *Tob Control* 2007; 16:410-6.

90. Zhu SH, Wang JB, Hartman A, et al. Quitting Cigarettes Completely or Switching to Smokeless: Do U.S. Data Replicate the Swedish Results? *Tob Control*. *Tob Control* 2009 Jan 23 [Epub ahead of print].
91. Rodu B, Phillips CV. Switching to smokeless tobacco as a smoking cessation method: evidence from the 2000 National Health Interview Survey. *Harm Reduction Journal* 2008; 5:1-7.
92. Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Smoking cessation with smokeless tobacco and group therapy: An open, randomized, controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2008; 10:1365-72.
93. United Nations Focal Point on Tobacco or Health: Social and economic aspects of reduction of tobacco smoking by use of alternative nicotine delivery systems (ANDS). September 22–24, 1997 (ISBN 1 898970 72 6).
94. Royal College of Physicians of London: Protecting Smokers, Saving Lives: The case for a Tobacco and Nicotine Authority, London. [<http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/protsmokers/index.asp>], 2006.
95. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Harm Reduction in Nicotine Addiction: Helping People Who Can't Quit. London: Royal College of Physicians of London, 2007.
96. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. SCENIHR Opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products. Brussels: European Commission, 2008.

# ÖZEL DURUMLARDA SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİ

Leyla SAĞLAM

Sigara bağımlılığı süregelen bir durum olup, bırakma veya bıraktırma çabalarının tekrarlanması gerektirir. Sigaraya başlamak kolay fakat bırakmak çok kolay değildir. Sigara içenlerin büyük bir kısmının sigarayı bırakmak istediği bilinmektedir. Tekrarlayan bırakma girişimlerinde, bağımlılık düzeyleri ve ek sağlık sorunlarının varlığına göre başarı oranları değişebilmektedir. Çok az bir kısmı yardım almaksızın başarılı olabilmektedir. Tedavide, kısa veya yoğun klinik görüşmeler, davranışsal ve bilişsel uygulamalar, farmakolojik tedavi, başarı oranını artırmaktadır.

Her hastanın sigara içme durumu sorgulanmalı ve sigara içiyorsa sigarayı bırakması önerilmelidir. Hekimlerin sigara bırakma konusundaki bilgi ve ilgileri önemlidir. En azından sigara içen hastaların sigara bırakma ile ilgilenen hekimlere veya kurumlara yönlendirilmesi için çaba gösterilmelidir. Göğüs hastalıkları uzmanlarının ise sigara bırakma tedavisi konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları gerekir.

Sigara bırakma tedavileri gebeler, adölesanlar, mental hastalığı olanlar ve ileri yaş gibi özel gruplarda daha hassas ve özel yaklaşım gerektirmektedir.

Sigara bırakmak için gebelik çok uygun bir dönemdir. Sigara içen kadınların, sigaranın kendileri için zararlı olduğunu bilmelerine rağmen sigara içmeye devam ettikleri bilinmektedir. Fakat gebe olduklarını öğrendiklerinde bebeklerine zarar vermemek için kısa sürede sigara bırakmaya motive olmaktadır. Fakat bir kısmının doğum sonrası tekrar sigara içmeye başladıkları görülmektedir. Hem gebelik döneminde hem de doğum sonrası dönemde kadınların sigarayı bırakmalarını sağlamak için, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının da hastayı bilgilendirilmesi ile birlikte sigara bırakma kliniklerine yönlendirilerek tedavi programlarına alınmaları sağlanmalıdır.

Sigara içenlerin çoğunluğunun, sigaraya 20 yaşından önce başladığı bilinmektedir. Erken yaşta sigaraya başlama, daha çok zararlanmaya neden olmakta ve gerek tedavi ile gerekse tedavisiz sigara bırakma girişimlerini zorlaştırmaktadır. Tedavi olanaksız değildir fakat zor olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sigarasız bir toplum için en önemli girişim, gençlerin sigaraya başlamalarını engellemektir. Gençlerin sigara konusundaki düşünceleri ve davranışları, ülkelerin gelecekteki sigara kullanımının bir göstergesi olacaktır.

Sigara içme, ileri yaştaki hastalarda kalp damar hastalıkları, akciğer hastalıkları, kanser nedeniyle daha erken ölüme yol açmaktadır. Genel popülasyon için uygulanan sigara bırakma program ve tedavilerinin ileri yaş grubunda da aynı şekilde uygulanması aynı şekilde başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Ayrıca ileri yaşlarda sigara ile ilişkili hastalıkların bulunması veya yüksek risk oluşturması durumu sigara bırakma motivasyonunu daha fazla artırabilir.

Depresyon, şizofreni, madde kullanımı gibi mental hastalık durumlarında, sigara içme oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tedavinin çok dikkatli yapılması gerekmektedir. Sigara bırakma tedavisi uygulanırken, kişinin psikiyatrik bozukluğunun olumsuz yönde etkilenmemesi için dikkatli olunmalıdır. Psikiyatri uzmanlarının görüşlerine başvurulmalıdır. Kişiyi ve hastalığa göre en uygun tedavi uygulanmalıdır.

“Hatırla, sigara içenler sorun değil, sorun sigaradır. Sigara içenler henüz sigarayı bırakmayı başaramasalar bile, çözümün bir parçası olabilirler. Sigara içenler kapalı ortamlarda ve otomobillerinde sigara içmeyerek iş arkadaşları ve aileleri için dumanlı bir çevre sağlayabilirler”

Dr. Paparangi Reid

## **GEBELER**

Gebelerde sigara içme önemli ve öncelikli bir sorundur. Gebe kadınların sigara içmelerinin, kendilerine zarar vermelerinin yanında, taşıdıkları bebeğe de zarar verdiği bilinmektedir. Anne sigara içiyorsa, bebekte büyüme geriliği, düşük, erken doğum, yarı damak, yarı dudak, doğum sırasında ölüm gibi istenmeyen durumlara neden olabilir (1-3). Bilinen bu etkilere rağmen gebelerin ¼'inden fazlasının sigara içtiği bildirilmektedir (1).

Gebelik, başlı başına sigarayı bırakmak için bir motivasyon olup, bu özel dönemde sigarayı bırakmaya destek olunmalı ve yardımcı olmak için çaba gösterilmelidir.

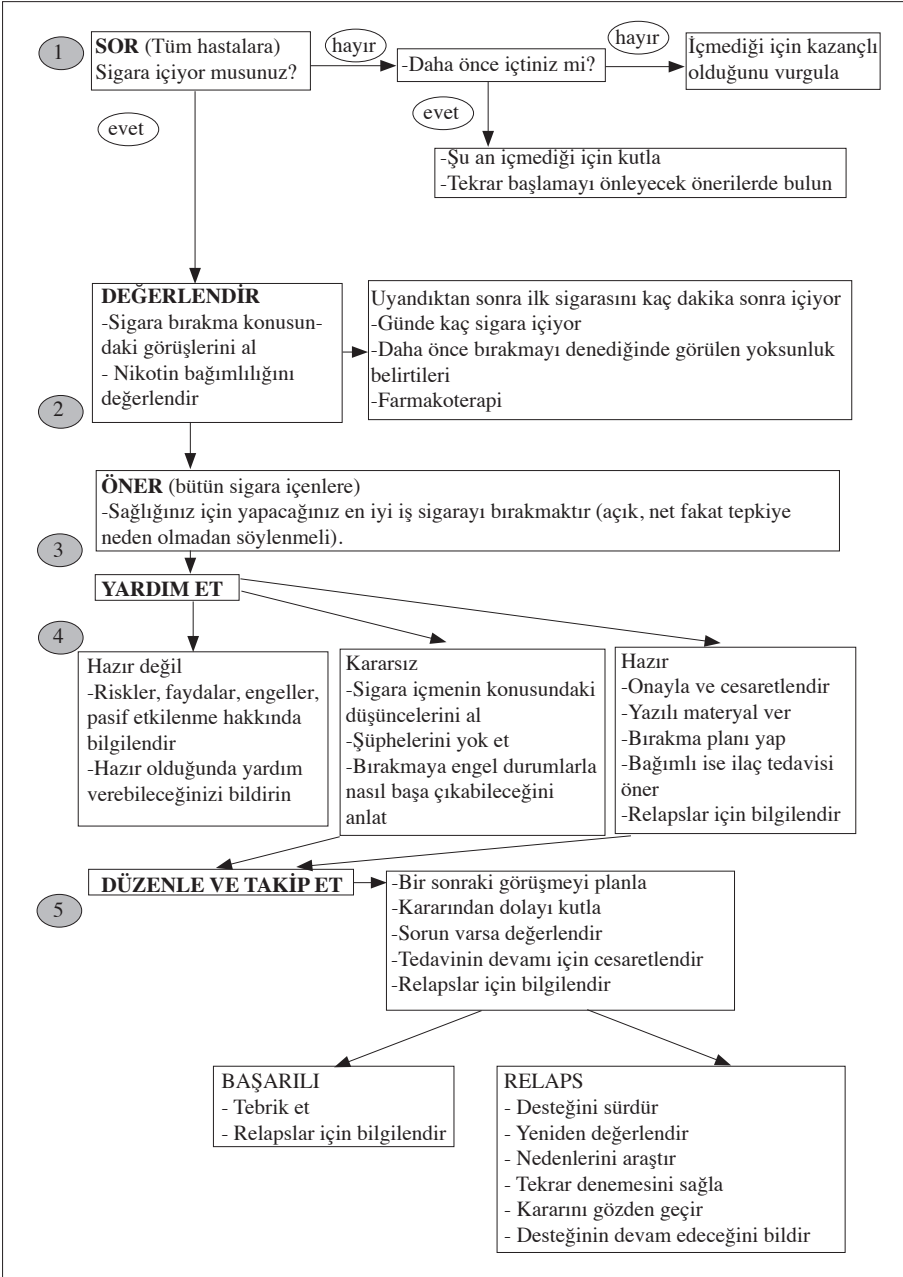
<b>Tablo 1. Gebelerde sigarayı bırakmaya yardım için klinik pratik öneriler (2)</b>	
<b>Uygulama</b>	<b>Mantıklı sonuç</b>
Sigara içme durumunu değerlendirir	Aşağıdakilerden hangisi sizin sigara içme durumunuzu en iyi tanımlar? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düzenli kullanıyorum, hamile olmadan öncesiyle hemen hemen aynı</li> <li>• Düzenli kullanıyorum, hamile olduktan sonra azalttım</li> <li>• Her zaman ara sıra kullanırım</li> <li>• Hamile olduktan sonra artık kullanmıyorum</li> <li>• Sigara kullanmıyordum, şimdi de kullanmıyorum</li> </ul> Bırakmış olarak kalmaları için cesaretlendirir
Hiç sigara içmeyenleri ve bırakanları kutla	Bırakma başarısını daha da artırır
Bırakmaları için bilgilendirerek motive et (anne ve bebeğe zararları)	
Mümkün olduğu kadar erken bırakması için, Güçlü, açık anlaşılabilir şekilde öner	Gebeliğin erken döneminde bırakma, bebeğe en büyük faydayı sağlar
Problem çözme görüşmeleri, sosyal destek, gebeliğe özel yardım materyalleri kullanılabilir	Sigara bırakma başarısını artırır ve özellikle gebelikte sigara kullanmamanın faydalarının olduğu düşüncesini güçlendirir
Gebelik süresince takiplerin düzenlenmesi ve sigara bırakılması için cesaretlendirilmesi faydalıdır	Gebeliğin geç döneminde bile bırakılması bebeğe ve anneye fayda sağlar
Doğumdan sonra erken dönemde, relaps için dikkatli izlem ve gerekirse sigara bırakma çalışmalarına devam edilmeli	Relapsları engeller. Gebelik boyunca sigara içmese bile, doğum sonrası relaps oranı yüksektir (6)

Bir taraftan gebelerde sigara bırakma çabaları sürdürülürken, diğer yandan da diğer aile bireyleri ile görüşmeler yapılmalı, sigara kullanma durumlarına göre önlemler alınmalıdır. Bu kişiler, sigara bırakma çabaları için önemli etkiye sahiptirler. Doğum sonrası dönemde de sigara kullanımına tekrar başlanmaması, özellikle ani bebek ölümü, astım, orta kulak enfeksiyonu gibi kötü sağlık sonuçları nedeniyle önemlidir (3).

Gebelikte sigarayı bırakanların ise büyük bir kısmının gebelikten sonra tekrar sigara içmeye başladıkları görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, doğumdan sonra tekrar sigara içmeye başlayanların ise başlamayanlara göre daha genç, daha az eğitilmiş ve sigaranın bebeğe zararlı olacağını algılamalarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (1).

İngiltere’de yapılan bir çalışmada; gebelerin %66’sının hiç sigara içmediği, %22.3’ünün sigarayı bıraktığı, %11.7’sinin sigara içmeye devam ettiği, sigara içenlerin %14.5’inin ilk görüşmeye gelmeden sigarayı bıraktığı, diğer sigara içmeye devam edenlerin ise %84.7’sinin sigarayı bırakmayı planladığı gözlenmiştir (4).

Gebelerde sigara içme oranları ülkemizde yapılan çalışmalarda, %7.3 ile %37 arasında değişmektedir. Türkiye dışında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar



Şekil 1. Sigara bırakmada kısa klinik görüşme algoritması (5a)

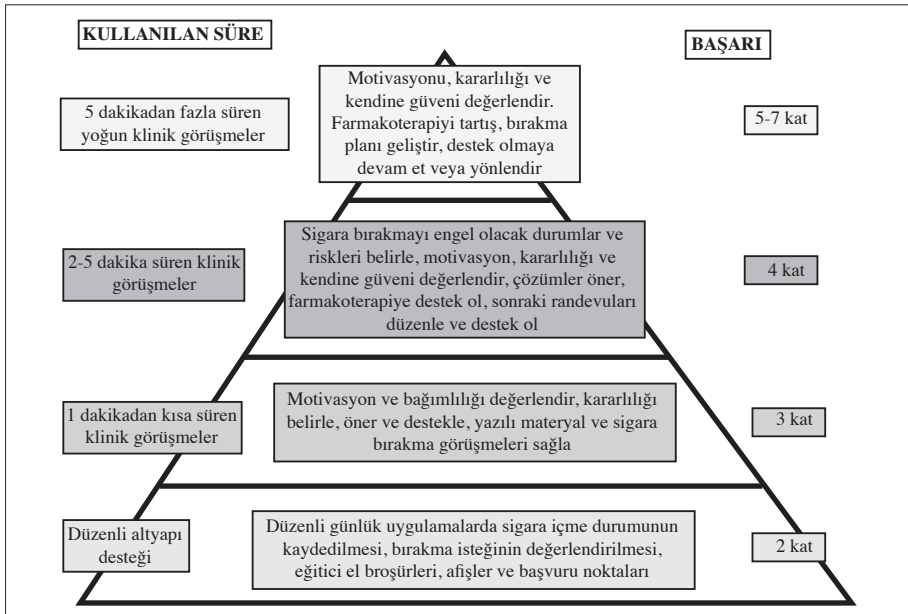
görülmektedir. Aynı zamanda eşlerin gebelik süresinde sigara içme oranlarının da yüksek olduğu (%56.7, %58.5, %68) görülmektedir (5-7).



Sigara bağımlılığı kronik bir hastalık olup, sigara içme dönemlerinde sigarayı bırakmaya yönelik girişimlerin tekrarlanması gerekmektedir. Sigara içen her gebe-ye sigarayı bırakması önerilmeli ve tedavi için yardımcı olunmalıdır. Sigara bırakmaya niyeti yoksa bırakması için hekim tarafından motive edilmeli ve cesaretlendirilmelidir (8) (Tablo 1).

Sigaranın, hem bebek hem de anne için önemli riskleri nedeniyle mümkün olduğu kadar erken bırakılması önemlidir ve motive olmuş anne adayları ile birebir görüşme ve sigarayı bırakma önerisi oldukça etkili olabilmektedir. Gebe sigarayı ne kadar erken bırakırsa, bebeği de kendisi de o kadar az zararlanır. Klinisyen, gebelerde sigara bırakma için yapacağı klinik görüşmelerini daha sık aralıklarla yapabilir (3,9). Telefon görüşmeleri ile destek verilebilir. Eğitim için hazırlanmış (özellikle gebeler için) el broşürleri verilebilir. Sigara içen ve bırakmaya niyetli her gebe için 5A (Ask, Asses, Advise, Assist, Arrange) stratejisi uygulanmalıdır (2,9,10) (Şekil 1). Bırakmaya niyetli değilse 5R (Relevance, Risk, Reward, Roadblocks, Repetition) stratejisi ile cesaretlendirilmelidir (10,11).

Yoğun klinik görüşmeler sigara bırakmada oldukça etkilidir. Sigara bırakma başarısı ile yoğun klinik görüşmeler arasında güçlü bir pozitif ilişki vardır (10,12) (Şekil 2). Yoğun çalışmalar, görüşme sayısı artırılarak ve görüşme süreleri uzatılarak sağlanabilir. Görüşmeler, gruplar şeklinde veya bireysel olarak yapılabileceği gibi telefon görüşmeleri ile de destek verilebilir. Kendi kendine problem çöz-



Şekil 2. Sigara bırakmada gerçeklik piramidi (39)

me yeteneklerini geliştirme ve sosyal destek sağlanması sigara bırakma başarısını artırmaktadır (10).

Sigara bırakma tedavisinde çeşitli meslek grupları da yer alabilir (hemşire, diş hekimi, psikolog, sosyal işler uzmanı, eczacılar). Bu meslek gruplarının da eğitim, uyarma ve tavsiye yönünde yaklaşımı, desteği önemlidir.

Eğer gebe sigarayı farmakoterapi almadığı durumda bırakamıyorsa, ya da başaramamış ise farmakoterapi verilmesinin faydalı olabileceği belirtilmiştir (2,13,14).

Food Drug and Administration (FDA)'a göre gebelikte, bupropion SR (klass C), nikotin yerine koyma preparatları (NYKT) (klass D), vareniklin (klass C), klonidin (klass C), nortriptilin (klass D) olarak sınıflandırılmıştır (10).

İngiltere Health Education Authority (HEA), profesyonel sağlık görevlileri için sigara bırakma rehberinde, yazılı materyallerle birlikte sigara bırakma uzmanı desteğinin sigarayı bırakmak isteyen gebelerde etkili olduğu, NYKT'nin fetüs için ne kadar risk taşıdığı çok açık olmamakla birlikte, özellikle ağır içicilerde sigara içmekten daha güvenli olduğu belirtilmektedir (15).

Davranışsal-bilişsel tedavi yöntemleri ile birlikte farmakoterapi sigara bırakma oranlarını 1.5-2 kat artırmaktadır (1). Tek başına davranışsal-bilişsel tedavi ile sigara bırakma başarılamaz ise farmakoterapi planlanabilir. Farmakoterapinin bebeğe zarar verme olasılığı dikkate alınmalıdır. Nikotin, sigaranın içerdiği bir maddedir. Sigara içen kişi içtiği sigara ile nikotin almaktadır. Nikotin preparatlarının kullanımı, sigara dumanındaki diğer zararlı maddelerin alınmasını önleyeceğinden gebenin sigara içmesinden daha zararlı olmayacağı düşünülebilir. Ancak, gebelerde nikotin preparatlarıyla yapılmış çalışma sayısı çok azdır. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) sigara bağımlılığı tedavi rehberlerinde, NYKT'nin fayda sağlayabileceği, kullanılabileceği fakat fetus üzerine olası olumsuz etkileri açısından açıklayıcı ve dikkatli olunmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Nikotinin organizma üzerindeki çeşitli olumsuz farmakolojik etkileri göz ardı edilmemelidir.

Sigara kullanımı ile alınan karbon monoksitin (CO) yüksek miktarları nöroteratojenik etkilere yol açabilir. Kimyasal oksidanlar, trombotik komplikasyonlara, plasental vazokontrüksiyon ve erken doğuma neden olabilir. Nikotin, bebeğe zarar verebilir. Uteroplasental yetersizlik, fetal nörotoksisiteye yol açabilir. NYKT ile annede ve bebekte küçük hemodinamik değişiklikler görülebilir fakat sigara içme durumunda görülenden çok daha azdır (16). Gebelerde NYKT'nin plasebo ile karşılaştırıldığı ve NYKT alan grupta ciddi bir yan etki görülmediğini bildiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (17,18). NYKT'nin gebelerde uygulanması durumunda fetus açısından bazı riskleri beraberinde getirdiği ve yan etkilerinin görülmesini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9).

<b>Tablo 2. Özel gruplarda ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlar (38)</b>			
	<b>Nikotin yerine koyma tedavisi</b>	<b>Bupropion</b>	<b>Vareniklin</b>
Gebe veya emziren kadınlar	Uygun (?)	Veri yok	Veri yok
Çocuk ve adölesanlar	Uygun (?)	Veri yok	Veri yok
Kardiyo-vasküler hastalıklar	Uygun (?)	Uygun	Veri yok
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Uygun	Uygun	Veri yok
Diyabet	Uygun (kan glukozunu yakın izlem)	Veri yok	Veri yok
Ağır böbrek yetmezliği	Uygun (dikkatli)		Uygun (doz ayarlaması gerekir)
Orta-ağır karaciğer yetmezliği	Uygun (dikkatli)		Uygun
Depresyon	Uygun	Uygun	Veri yok
Şizofreni	Uygun	Uygun (yakın izlem)	Veri yok
Madde bağımlılığı	Uygun	Uygun (alkol kullanımı ile dikkat et)	Veri yok
Kontrendikasyon		Var*	

\*Son 14 gün MAO inhibitörü kullanımı, anoreksi nervoza, anoreksi bulmia, nöbetler, santral sinir sistemi tümörleri

Nikotin gebelikte hızlı metabolize olan bir maddedir. Yarılanma ömrü gebe olmayanlara (17 saat) göre gebelerde (9 saat) iki kat hızlı olmaktadır (19). Bu nedenle sigara içen gebe daha fazla sigara içmeye ihtiyaç duyabilir ve hem bebeğe hem de kendine daha çok zarar verebilir. NYKT ile kan basıncında ve kalp hızında artış olabilir fakat bu bulgular sigara içmeye devam edenlerden daha azdır.

Gebelerde, sigara bırakmak için farmakoterapinin mutlaka gerektiği durumlarda NYKT tek seçenek gibi durmaktadır. Bupropion SR ve vareniklin ile tedavi için yeterli veri bulunmamaktadır (20) (Tablo 2). Gebelerde farmakolojik tedavi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

“sigara içmeyen anne, sağlıklı bebek”

## ADÖLESANLAR

Sigara içen kişilerin yaklaşık %90'ının sigaraya 20 yaşından önce başladıkları bilinmektedir. Dünyada, sigara içen gençlerin dörtte biri ilk sigaralarını 10 yaşından önce içmektedir (21). Sigara bağımlılığının tedavisinde uzmanlaşmış kişiler tarafından yapılan en uygun tedaviyle bile bir yıllık bırakma başarısı yaklaşık %40 kadardır. Bu nedenle gençlerin sigara içmeye başlamalarının önlenmesi çok önem kazanmaktadır. Bu kaygı ile gelişmiş ülkelerde gençlere yönelik programlar geliştirilmiştir. Bu programlar, okula dayalı, aileye dayalı ve topluma dayalı veya çoklu programlar şeklinde olabilmektedir (21,22). Ülkeler kendi gelişmişlikleri düzeyinde yasal düzenlemeler ve eğitim programları ile gençlerini sigara içmekten ve pasif etkilenmeden korumaya çalışmaktadırlar.

Sigara üreticilerinin, hedef kitlesinin özellikle gençler olduğu bilinmektedir. Sigara üreticileri için, genç nüfusu fazla, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkeler uygun pazarlardır. Ülkemizde 1983 ve 1996 yılları arasında orta öğretim öğrencilerinde yapılan araştırmalarda sigara içme oranları erkek öğrencilerde daha yüksek olmakla birlikte %3.5 ile %42.9 arasında değişmektedir (23-34). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 yılında yayınladığı raporda ise Türkiye'de gençlerde sigara içme oranı %8.4 (kızlarda %4.4, erkeklerde %11.1) olarak bildirilmiştir (35). Anne ve/veya babanın, öğretmenin, arkadaşların, rol model olarak seçilen kişilerin (sanatçılar, politikacılar, sporcular vs) sigara içmeleri gençleri sigara içmeye özendirdiği gibi, gençlerin ilgisini çekmeye yönelik reklamlar ve gençlik aktiviteleri de aynı şekilde onları etkilemektedir. Reklamlarda sigara içmek; özgürlük, cesaret ve büyümenin bir sembolü olarak gösterilerek zararlarının gözardı edilmesi sağlanmaktadır. Ülkemizde 1996 yılında çıkarılan 4207 no'lu yasa ve daha sonra 2008'de yürürlüğe giren 5727 no'lu yasa ile önemli kazançlar sağlanmıştır.

Gençlere, öncelikle aile, okul ve toplum tarafından sigara içilmemesi konusunda güçlü mesajlar verilmeli, sigara karşıtı aktiviteler güçlendirilmelidir. Gençlerin bu konuda kolay ulaşabilecekleri yazılı materyallerin gerek okul gerekse ev kütüphanesinde bulundurulması veya günümüzde internet ortamında kolay ulaşılacak adresler önerilmesi faydalı olabilir (2). Gençler için belki internet yolu ile uygulanan sigara bırakma çalışmalarının uygun olabileceği fakat henüz etkili olduklarına dair yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (2).

Yapılan çalışmalarda, gençlerin çoğunluğunun sigarayı bırakmak istediği ve sıklıkla bırakma çabaları gösterdikleri bildirilmektedir. Birçok ülkede sigara bırakma çalışmaları erişkinler üzerinde yoğunlaşmış olup, gençlerde daha çok sigaraya başlamayı önleme çalışmalarına önem verilmiştir. Gençler için sunulan önleme programlarında tedavi çalışmalarına da önem verilmesi gerekmektedir (21).

Kısa veya yoğun görüşmeler, yazılı materyaller, eğitici ve bilgilendirici seminerler, spor ve kültürel aktiviteler, gençlerin sigara içmemelerinde etkili önemli faktörlerdir. Özellikle, ilk ve orta öğretimde ders programı içerisine entegre olmuş, gençler için risk oluşturan alışkanlıkların önlenmesini sağlayan programların çok faydalı olacağı bilinmelidir.

Erişkinlerde olduğu gibi, gençlerde de motivasyon, davranışsal-bilişsel tedaviler, gerektiğinde farmakoterapi uygulanabilir. Sigara içen gençlerin tedavisinde görüşmelerin etkili olduğu hatta, uzun sürede sigara bırakma başarısını iki kat artırdığı gösterilmiştir. Görüşmelerin yoğunluğu, içeriği, süresi önemlidir. Görüşmelerin içeriği, motivasyonu artırma, kendini izleme, amacını belirleme, sorun çözme ve sorunlarla başa çıkabilme başarısını geliştirme ve relapsları önlemeyi amaçlamalıdır. Motivasyonda, empati yapılmalı, çelişkileri ortaya çıkaracak, direnç durumunu yoklayacak sonu açık bırakılan sorular sorulmalı ve bunun üstesinden

gelebileceği vurgulanmalı ve desteklenmelidir, güven verilmelidir (10). Bir derlemede (The Cochrane Collaboration 2009), gençlere yönelik özel sigara bırakma programları incelenmiş ve herhangi bir uygulamanın önerilmesi için henüz yeterli bir kanıtın olmadığı vurgulanmıştır (21). Kişiye göre tedavi seçimi belirlenmeli ve en az 6 ay takip edilmeli, erken relapslar engellenmeye çalışılmalıdır (36).

Gençlerin, sigarayı bırakmak için farmakoterapiyi erişkinlere göre daha az tercih ettikleri saptanmıştır (%18, %32). Yine aynı çalışmada farmakoterapi tercihinin, profesyonel sağlık hizmeti veren kişilerin önerisi, ağır içicilik ve daha yüksek eğitim becerisine sahip olma ile paralellik gösterdiği görülmüştür. Aynı zamanda gençlere, sağlık hizmeti veren kişiler tarafından sigara bırakma önerisi daha düşük sıklıkta sunulmuştur (%49, %60) (37).

Yapılan bir diğer çalışmada, gençlerin sigara bırakma başarılarının erişkinlere göre daha yüksek olduğu, ciddi bırakma girişimlerinin erişkinlere göre daha fazla gerçekleştiği belirtilmiştir (9). Bunun nedenleri ise, bırakmaya daha ilgili olmaları, sigara içilmeyen evlerin oranının yüksek olması ve bağımlılık düzeylerinin daha düşük düzeyde olması gösterilmiştir. Gençlerdeki yüksek sigara bırakma oranları, toplumda gelecekteki sigara kullanma oranlarına etki edecektir (38).

Telefon görüşmeleri ile sigara bırakma yardımı almak isteyen kişilerde yapılan bir araştırmada, bırakma oranlarının gençlerde (%20), erişkinlere (%15) göre daha yüksek olduğu saptanmış ve gençler için telefonla yardımın faydalı olacağı vurgulanmıştır (39). Bir araştırmada, gençlerin tedavi olanaklarını bilmelerine rağmen, tedavi alma oranlarının düşük olduğu ve bu durumun, “tedavide adım adım” yaklaşımını benimsemeleri ile açıklanmıştır. İlk bırakma girişimlerini tedavi almadan denedikleri, başaramazlar ise kendilerine yardım sağlayacak yazılı materyaller, daha sonra belirlenmiş tedavileri alabilecekleri belirtilmiştir. Bu yöntemin gereksiz ilaç kullanımını önleyeceği vurgulanmakla beraber, yeterli tedavi almayı geciktirebileceği de bildirilmektedir (40).

Gençlerde yapılacak araştırmalar ve sigara bırakma girişimleri, yargılamadan ve empatik yaklaşımla desteklenmelidir (41).

Yeni yayınlanmış bir makalede, 13-17 yaş arası 2709 genç üzerinde, sigara içmeye başlamayı önleme ve sigara bırakmada, yaşları kendi yaşlarına yakın gençlerin sigara bıraktırmadaki rolü araştırılmıştır (PPDI: Provider and Peer Delivered Intervention). Bu çalışmada yaşları 21-25 arasında, daha önce sigara içmiş ve ilaç kullanmadan sigarayı bırakmış kız koleji öğrencilerinden oluşan gruplar alınmış ve 5 gün eğitim verildikten sonra çalışmaya başlatılmışlardır. Gençlerin görev aldığı grupta, genel yaklaşım uygulanan gruba göre, sigaraya başlamama oranının 2 kat, sigara bırakma oranının 1,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda, yerel okul öğrencilerinden bu konuda yararlanabileceğini vurgulamışlardır (42).

Sigara içmeyi yasaklayan veya sınırlandıran yasalarn, erişkinlerde olduğu gibi gençlerde de sigara içmeyi azalttığı ve bırakma girişimlerini artırdığı görülmüştür (36). Bazı çalışmalarda, NYKT ve bupropion kullanımının çok az etkili olduğu veya plasebo ile karşılaştırıldıklarında çok anlamlı olmadıkları sonucuna varılmıştır (9).

Gençlerde farmakoterapi, yapılan yoğun görüşmelere rağmen sigarayı bırakamamış ise düşünölmelidir. Tedavide NYKT veya bupropion kullanılabilir ancak bu yaş grubunda ilaç kullanımına dair verilerin yeterli olmadığı da dikkate alınmalıdır.

“gençler geleceğimizin aynasıdır”

### **MENTAL HASTALIK DURUMU OLANLAR**

Mental sağlık sorunu olan kişilerde, sigara içme oranı oldukça yüksektir (%80-90) (3,43-45). Bu hasta gruplarında, sigara bırakma tedavisi zordur fakat imkansız değildir. Genel popölyasyonda uygulanan bırakma girişimleri bu grup hastalarda da önerilmelidir. Mental bozukluk durumları sigara bırakma tedavisine engel değildir, fakat daha yakından ve daha dikkatli takip edilmelidir (2).

Kanada’da, bir psikiyatri kliniğinde yapılan çalışmada, hastaların %55’inin sigara içtiğı, %17.5’inin daha önce içip bıraktığı, sigara içenlerin %45.2’sinde ise nikotin bağımlılığı saptandığı belirtilmiştir. Sigara içme ve bağımlılık oranının en yüksek olduğu grubun ise madde kullananlar ve psikotik bozukluğu olan gruplar olduğu bildirilmiştir (45).

Sigara, oluşturduğu hidrokarbonlar nedeniyle karaciğer enzimlerini indükleyerek, mental hastalıklarda kullanılan bazı ilaçların kan seviyesini etkiler. Nöroleptik ajanların kan seviyesini %50’ye kadar düşürebilir. Klozapin, fluphenazin dekanolat, haloperidol ve olanzapin, sigara içme ile metabolizması etkilenen antipsikotik ilaçlardır. Bu ilaçları kullanan kişiler, sigarayı bıraktıklarında uykuya meyil ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkiler yaşayabilirler. Psikiyatriste danışılıp doz ayarlamaları yapılmalıdır (2).

### **Depresyon**

Daha önce depresyon öyküsü olan hastalarda sigara bırakma tedavisi sırasında %20-30 oranında depresyonun tekrarladığı bildirilmiştir. Bu kişilerde sigarayı bırakma daha zordur. Depresyon atağının süresi haftalar veya birkaç ay sürebilir. Depresyonlu hastalarda NYKT ve bupropion kullanılabilir (20,46) (Tablo 2). Depresyon olsun veya olmasın, bupropion SR ve nortriptilinin etkinliğinin benzer olduğu belirtilmiştir (2). Bir metaanalizde bupropion SR ve nortriptilinin, depresyon geçirme öyküsü olanlarda yoğun psikososyal destekle birlikte uzun süreli sigara bırakma oranlarını artırdığı belirtilmiştir (9). Depresyonlu hastada bupropion kullanılacaksa, kullandığı diğer antidepresanlarla etkileşebilir, nöbet eşiğini düşürebilir. CYP2D6 izoenzimi ile metabolize olan ilaçlarla (trisiklik antidepresanlar, seçici se-

ratonin geri alımını inhibe eden ilaçlar gibi) bupropion kullanılacaksa uyarılmalıdır. İlaçların dozları düşürülmelidir. Bupropionun, moklobemid içeren monoaminooksidaz inhibitörleri kullanan hastalarda kullanılmaması gerekmektedir. Ondört günlük bir arınma süresinden sonra kullanılması önerilmektedir (2).

Tekrarlayan major depresyon, ağır nikotin bağımlılığının bir belirtici olabilir ve bu grup hastalarda sigara bırakmada başarı oranları daha düşüktür (3,11).

### **Şizofreni**

Şizofreni hastalarında sigara içme oranı %90'lara çıkabilmektedir. Nikotin, enerji ve motivasyon eksikliği gibi bazı semptomları değiştirebilir, işitme halüsinasyonları gibi psikotik semptomları azaltabilir. Rehberler, bırakma motivasyonunu değerlendirmek kadar risklerini değerlendirmenin de önemli olduğunu belirtmektedir. En önemli riskler, psikotik ataklar, depresyon ve ilaç etkilerinde değişme olarak belirtilmiştir (2). Bupropion, şizofreni hastalarında psikoza artırabileceğinden önerilmemektedir. Bazı rehberler, kullanılacak ise çok dikkatli ve tedbirli kullanılması gerektiğini belirtmektedir.

Atipik antipsikotik alanlarda, standart antipsikotik alanlara göre bupropion'a daha iyi yanıt olduğu bildirilmiştir (9).

Bir araştırmada, şizofrenili hastalarda sigara bağımlılığı tedavisinde, NYKT uygulanmış ve başarı oranının normal populasyona göre düşük olduğu belirtilmiştir. NYKT tedavisi ile birlikte, gruplara göre uyarlanmış, özel programların tedavide etkili olabileceği belirtilmiştir (44).

Tedavide en uygun seçeneğin NYKT olduğu, sık ve yoğun klinik görüşmelerle kombine edilmesinin sigara bırakmada başarı oranını anlamlı olarak artırdığı bildirilmektedir. Tedavi takibinin, ilk ay için haftada bir, 6 ay için ayda bir olarak yapılması önerilmektedir (2).

Vareniklin'in, psikiyatrik hastalıklarda etkinlik ve güvenilir olduğunu gösteren kanıtlar bulunmamaktadır (20), kullanılacaksa çok dikkatli olunmalıdır, hastaya verilmmeden hastanın öyküsünün çok dikkatli bir şekilde alınması, psikiyatrik hastalık tanısı varsa ya da klinik değerlendirme sırasında kuşku duyulursa bir psikiyatrist tarafından değerlendirme istenilmesi gerekmektedir (9).

### **Madde Bağımlılıkları**

Sigara kullanımı, alkol, opium ve diğer madde kullananlarda sıktır ve aynı zamanda bağlantılıdır (2). Dikkatler alkol ve diğer madde kullanımlarına odaklandığından, sigara bırakma girişimleri tedavi yaklaşımında öncelikli olamamıştır. Sigara bırakma yardımı arayanların %20 veya daha fazlasının, alkol kullanımı ve bağımlılığı öyküsü olduğu bildirilmiştir. Alkol bağımlılığı ile ağır nikotin bağımlılığının ilişkili olduğu belirtilmiştir (3,47). Alkol bağımlılıklarındaki sigara bırakma

oranları normal popülasyona benzemektedir ve alkol kullanımında tekrarlamaya yol açmamaktadır. Opiat kullananlarda ise sigara bırakma başarısı normal popülasyona göre daha düşüktür. Bu hastalarda, tedavinin madde bağımlılığı ile ilgili uzmanlarla birlikte planlanıp takip edilmesi gerekmektedir (2).

Bağımlılık tedavisi alan kişilerde, hem yoğun görüşmeler hem de ilaç tedavisini içeren etkili sigara bırakma tedavisi uygulanabilir (Tablo 2). Sigara bırakma tedavisi madde kullanımının tedavisine engel değildir (9,13).

Vareniklin, bu grup hastalarda kullanılacaksa çok dikkatli olunmalıdır. Depresyon modu, ajitasyon, suisidal fikir ve suisid girişimlere neden olabileceğinden, FDA tarafından tedavi başlanmadan hastanın öyküsünün çok dikkatli bir şekilde alınması önerilmektedir (9).

“imkansız değil”

## İLERİ YAŞTAKİLER

Sigarayı bırakmanın, hangi yaşta olursa olsun sağlık için faydalı olacağı bilinmektedir.

Genel popülasyon için uygulanan sigara bırakma program ve tedavilerinin ileri yaş grubunda da aynı şekilde uygulanması başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Ayrıca ileri yaşlarda sigara ile ilişkili hastalıkların bulunması veya yüksek risk oluşturması durumu sigara bırakma motivasyonunu daha fazla artırabilir. Klinik görüşmeler, doktorların önerileri, ek destekleyici programlar, yazılı materyaller, telefon görüşmeleri ve nikotin bantlarının nikotin bağımlılığının tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. İleri yaş grubunda yapılan bir çalışmada, erkeklerde sigara bırakma başarısının 3 kat daha fazla olduğu, başarıda en önemli faktörün ise farmakoterapi olduğu saptanmıştır. Farmakoterapinin başarıyı 4 kat artırdığı bildirilmektedir. Farmakoterapik ajan olarak bupropion ile birlikte NYKT veya tek başına NYKT kullanılmıştır (48).

Altmışbeş yaş ve üstü sigara içenler (kalp krizi, inme, kanser hikayesi olmayan), hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, 5 yıllık mortalite oranlarının iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (49). Altmış yaş ve üstü sigara içenlerin, bir kez kısa doktor görüşmesini takiben, sonrasında hemşire tarafından 6 ay takip edildikleri bir çalışmada, kontrol grubuna göre sigara bırakma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (50).

İleri yaşlarda sigara bırakmayı motive eden diğer bir faktör ise torunların bulunmasıdır. Bunun nedeni ise, torunlara zarar vermeme fikri veya torunların uyarılarından etkilenme olabilmektedir.

Ayrıca ileri yaşlarda kişilerin çeşitli hastalıklardan dolayı doktorla karşılaşma sıklığı daha yüksek olmakta ve bu nedenle, sigara içmeleri durumunda “si-



garayı bırakma” önerisini daha sık almaktadırlar. İleri yaşta sigara içenlerin, doktorlar tarafından yapılan sigarayı bırakma önerilerine daha olumlu yaklaştıkları, bu yaklaşımın da kendilerine güvenlerinin artmasına ve sigara bırakma girişimlerinin sonuçlarının daha başarılı olmasına neden olabildiği bildirilmektedir (51).

Tüm sigara içenlerde olduğu gibi ileri yaşta sigara içenler için de, sigara ile karşılaşma koşullarını ortadan kaldırmak (sigara paketini veya hatırlatacak her şeyi göz önünden kaldırmak, sigara içilen ortamlardan uzak durmak, aile ve arkadaşların olumlu desteği) gibi önlemlerin alınması, bırakma gününün saptanması, kısa veya yoğun görüşmeler ve gerekiyorsa farmakoterapi verilmesi tedavi için gerekmektedir. Tedavinin takibi ve yoksunluk belirtilerinin üstesinden gelinmesinin sağlanması önemlidir.

Farmakoterapide; nikotin transdermal bantları ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Nikotinin kardiyak yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Yapılan plasebo kontrollü bazı çalışmalarda, koroner kalp hastalığı olan hastalarda nikotin bantlarının kullanılması ile kardiyak komplikasyon riskinde artış olmadığı tanımlanmıştır. Nikotin atılımı böbrek yetmezliği durumunda yavaşlayabileceğinden doz ayarlaması gerekebilir.

Tedavide, kontrendikasyonu yoksa bupropion tek başına veya nikotin bantlarıyla birlikte kullanılabilir (52).

“Asla geç değil”

## KAYNAKLAR

1. Coleman T, Britton J, Thornton J. Nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMJ* 2004; 328:965-6.
2. Smoking Cessation Guidelines for Australian General Practice. Practice Handbook. 2004.
3. Smoking cessation guidelines. How to treat your Patient's tobacco addiction. (This publication has been endorsed by the optimal therapy initiative, Department Of Family And Community Medicine, Faculty Of Medicine, University Of Toronto). Novartis Consumer Health Canada Inc.2002
4. Ussher M, West R. Interest in nicotine replacement therapy among pregnant smokers. *Tob Control* 2003;12:108-9.
5. Marakoğlu K, Erdem D. Konya'da Gebe Kadınların Sigara İçme Konusundaki Tutum Ve Davranışları. *Erc Tıp Derg* 2007; 29:47-55.
6. Marakoğlu K, Sezer RE. Sivas'ta Gebelikte Sigara Kullanımı. *C.Ü. Tıp Fak Derg* 2003; 25:157-64.
7. Semiz O, Sözeri C, Cevahir R, ve ark. Sakarya'da Bir Sağlık Kuruluşuna Başvuran Gebelerin Sigara İçme Durumlarıyla İlgili Bazı Özellikler. *STE Derg* 2006; 15: 149-52.
8. Carrozzi L, Pistelli F, Viegi G. Pharmacotherapy for smoking cessation. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2:301-17.
9. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Specific Populations and Other Topics. Clinical Practice Guideline. Clinical Interven-

- tion for tobacco use and dependence. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008:143-76.
10. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Clinical Intervention for tobacco use and dependence. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008:37-66.
  11. Glassman AH, et al. Smoking cessation, clonidine and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:670-9.
  12. Litt J, Ling MY, McAvoy B. How to help your patients quit: practice based strategies for smoking cessation. *Asia Pasific Family Medicine* 2003; 2:175-9.
  13. Guidelines for smoking cessation. National Health Committee. March 2004. Wellington, New Zealand
  14. Luty J. Nicotin Addiction and Smoking cessation Treatments. *Advances in Psychiatric treatments*. 2002; 8:42-8.
  15. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55:987-9.
  16. Oncken CA, Kranzler HR. Pharmacotherapies to enhance smoking cessation during pregnancy. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22:191-202.
  17. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, et al. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000; 96:967-71.
  18. Kapur B, Hackman R, and Selby P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62:274-8.
  19. Dempsey DA, Benowitz NI. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001; 24:277-322.
  20. Zwar N, Richmond R, Borland R, et al. Smoking cessation pharmacotherapy: an update for health professionals. Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners, 2007.
  21. Grimshaw G, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Collaboration 2009; 1:1-10.
  22. Müller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Reinhold T, et al. Long-term effectiveness of behavioural interventions to prevent smoking among children and youth. *Tob Control* 2008; 17:301-12.
  23. Bilir N, Doğan BG, Yıldız AN. Smoking Behaviour And Attitudes (Turkey). Final Report Of Research For International Tob Control 1997, Ankara.
  24. Sezer RE. Ankara'nın ortaokul, lise ve lise dengi okullarında sigara içme durumu ve sigaraya başlama nedenleri. *Doğa Bilim Derg* 1984; 8:375-84.
  25. Kocabaş A. Orta dereceli okul öğrencilerinde sigara içme alışkanlığı. *Ankara Tıp Mecm* 1988; 9-54.
  26. Kıyak M, Dağoğlu T. Lise öğrencileri arasında sigara kullanımı. *İstanbul Halk Sağlığı Bül* 1990; 11:14-7.
  27. Tümerdem Y, Ayhan B, Emekli U, et al. Orta öğrenimde gençlerin sigara içmelerindeki etkenler. *İstanbul Tıp Fak Mec* 1988; 51:197-206.
  28. Metintaş S, Kalyoncu C, Etiz S. İki ilçemizde lise çağındaki gençlerde sigara kullanmanın mediko-sosyal yönü. *Anadolu Tıp Derg* 1991; 13:63-74.

29. Emri S, Bağcı T, Karakoca Y, Bar E. Recognition of cigarette brand names and logos by primary school children in Ankara, Turkey. *Tob Control* 1998; 7:386-92.
30. Okan N, Şivka S, Resmi Ş, Şivka N. Lise öğrencilerinde içki ve sigara kullanımı. *Uludağ ÜTF Derg* 1993; 3:285-9.
31. Dabakoğlu T, Kükner S, Vicdan K, et al. Smoking, drinking and drug use in female adolescents. *Tr J of Med Sci* 1993; 19:157-64.
32. Apan E, Karaömerlioğlu Ö, Tanır F, Akbaba M. Adölesan çağda sigara içmede etkili olabilecek faktörler. IV. Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı 1994; 666-8.
33. Önder R, Egemen A. Lise Çağı Gençliğinin Sigara içme Durumu. *Hijyen Biyoloji Derg* 1987; 44:121-9.
34. Çan G. Sigara Epidemiyolojisi. Özyardımcı N. (Ed), Sigara ve Sağlık. Bursa, 2002; 59-73.
35. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008-the MPOWER package.
36. Leif IS, Raymond GB, Maribet McC, et al. Young Adult Smokers: Are they different? *Am J Manag Care* 2007; 13: 626-32.
37. Curry SJ, Sporer AK, Pugach O, et al. Use Of Tobacco Cessation Treatments Among Young Adult Smokers: 2005 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* 2007; 97:1464-9.
38. Messer K, Trinidad DR, Al-Dealimy WK, Pierce JP. Smoking cessation rates in united states: a comparison of young adult and older smokers. *Am J Public Health* 2008; 98:317-22.
39. Rabius V, McAlister AL, Geiger A, et al. Telephone Counseling Increases Cessation Rates Among Young Adult Smokers. *Health Psychology* 2004; 23:539-41.
40. Hughes JR, Cohen B, Callas PW. Treatment seeking for smoking cessation among young adults. *J Substance Abuse Treatment* 2009 (article in press).
41. Stevens SL, Pailler ME, Diamond GS, et al. Providers' experiences caring for adolescents who smoke cigarettes. *Health Psychology* 2009; 28:66-72.
42. Pbert L, Flint AJ, Fletcher KE, et al. Effect of a pediatric-based smoking prevention and cessation intervention for adolescents: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121:e738-e47.
43. Goldberg JO, et al. Exploring the challenge of tobacco use and schizophrenia. *Psychiatr Rehabil Skills* 1996; 1:51-63.
44. Addington J, Guebaly N, Campbell W, et al. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 974-6.
45. Solty H, Crockford D, White WD, Currie S. Cigarette smoking, nicotine dependence, and motivation for smoking cessation in psychiatric inpatients. *Can J Psychiatry* 2009; 54:36-45.
46. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients:A randomized clinical Trial. *Am J Public Health* 2006; 96:1808-14.
47. Hayford KE. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174:173-8.
48. Tait RJ, Hulse GK, Waterreus A, et al. Effectiveness of a smoking cessation intervention in older adults. *Addiction* 2006; 102:148-55.
49. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Eng J Med* 1991; 324:1619-25.

50. Vetter NJ, Ford D. Smoking prevention among people aged 60 and older: randomized controlled trial. *Age Ageing* 1990; 19:164-8.
51. Ossip-Klein DJ, McIntosh S, Utman C, et al. Smokers Ages 50+: Who Gets Physician Advice to Quit. *Preventive Medicine* 2000; 31: 364-9.
52. Apel DW, Aldrich TK. Smoking cessation in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 77-100.

# ZOR OLGULAR VE TEDAVİLERİ

Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Şule AKÇAY

Günümüzde en önemli önlenebilir ölüm nedeni sigara içimidir. Yirminci yüzyılda 100 milyon insanın ölümüne neden olan sigara içme epidemisi engellenmediğinde, 21. yüzyılda bu sorunun yaklaşık 1 milyar insanın yaşamını yitirmesine neden olacak dev boyutlara ulaşacağı öngörülmektedir (1). Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde sigara içme prevalansının azaldığı izlenmektedir (2). Bu olumlu gelişmede, sigaranın zararları ile ilgili bilgi düzeyinin artması, halka açık alanlarda sigara içmenin yasalarla engellenmesi, gelişmekte olan davranışçı tedavi yöntemleri ve farmakolojik tedavi seçeneklerinin rol aldığı düşünülmektedir (3). Sigara içen bireylerin yaklaşık %75'i sigara bırakma girişiminde bulunmakta ve %70-95'i sigara içme davranışlarını sonlandırmayı istemektedirler (4-6). Bu değerlerin yüksekliği tütün kontrol çalışmalarının bireylere sigarayı bırakma konusunda önemli motivasyon sağladığını düşündürmektedir. Ancak, halen tüm dünya nüfusunun önemli bir bölümü sigara içmeyi sürdürmektedir.

Araştırma sonuçları sigara bırakma davranışını belirleyen üç önemli göstergenin varlığını ortaya koymaktadır:

1. Sigara içen kişinin bağımlılık düzeyi (7)
2. Bırakma girişimlerinin öyküsü (8)
3. Gelecekte sigarayı bırakmayı düşünüp düşünmediği (9)

Sigara bırakma sürecine etki eden en önemli faktörler kişinin bağımlılık düzeyi ve daha önceki bırakma girişimleri olsa da, kişinin sergilediği kararlı tutum da oldukça önemli bir yere sahiptir (10).

Sigara bırakmada “zor olgular” tanımı henüz net olarak yapılmamış olmakla birlikte bu tanım, sigara bırakması daha az olasılıklı olan, bırakmayı düşünmeyen, hatta bırakmanın kolay uygulanabilir bir yolu olsa dahi bırakmak istemeyen ve geçmişte başarısız sigara bırakma girişimleri yaşamış olgular için kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda “zor olgu” tanımı şu kriterlere göre yapılmıştır (10,11):

1. Halen aktif içici ve her gün içmekte olan
2. Son 12 aydır kesintisiz içmekte olan
3. Son 12 ayda bırakma girişimi olmayan
4. Her gün en az 15 sigara içen (yüksek bağımlılık düzeyi varlığı)
5. Sonraki 6 ayda bırakmayı düşünmeyen
6. 26 yaş ve üzeri

Günümüzde, zor olguların prevalansının ve özelliklerinin değerlendirildiği geniş ölçekli araştırma sayısı oldukça azdır. Bu kriterlere göre 1996 yılında gerçekleştirilen Kaliforniya Tütün Araştırması'nda sorgulanan 18.616 erişkin bireyin %5.2'sinin, yani tüm Kaliforniya nüfusunun %1.3'ünün “zor olgu” olduğu saptanmış ve 12 yıldan kısa süreli eğitim görmüş olmak, yıllık gelirin 50.000\$ altında olması, yalnız yaşamak, işsiz/çalışmıyor olmanın birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. Benzer olarak, son yıllarda sigara içme prevalansında izlenen düşüşün en az olduğu grupların düşük gelirli, az eğitilmiş, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar ve madde bağımlılığı bulunan bireylerden oluştuğu izlenmektedir (2). Zor olgularda dikkati çeken bir diğer önemli özellik de, bu olguların sigara içmeye erken yaşlarda başlamış olmalarıdır (11). İngiltere'de 1994-1997 yıllarındaki Ulusal Tütün Eğitim Kampanyası verilerinden yola çıkarak yapılan analizde, 7766 sigara içicisinin %16'sının “zor olgu” olduğu saptanmıştır. Yaşlılık, sabah uandıktan sonra ilk içilen sigaraya kadar geçen sürenin kısalığı, sigaraya başlama yaşının erkenliği ve günlük sigara tüketiminin fazlalığı zor olgular için tanımlanan risk faktörleridir (12). Ayrıca bu olguların, sigaranın sağlığa zararlarını reddettikleri de dikkati çekmektedir. Bu araştırmada, zor içicilerin sağlıklarının sigaradan daha az etkilendiğini, sigara içmenin hayatlarındaki en büyük ve vazgeçilmez zevk olduğunu, hayatlarında sigaradan daha zararlı şeyler olduğunu düşündükleri ve sosyal baskı ile bırakmaya toleranslarının daha az olduğu izlenmiştir.

Solunum sistemi hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, alkol ve diğer madde bağımlılığı bulunan bireyler, şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik hasta gruplarından oluşan özgül hasta gruplarında sigara kullanım oranları normal popülasyona oranla daha yüksektir. Bu gruplarda az sayıda literatürle desteklenmekle birlikte, “zor olgu” tanımına uyan olgu sayısının fazlalığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle bu grupların özel olarak ele alınması, tütün kontrol çalışmalarının başarısı için şarttır (13).

## Solunum Sistemi Hastalıkları ve Sigara Bırakma

Sigara içimi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanseri gelişimine neden olan en önemli risk faktörüdür ve astım kontrolünde bozulmaya yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalıklar, solunum hastalıkları ile ilişkili mortalite ve morbiditenin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Sigara içimi ayrıca, pnömoni ve tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıkları da olumsuz yönde etkilemektedir. Sigaranın bırakılması solunum hastalıklarının tedavisinde prognozu iyileştiren en maliyet-etkin ve en önemli faktördür. Solunum sistemi hastalığı olan bireylerde sigaranın bırakılması hastalığın tedavisinin önemli bir parçasıdır ve sigaranın bırakılmasına yönelik uygun farmakolojik ve davranışçı tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır. Bu nedenle, göğüs hastalıkları hekimleri düzenli olarak hastaların sigara içme durumlarını sorgulamalı, sigara bırakma odaklı farmakolojik tedavi seçeneklerini önermeli ve gerekli motivasyon desteğini sağlamalıdır (14). Ancak solunum sistemi hastalığı bulunan sigara bağımlıları bırakma bakımından zor olgulardır. Ülkemizde yürütülen 65 KOAH'lı olgu ve benzer yaş ve cinsiyet özellikleri olan 50 sağlıklı sigara içen kontrol olgunun dahil edildiği bir araştırmada, her iki gruba da yalnız yoğun destek tedavisi, yoğun destek + nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) veya yoğun destek + bupropion HCL tedavisi uygulanmış ve bir yıllık sigarayı bırakma başarıları değerlendirilmiştir. Bir yıl sonunda, sigara bırakma oranının KOAH grubunda %29, kontrol grubunda ise %49 olduğu sağtanmıştır (15).

Kişinin sigarayı bırakması için en kuvvetli motivasyon faktörü, sigaranın sağlığa olan zararları olmaktadır. Bu nedenle, solunumsal yakınmaları olan bireyler, olmayanlara göre sigarayı daha rahat bırakabilmektedirler (16). Bazı hastalar sigarayı bırakmayı başarabilirken, büyük bir çoğunluğu başarısız olmaktadır. Bu hastalarda bırakma girişimlerinin başarısızlıkla sonuçlanmasına yüksek nikotin bağımlılığı tek nedendir (14). Bu grupta yer alan özellikle KOAH hastalarının nikotin bağımlılık düzeyleri, diğer hasta gruplarından daha yüksektir. Bu durum, akciğer kanserli hastalar için de geçerlidir. İspanya'da %15'i KOAH olan 1023 aktif sigara içicisinin nikotin bağımlılık düzeylerinin değerlendirildiği bir araştırmada, KOAH'lı olguların nikotin bağımlılık düzeylerinin diğer içicilere göre daha yüksek anlamli derecede yüksek olduğu saptanmıştır (KOAH'lılarda FNBT (Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi): 4.77; diğer içicilerde FNBT: 3.15;  $p < 0.001$ ) (17). Ayrıca, sağlıklı içicilerin %60'ı düşük nikotin bağımlılık düzeyinde iken; KOAH'lı içicilerin ancak üçte biri düşük nikotin bağımlılık düzeyinde yer almaktadır (18). FNBT skorunda her 1 puanlık artış, KOAH gelişme riskini %11 oranında artırmaktadır (17).

Depresyon, hem sigara bağımlılığının gelişmesi hem de bırakma girişimlerinin başarısızlıkla sonuçlanmasına zemin yaratan bağımsız bir risk faktörüdür (19). Depresyon, KOAH'ın sistemik komplikasyonlarından biridir. KOAH ve astımlı

hastalarda depresif duygu durum sıklığı, diğer sistemik hastalıkları olan sigara içicilerine göre 2 kat, sağlıklı içicilere göre 4 kat artmıştır (20). Bu grup hastalarda, sigara içimi ile kişinin anksiyete hissini baskılayabilmesi ve duygu durumunda geçici düzelmeler sağlayabilmesi nedeniyle sigaranın bırakılması güçtür.

Sigaranın bırakılması, KOAH tedavisinde en etkili ve en maliyet-etkin tedavi yaklaşımıdır (Kanıt A) (21). Sigara bırakmada etkinliği kanıtlanmış farmakoterapi seçeneklerinin tümünün, KOAH'lı sigara içicilerinde de kullanılması önerilmektedir (14). Ancak KOAH'lılarda, sigara bırakma tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi seçeneklerinin etkinliğinin değerlendirildiği araştırma sayısı oldukça azdır. 370 KOAH'lının (19.6 sigara.gün<sup>-1</sup>; ortalama 42.7 paket/yıl; ortalama FEV<sub>1</sub>: %56 (beklenen)) dahil edildiği çok merkezli randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada sublingual nikotin tablet ve plasebo karşılaştırılmış, sublingual nikotin tablet tedavisi alan grupta 6. ve 12. aylarda sigara bırakanların nokta prevalansının plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (sırasıyla; 6. ay için %23 ve %10; 12. ay için %17 %10) saptanmıştır (22). Sigara bırakma tedavileri (nikotin sakızı ve davranış tedavileri) ve inhaler bronkodilatörlerin birlikte uygulandığı, 5887 hafif-orta evre KOAH'lı olgunun incelendiği çok merkezli, randomize kontrollü "Lung Health Study" sonuçlarına göre 1 yıllık sigara bırakma oranı %35; 5 yıllık bırakma oranı ise %22'dir (23). Ancak, bu araştırmada nikotin sakızı randomize olarak verilmediğinden etkinliği hakkında yorum yapmak olanaklı değildir.

Bupropion HCL'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde, bupropion HCL'nin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (OR:2.06; %95 CI 1.8-2.4) (24). KOAH'lı hastalarda sigara bırakma tedavisinde bupropion HCL'nin etkinliğine dair veriler oldukça kısıtlıdır. Çok merkezli, plasebo kontrollü hafif-orta evre KOAH'lı hastaların (28 sigara.gün<sup>-1</sup>; ortalama FNBT skoru:7) dahil edildiği bir araştırmada 6. ayda sigara bırakma oranı bupropion HCl grubunda %28, plasebo grubunda %16; uzun süreli bırakma oranı bupropion HCl grubunda %16, plasebo grubunda %9 olarak belirlenmiştir (sırasıyla; p=0.003; p<0.05). Ayrıca, bu araştırmada bupropion HCL'nin KOAH'lı hastalarda iyi tolere edildiği ve bupropion HCl grubunda nikotin yoksunluk semptomlarının plasebo grubuna göre daha az izlendiği saptanmıştır (16). NYKT ve bupropion HCL'nin kombine kullanımı güvenli bir seçenektir ve pek çok klinisyen tarafından zor olguların yönetiminde kullanılan bir tedavi alternatifidir (25). Kombine tedavi başlanma kararı alınırken ilaç yan etkileri, eşlik eden hastalıklar, tedavi maliyeti ve hastanın tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır (14).

Ülkemizde 2008 yılında kullanıma sunulan vareniklinin, KOAH gibi özgül hasta gruplarında değerlendirildiği araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.



### **Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ve Sigara Bırakma**

Sigaranın bırakılması kardiyak rehabilitasyon programının temel bir bileşeni- dir (26). Kardiyovasküler bir hastalığın varlığı genellikle sigaranın bırakılmasında motivasyonu artıran önemli bir faktördür. Koroner yoğun bakım ünitesine baş- vuran hastaların %25'i, takip eden bir yıl içinde sigara içmeyi bırakmaktadır. An- cak geri kalan dörtte üçlük grup sigara içme davranışını sürdürmektedir (27). Ha- fiff içici olanlar ve yeni koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış içiciler sigara- yı daha kolay bırakırken, yüksek nikotin bağımlılığı bu süreci olumsuz etkileyen bir faktördür (28). KAH nedeniyle hastaneye yatmış sigara içmekte olan hastala- rın sigara bırakmaya yönelik müdahale sonrası (farmakolojik tedavi verilmeksizin davranış tedavileri ile) aylık takiplerle en az 5 ay izlendiği bir araştırmada, siga- ra bırakma oranının müdahale edilen grupta %57, kontrol grubunda %37 oldu- ğu saptanmıştır ( $p<0.01$ ) (29). Bir diğer araştırmada, miyokard infarktüsü veya koroner by-pass cerrahisi için hastaneye yatırılan ve sigara içen hastalara son- rasında takip uygulanmaksızın gerçekleştirilen 20 dakikalık kısa klinik görüşme sonrası sigara bırakma oranının kontrol grubuna göre farklı olmadığı saptanmış- tır (sırasıyla 12. ayda sigara bırakma oranları %41; %37;  $p>0.05$ ) (30). Bu ve- riler, KAH bulunan sigara içicilerinde sigara bırakma girişimi ve takibin gereklili- ğini desteklemektedir. Bu nedenle, tüm kardiyovasküler sistem hastalarının siga- ra içme durumları sorgulanmalıdır. Bu hastalar, sigarayı bırakmaya yönelik des- tek ve farmakoterapi seçeneklerinin başlanmasına yöreklendirilmeli ve sadece iradeleri ile bırakma şansının düşük olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Tele- fon, grup veya bireysel görüşmeler ve davranışçı tedavi yaklaşımlarının hepsi bu hasta grubunda etkindir. Farmakoterapi seçenekleri bu hastaların sigara bırakma oranlarını yaklaşık 2 kat artırmakta olduğu için tüm hastalara uygun ilaç tedavi- si önerilmelidir. Farmakolojik ajanın seçimi (NYKT/bupropion HCl) konusunda- ki alternatiflerin avantajları göz önünde bulundurularak, tedaviye hasta ile birlik- te karar verilmelidir. Zor olgularda nikotin yerine koyma ve bupropion HCl'nin birlikte uygulandığı kombine tedaviler denenebilir (25,31).

Sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler hastalarda neden olabileceği yan etkiler değerlendirilmiştir. NYKT'nin kardiyovasküler hastalıklı bi- reylerde kullanıldığı araştırmalarda, kardiyovasküler sistem ile ilişkili yan etki ge- lişmediği, miyokard infarktüs riskini ve inme sıklığını da artırmadığı izlenmiştir (32-35). Günde en az 10 adet sigara içen 629 kardiyovasküler hastalıklı birey- de bupropion HCl ile plasebo etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize çok merkez- li bir araştırmada bir yıl sonunda, bupropion grubunda plaseboya göre yaklaşık 2 kat daha fazla sigara bırakma başarısı olduğu izlenmiştir (36).

Sonuç olarak, bırakma desteği bu özel grupta mutlaka gereklidir ve nüks hastalı- ğı önlemede etkilidir. NYKT, kalp hastasında riskli olarak bilinse de sigara içme- nin riskinin daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Sigara içimi ile nikotin alımı çok

kısa sürede tepe düzeye ulaşırken, NYKT, transdermal bant şeklinde verildiğinde yavaş ve stabil nikotin salınımı sağlaması nedeniyle güvenlidir. Bupropion, son 2 hafta içinde miyokard infarktüs olan hastalarda bile güvenlidir. Gerektiğinde kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır (37). Bu grup hastalarda yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

### **Psikiyatrik Hastalıklar ve Sigara Bırakma**

Sigara içen bireylerde, psikiyatrik hastalık sıklığı genel popülasyona göre daha fazladır. Sigara bırakma tedavisi gören bireylerin %30-60'ında depresyon ve en az %20'sinde alkol bağımlılığı hikayesi bulunmaktadır (38-40). Ayrıca, sigara kullanımı alkol ve madde bağımlılarında daha sık görülmektedir (41).

Tüm psikiyatrik hastalığı bulunan sigara bağımlılarına sigara bırakma tedavileri önerilmeli ve klinisyenler bu grup hastaları tedavi etmek için daha fazla istekli olmalıdır (42). Psikiyatri servislerinde yatarak izlenen bazı hastalar, sigara bırakma sürecinde agresyonda hafif artış gibi az sayıda yan etki yaşarken, bir grup hastada ise nikotin yoksunluğu psikiyatrik hastalığın alevlenmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, psikiyatrik hastalarda sigara bırakma tedavileri, psikiyatrik semptomların hafif ve az olduğu dönemlerde planlanmalıdır. Geçirilmiş duygulanım bozukluğu olan kişilerde sigaranın bırakılması semptomların ortaya çıkmasına veya alevlenmesine neden olabilmektedir (43,44). Çok sayıda araştırmada, madde bağımlılığının tedavisi sırasında yürütülen sigaranın bırakılmasına yönelik girişimlerin bu sürece olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (45-47). Ancak, alkol bağımlılarında sigara bırakma girişimlerinin alkol bağımlılığı tedavisine ertelenmesini öneren görüşler de bulunmaktadır (48).

Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde sigara bırakma tedavisinin uygulanması, psikiyatrik tablonun karmaşıklığı ve kullanılan çok sayıda psikiyatrik ilaç nedeniyle oldukça karmaşık ve zor olabilir. Sigaranın bırakılması ve nikotin yoksunluğu kullanılmakta olan psikiyatrik ilaçların farmakokinetiklerini etkileyebilir. Bu nedenle, sigara bırakma tedavisi uygulanan hastalar, kullanmakta oldukları ilaçlar ve etkileri açısından oldukça yakın izlenmelidir.

Psikiyatrik hastalarda, sigaranın bırakılması sürecinde nüks daha sıktır. Ancak, bu hastalar sigara bırakma tedavilerinden fayda görmektedir (49,50). NYKT ve bupropion HCl, şizofrenili hastalarda etkili seçenekler olabilmekte, hatta şizofreninin negatif ve depresif semptomlarında iyileşmeye neden olabilmektedir (49-52). Ayrıca, atipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarının, bupropion HCl'ye standart antipsikotiklerle tedavi edilenlerden daha iyi yanıt verdiği izlenmiştir (53). Madde bağımlılığı olan hastalar, hem sigaranın bırakılması için motivasyon desteğinin sağlanması hem de farmakolojik tedaviden fayda görmektedir (46,54).

Parsiyel bir nikotinik reseptör agonisti olan vareniklin, depresif duygu durumu, ajitasyon ve intihar fikri gibi psikiyatrik yan etki gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle vareniklin ile tedavi öncesinde hastalar psikiyatrik hastalık bakımından detaylı bir şekilde sorgulanmalı ve tedavi süresince hastaların duygu durum ve davranış değişiklikleri yakından takip edilmelidir (55).

### **Evsizler ve Sigara Bırakma**

Son iki dekada sigara içme oranlarında bir düşüş gözlenirken (2), evsizlerde sigara içme oranı halen oldukça yüksektir. Bu grup hastalar, ilaç bağımlılığı ve mental hastalık oranının yüksekliği nedeniyle sigara bırakmanın zor olduğu hedef gruplardan birini oluşturmaktadırlar (56). Dokuz evsiz yurdundan toplam 236 evsizin dahil edildiği kesitsel bir araştırmada, bu grupta sigara içim sıklığının %69 olduğu saptanmıştır (57). Bu hastalar, yetersiz beslenme, mental hastalıklar ve diğer kronik hastalıklar, madde bağımlılığı, sağlık güvencelerinin olmaması nedeniyle sigaradan daha fazla zarar görebilmektedirler. Her ne kadar sigara bırakma girişimleri bu grup hastalarda pek ele alınamasa da, bu hastaların %36'sı kendilerini gelecek 6 ay içinde sigara bırakmaya hazır hissettiğini ve %72'si en az bir kez sigara bırakmayı denediğini belirtmiştir (57). Ayrıca, bu hastaların %42.2'si NYKT veya kombinasyon tedavileri ile sigarayı bırakabileceklerini düşündüklerini belirtmişlerdir. 46 evsiz hastaya motivasyonel destek ve NYKT'nin uygulandığı bir araştırmada 26. haftada sigara bırakma oranı %26.7'ye ulaşmıştır. Bu hastalarda nikotin dışı madde bağımlılığı da sık görülmektedir. Ancak, ölümler en sık sigara ile ilişkili hastalıklar nedeniyle gelişmektedir. Bu nedenle, sigara bırakma ve madde bağımlılığı tedavilerinin etkinliği ve zamanlaması araştırılması gereken diğer konulardır.

### **Zarar Azaltma Stratejileri**

Sigara bırakma sürecinde, sigaranın bırakılacağı bir gün belirlenmesi ve hedeflenen günde sigaranın bırakılması standart yaklaşımdır. Bazı hastalar, sigarayı azaltarak bırakmayı denemektedir. Ancak, bu yaklaşımla nüks riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (58). Sigaranın bırakıldığı ilk haftada hiç sigara içilmemesi, 1 yıllık bırakma başarısının en önemli göstergelerindedir. İlk bir haftada sigara içen bireylerde, 1 yıllık sigara bırakma oranı %4 iken, ilk hafta sigara içmeyenlerde bırakma başarısının %25 olduğu saptanmıştır (58). Ancak bazı hastalar, sigarayı tamamen bırakmak istememekte ve içtikleri sigara sayısını azaltmayı tercih etmektedirler. "Sigara azaltma" stratejisi ile sigara içimini azaltmak isteyen ancak tam olarak bırakamayan bağımlılara ulaşılması ve bu sürecin sigaranın bırakılmasına giden bir köprü görevi görmesi hedeflenmektedir. "Zarar azaltma" stratejisi, kişinin günlük sigara tüketimini azaltmasıdır ve pek çok araştırmada günlük tüketimin %50 oranında azaltılması ile birlikte, ekspiryum havasında ölçülen CO değerlerinde de düşüşün gözlenmesi olarak tanımlanmıştır (14). COMMIT araştır-

masına dahil edilen hastaların sigara içme davranışlarının 2. ve 4. yıllarda izlendiği bir araştırmada, sigara sayısını azaltan hastaların %52'sinin bu durumu 4. yılda da sürdürdüğü saptanmıştır (59). 2424 hastanın dahil edildiği ve nikotin inhaler veya nikotin sakızlarının 6 ay-1 yıl süreyle kullanıldığı randomize kontrollü çalışma sonuçlarına bakıldığında, NYKT grubunda %15.9, plasebo grubunda %6.7 hastada sigara içiminde %50 oranında azalma sağlandığı gözlenmiştir (60). Bir yıl sonunda, NYKT kullanan hastalarda sigara bırakma oranının %8.4, plasebo grubunda %4.1 olduğu ve ilk 3-4 aylık süreçte günlük sigara tüketiminde %50 oranında azalma sağlanabilmesinin, birinci yıldaki sigara bırakma olasılığı için kuvvetli bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Ancak bu araştırmalarda, 18 ay sonrasında günlük sigara tüketiminde başlangıçtaki tüketim miktarına göre %36'lık bir azalma sağlanmasına rağmen, CO düzeyleri başlangıç değerinin ancak %71'ine düştüğü gözlenmiştir ki bu sonuç, sigara içme yoğunluğunun artırılarak (daha sık, derin ve uzun inhalasyon ile) yoksunluğun kompanse edildiğini düşündürmektedir (14).

Zarar azaltma stratejilerinden bir diğeri de kullanılan tütün ürününün dumanlı sigara (tütün çiğnemek, enfiye vb.) gibi alternatif bir tütün ürünü ile değiştirilmesi olabilmektedir (14). Zor olgular söz konusu olduğunda, zarar azaltma, sigara bırakmanın bilimsel yöntemlerinin işlemediği veya uygulanmadığı olgularda düşünülebilir.

Zarar azaltma stratejisi, halen sigara içen, solunum sistemi hastalığı olan ve sigara bırakmak için yeterli motivasyona sahip olmayan hastalara önerilmelidir. Bu hastalara, ilk 3 ay NYKT (nikotin sakızı veya inhaler) başlanarak günlük sigara tüketim miktarlarını ilk 1-2 haftada en az %50 oranında olmak üzere giderek artan oranda azaltmaları önerilir. Hasta ilk 3 ayın sonunda sigara tüketiminde hedeflenen %50'lik azaltmayı başaramazsa, hastanın sigara bırakma şansının düşük olduğu düşünülerek NYKT kesilir. İlk 3 ay sonunda sigara tüketiminde hedeflenen %50'lik azaltmayı başarabilen hastalarda, NYKT 1 yıla kadar sürdürülebilir. Ancak, bu hastalara 6. ayda sigaranın tamamen bırakılması önerilmelidir. Günümüzde, sigara azaltmanın, uzun vadede sigara ilişkili hastalık riskini azaltıp azaltmadığını değerlendiren araştırmalar az sayıdadır. Ancak, iyi bilinen bir gerçek sigara-hastalık ilişkisinin sigara miktarı ve süresi ile doğrudan ilişkili olduğudur. Bu süreçte amaç, sigara bırakmayı başaramayan zor olgulara uygulanacak başarılı sigara tüketimini azaltma programı ile hastanın sigara bırakma sürecine uyum ve isteğini artırmaktır (14).

## KAYNAKLAR

1. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/indx.html>
2. Janson C, Künzli N, de Marco R, et al. Changes in active and passive smoking in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2006; 27:517-24.

3. Carozzi L. Smoking cessation in difficult smokers. ERS School Course on Smoking Cessation, Rhodes, 2006.
4. The Surgeon General's 1990 Report on the Health Benefits of Smoking Cessation. MMWR 1990; 39:2-10.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Health objectives for the nation: cigarette smoking among adults-United States, 1993. MMWR 1994; 43:925-30.
6. Hill HA, Schoenbach VJ, Kleinbaum DG, et al. A longitudinal analysis of predictors of quitting smoking among participants in a selfhelp intervention trial. *Addict Behav* 1994; 19:159-73.
7. Hymowitz N, Cummings KM, Hyland A, et al. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed for five years. *Tob Control* 1997; 6: 57-62.
8. Gilpin EA, Pierce JP, Farkas AJ. Duration of smoking abstinence and success in quitting. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:572-6.
9. Fisher EB. Prediction, causation, description, and natural history of smoking cessation. *Addiction* 1996; 91:1285-7.
10. Pierce JP, Farkas AJ, Gilpin EA. Beyond stages of change: the quitting continuum measures progress towards successful smoking cessation. *Addiction* 1998; 93:277-86.
11. Emery S, Gilpin EA, Ake C, et al. Characterizing and identifying "hard-core" smokers: implications for further reducing smoking prevalence. *Am J Public Health* 2000; 90:387-94.
12. Jarvis MJ, Wardle J, Waller J, Owen L. Prevalence of hardcore smoking in England, and associated attitudes and beliefs: cross sectional study. *BMJ* 2003; 326:1061.
13. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med* 2008; 35:158-76.
14. Tonnesen P, Carozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
15. Solak ZA, Başoğlu ÖK, Erdiç E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında sigarayı bırakma başarısı. *Tüberk Toraks* 2006; 54:43-50.
16. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1571-5.
17. Jimenez-Ruis C, Miravittles M, Sobradillo V, et al. Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentration in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nicotine Tob Res* 2004; 6:649-53.
18. Jimenez-Ruis C, Masa JF, Miravitless M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119:1365-70.
19. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis* 1998; 17:35-46.
20. Wagena EJ, Kant I, Huibers MJ, et al. Psychological distress and depressed mood in employees with asthma, chronic bronchitis or emphysema: a population-based observational study on prevalence and the relationship with smoking cigarettes. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:147-53.

21. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD: updated 2008. (<http://www.goldcopd.com>).
22. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006; 130:334-42.
23. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
24. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22:203-20.
25. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-91.
26. Ades PA, Balady GJ, Berra K. Transforming Exercise-based Cardiac Rehabilitation Programs Into Secondary Prevention Centers: A National Imperative. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2001; 21:263-72.
27. Rigotti NA, Singer NA, Singer DE, et al. Smoking cessation following admission to a coronary care unit. *J Gen Intern Med* 1991; 6:305-11.
28. Quist-Paulsen P, Bakke PS, Gallefoss F. Predictors of smoking cessation in patients admitted for acute coronary heart disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2005; 12:472-7.
29. Quist-Paulsen P, Gallefoss F. Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *BMJ* 2003; 327 (7426):1254-7.
30. Hajek P, Taylor TZ, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324 (7329):87-9.
31. Tonstad S, Johnston JA. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2006; 13:507-14.
32. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1792-8.
33. Mahmarian JJ, Moye LA, Nasser GA, et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:125-30.
34. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994; 154:989-95.
35. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infection, stroke, and death. *Tob Control* 2005; 14: 416-21.
36. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre randomised study. *European Heart Journal* 2003; 24:946-55.
37. Akçay Ş. Sigara bırakma engelleri ve zor olgular. *Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongresi*, 2008.
38. Blalock JA, Fouladi RT, Wetter DW, et al. Depression in pregnant women seeking smoking cessation treatment. *Addict Behav* 2005; 30:1195-208.

39. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA* 1990; 264:1541-5.
40. Humfleet G, Munoz R, Sees K, et al. History of alcohol or drug problems, current use of alcohol or marijuana, and success in quitting smoking. *Addict Behav* 1999; 24:149-54.
41. Martin RA, Rohsenow DJ, MacKinnon SV, et al. Correlates of motivation to quit smoking among alcohol dependent patients in residential treatment. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83:73-8.
42. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. (<http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/>)
43. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, et al. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav* 2003; 28:461-70.
44. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, et al. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357:1929-32.
45. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:1144-56.
46. Burling TA, Burling AS, Latini D. A controlled smoking cessation trial for substance-dependent inpatients. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69:295-304.
47. Hurt RD, Eberman KM, Croghan IT, et al. Nicotine dependence treatment during inpatient treatment for other addictions: a prospective intervention trial. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:867-72.
48. Joseph AM, Willenbring ML, Nugent SM, et al. A randomized trial of concurrent versus delayed smoking intervention for patients in alcohol dependence treatment. *J Stud Alcohol* 2004; 65:681-91.
49. Evins AE, Cather C, Rigotti NA, et al. Two-year follow-up of a smoking cessation trial in patients with schizophrenia: increased rates of smoking cessation and reduction. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:307-11.
50. Williams JM, Ziedonis D. Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction. *Addict Behav* 2004; 29:1067-83.
51. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, et al. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001; 3:397-403.
52. George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:53-61.
53. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1835-42.
54. El-Guebaly N, Cathcart J, Currie S, et al. Smoking cessation approaches for persons with mental illness or addictive disorders. *Psychiatr Serv* 2002; 53:1166-70.
55. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008; 359:2018-24.
56. Okuyemi KS, Thomas JL, Hall S, et al. Smoking cessation in homeless populations: A pilot clinical trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2006; 8:689-99.
57. Connor SE, Cook RL, Herbert MI, et al. Smoking cessation in a homeless population: there is a will, but is there a way? *J Gen Intern Med* 2002; 17:369-72.

58. Tønnessen P, Paoletti P, Gustavsson G, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur Respir J* 1999; 13:238-46.
59. Hughes JR, Cummings KM, Hyland A. Ability of smokers to reduce their smoking and its association with future smoking cessation. *Addiction* 1999; 94: 109-14.
60. Tønnesen P, Danielsson T. Cutting down smoking then stopping with nicotine replacement therapy: an innovative approach to smoking cessation. *Thorax* 2005; 60 Suppl (II):36.



# NÜKS VE NÜKS TEDAVİSİ

Seyfettin GÜMÜŞ, Metin ÖZKAN

## TANIM VE NÜKS GÖRÜLME ORANLARI

Nüks (relapse), sigaranın bırakılmasından sonra tekrar eskisi gibi içilmeye başlanmasıdır. Nüks gerçekleşmeden önce, tek bir sigara içilmesi kayma (slip), birkaç sigara içilmesi veya birkaç gün az miktarda sigara içilmesi hata (lapse) olarak tanımlanmaktadır. Sigarayı bırakan kişilerin çoğu kayma, hata, nüks döngüsü içinde dolaşmakta ve sigara içmeme durumunun sürdürülmesinde zorlanmaktadırlar. Kayma ve hatalar büyük oranda nüks ile sonuçlanmaktadır (1-4).

Nikotin bağımlılığından kurtulma mücadelesi, nüks sorunlarının sık görüldüğü bir süreçtir. Sigarayı bırakmaya karar veren hastalara verilen destek, davranış tedavisi ve farmakolojik tedaviler sigara bırakma oranlarını artırsa da çoğu vaka da nüks gelişmekte ve uzun süre bırakmayı başarabilmeleri için tekrarlayan girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden nikotin bağımlılığı diğer bağımlılıklar gibi kronik, tekrarlayan ve nükslerle seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde nikotin bağımlılığı tedavisine yönelik uygulanmakta olan birçok yöntem ve tedavilerle başlangıçta sigarayı bırakmada oldukça başarı sağlanmasına rağmen daha sonraki süreçte ortaya çıkan nüks, bağımlılıktan tamamen kurtulmanın başarılmasında ciddi bir sorun oluşturmaktadır (5-10).

Yapılan çalışmalar, sigara bırakma başarısının en önemli göstergesinin, sigara içmeden geçen sürenin uzunluğu olduğunu ortaya koymuştur (5, 11, 12). En uygun takip süresinin bir yıl olduğu, bununla birlikte altı aylık takiplerin de geçerli olduğu kabul edilmektedir. Ancak çok uzun süreli bırakma süreçlerinden sonra da nüksler görülebilmektedir (5, 13). Kayma ve hatalar tipik olarak bırakmadan sonraki erken dönemlerde olmaktadır. Yapılan bir çalışmada kendi kendine sigarayı

bırakanlarda ilk günde %13, ilk bir haftada %49 nüks görüldüğü ortaya konmuştur. Sigara bırakma sonrası dönemde herhangi bir kayma ve hata yaşayan kişilerin uzun dönem takiplerinde %95'inin tekrar düzenli sigara içmeye başladıkları gösterilmiştir (1,14). Başka bir çalışmada, bırakma sonrası ilk günde hiç sigara içmeyen kişilerin uzun dönemde sigara bırakma olasılıklarının on kat daha fazla olduğu bulunmuştur (1,15). İleri tedavilere rağmen, sigaranın bırakılması başarılıdıktan sonra 6 ile 12 ay içinde hastaların %70-80'inde nüksler gelişebilmektedir (8,16). Nüks oranlarının ikinci yıl için %15, iki yıldan sonra her yıl %2-4, 10 yıldan sonra ise her yıl için %1'in altında olduğu tahmin edilmektedir (17). Nüksten korumaya yönelik etkili programlar ve yakın izleme ile bu oranların daha aşağılara düşürülmesi sağlanabilmektedir.

Gebeliğin başlangıcında sigara içen kadınların yaklaşık olarak %30'u sigara bırakmayı başarırlar. Ancak doğum sonrası dönemde bu kadınların %60'ı ilk 6 ay, %80-90'nı da 12 ay içinde tekrar sigara içmeye başlarlar. Gebe olmayanlarda nüksler daha çok ilk gün ve ilk haftalarda meydana gelmesine karşın gebelik döneminde bırakanlarda daha çok 4-6 ay içinde meydana gelmektedir. Bu oranlar bize sosyal ve psikolojik değişikliklerin, motivasyonun, nüksleri önleme ve geciktirmedeki önemine işaret etmektedir (18).

## **NÜKSÜN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ**

Sigarayı yeni bırakmış olgularda en önemli hedef nüksü önlemektir. Bu amaçla hastaların belli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Nikotin yoksunluk belirtilerinin en yoğun yaşandığı ve nüks riskinin en fazla olabileceği ilk iki hafta içinde mutlaka bir kez görüşme daha sonraki dönemlerde en az dört görüşme yaparak 12 aylık bir izlem süresinin olması önerilmektedir (9,10). Daha yoğun görüşme ve müdahaleler ile sigara bırakmadaki başarı oranları artırılabilir. 10 dakikadan daha fazla görüşmelerin, 3 ile 10 dakika arasında yapılan görüşmelere göre, 8 kez ve daha fazla yapılan görüşmelerin de 3 kez ve daha az yapılanlara göre bırakma başarısını artırdığı ortaya konmuştur (6).

Bu görüşmelerde nüksün önlenmesi, azaltılması ve tedavisi için uygun davranış tedavisi ya da farmakolojik tedavi stratejileri veya her ikisinin birleşiminden oluşan yaklaşımlar uygulanmalıdır (6-8).

### **Davranış tedavileri**

Bin dokuz yüz seksen beş yılında nüks modelleri üzerine yapılan bir çalışmada "nükse yatkınlık (relapse proneness)" denen yeni bir kavram ortaya atılmış, fiziksel yoksunluk belirtilerinin, aşırı stres yada heyecan oluşturan durumların, yorgunluk ve bitkinliğin nükse yatkınlıkta anahtar rol oynayan güçler olduğu belirtilmiştir (19).

Sigarayı bırakan herkes bu üç zorlayıcı güçle karşılaşır ancak etkileri kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Sigaranın bırakılmasından sonraki erken dönemde, kul-

lanılan tedavilerin de etkilerinin en fazla olduğu dönem olmasına rağmen, fiziksel yoksunluk belirtilerinin en çok zorlayan güç olduğu kabul edilmektedir. Yoksunluk belirtilerinin ağırlığı ile aşırı stres ya da heyecan oluşturan durumların etkisi arasında yakın ilişki vardır. Genellikle ortaya çıkan aşırı stres ya da heyecan oluşturan durumlar arasındaki süre zamanla artış göstermekte ve nükse yatkınlık yapan güçlerde de buna paralel olarak zamanla azalmalar olmaktadır (5). Sigarayı birdenbire bırakanlarda, azaltarak bırakanlara göre aşırı sigara içme isteği daha nadir görülmekte ve buna bağlı olarak tekrar başlama eğilimi daha az görülmektedir (9).

Geç dönemde görülen nükslere kendine aşırı güvenmeye bağlı sigara içme denemeleri ve tekrarlayan yoksunluk belirtileri gibi çok sayıda faktörlerin katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Özellikle haftalar ve aylar sonra ortaya çıkan kayma ve nükslerde yorgunluk ve bitkinlik faktörünün etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Yorgunluk ve bitkinlik; motivasyon kaybı, bırakma ümitlerinde azalma, mücadele azminde azalma, kendine güvenin azalması, kendini kontrol edebilme gücünün tükenmesi ile karakterize bir olaydır. Bütün bunlar davranış tedavilerinde ve düzenli takiplerde göz önünde bulundurulduğu takdirde daha başarılı sonuçlar alınabilir (5).

Bazı çalışmalar, bırakma motivasyonu arttıkça belirli durumsal faktörlerin azaldığını göstermiştir. Bunun sonucu olarak kişinin motivasyon durumunun bırakma sonrası dönemde nükse yatkınlığı etkileyebilecek önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (20). Motivasyon kaybının indirekt olarak yorgunluk ve bitkinlik faktörünü yansıtabileceğini ancak yine de sağlıklı bir değerlendirme için direkt olarak tekrarlayan yüz yüze görüşmeler, yoksunluk belirtileri ve negatif etkilerin ölçülmesi gibi basit yöntemler ile yorgunluk ve bitkinlik faktörü değerlendirilmelidir (5).

Gebelik döneminde sigara bırakmanın başarılması ve postpartum dönemde nüks oranlarının yüksek olması, sosyal baskı ve bebeğe zarar verme korkusu gibi psikolojik değişikliklere bağlanabilir. Doğum sonrası dönemde benzer faktörlere hitap ederek daha yoğun ve daha uzun süre takiple nüks oranları azaltılabilir (18). Sigara bırakma döneminde yaşanan bu değişiklikler göz önüne alındığında, nüksü önlemeye yönelik stratejilerin çoğunu davranış değiştirmeye yönelik uygulamalar oluşturacaktır. Bırakma sonrası dönemde sistematik fakat kısa değerlendirme, cesaretlendirme, hedef koyma, nüks riskini planlama, hayat tarzında değişiklik önerileri, beceri eğitimi, takip randevuları gibi uygulamaların önemli olduğu düşünülmektedir (21-24).

Sigara bırakma sonrası takiplerde, hastanın bırakma durumu, motivasyonu, nükse eğilimi mutlaka değerlendirilmelidir. Eğer kişi ilk kontrolüne kadar sigara içmemiş ise bırakma ihtimali yüksektir. Takiplerde nüks ile karşılaşırsak bunu kesinlikle başarısızlık olarak değerlendirmemeliyiz ve kişiyi tekrar bırakma yönünde motive etmeliyiz (9).

Sigarayı bırakmış olgularda, öncelikle nüks gelişmesine neden olabilecek veya nükse yol açmış faktörler belirlenmeli ve buna yönelik öneri, destek ve davranış tedavilerini içeren çözümler planlanmalıdır.

Nüks gelişmesi ile ilgili faktörlerin önceden bilinmesi sigara bırakmada başarıya ulaşılması için son derece önemlidir. Nüksün daha çok gelişebileceği bazı durumlar şunlardır;

- yoksunluk belirtilerinin görülmesi
- çevresindeki insanların sigara içiyor olması
- tedaviye uyumsuzluk
- aşırı sigara açlığı çekmesi
- sigaranın kolay ulaşılabilir bir yerde olması
- alkol kullanıyor olması
- negatif ruh haline sahip olması
- düşük bir olasılıkta olsa iyi ruh hali
- zayıf sigara bırakma isteğinin olması
- hata ve kaymaların görülmesi

En sık nüks nedeni yoksunluk belirtileridir. İleri derecede sigara açlığı hissedenlerde az hissedenlere göre ilk bir ay içinde nüks oranları istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, 1-2 yıl içinde nüks gelişen farklı popülasyonlardaki insanlarda bazı ortak kişisel özellikler saptanmış ve bu ortak özellikler;

- daha genç olma
- daha çok sigara içme
- çok alkol alma
- sağlık bilincinin zayıf olması
- eğitim seviyesinin düşük olması
- aile ve arkadaş çevresinde çok sigara içilmesi olarak sıralanmıştır.

Geç dönemde nüks göstergesi olarak da pipo ve puro içilmesi, fazla kahve ve alkol alışkanlığının olması, kilo alma olduğu ortaya konmuştur (25-29).

Sigara bırakanlarda nüks riskini artıran ve bazılarında da nüks gelişimine neden olabilecek sorunların çözümüne yönelik öneri ve destek yaklaşımları şu şekilde sıralanabilir;

**a) Bazı kişisel faktörleri değerlendirmek;** Sigara içmeyi sürdürmek ya da nüks riskini artıran stres altında olmak, diğer içicilerle aynı ortamda bulunmak, alkol almak, acı ve sıkıntı veren olay yaşamak gibi.

**b) Sorunların üstesinden gelme becerilerini geliştirmek;** Risk faktörlerini önceden belirlemek ve etkilemesinden kaçınmak, olumsuz ruh halini azaltacak strateji geliştirmek, yaşam kalitesini artırmak ve stresi azaltmak için yaşam tarzını değiştirmeye teşvik etmek, içme arzusunun üstesinden gelmek için davranış stratejileri geliştirmek (örneğin, dikkati başka yöne çekmek) gibi.

**c) Bazı temel bilgileri vermek;** “Bir nefes sigara içmekle bile nüks ihtimali artar, yoksunluk belirtileri sigarayı bıraktıktan sonra 1-3 hafta içinde en üst düzeye ulaşır, yoksunluk belirtileri depresif ruh hali, aşırı içme isteği, konsantrasyon güçlüğü gibi değişikliklerden oluşur, sigara içmenin bağımlılık yapma özelliği vardır” gibi.

**d) Bırakma girişiminde bulunan olguları teşvik etmek;** Etkili tedavi yöntemleri hakkında bilgilendirmek, bırakabileceklerine inanmalarını sağlamak, pek çok bağımlının karar vererek bıraktığını belirtmek gibi.

**e) Endişe ve sorunlarını anlatmaya teşvik etmek;** Sigarayı bırakma konusunda ne hissettiğini sormak, bu konudaki endişe ve kuşularını, zorlu deneyim ve karışık duygularını anlatmalarını teşvik etmek, yardım için gönüllü olduğunuzu ifade etmek gibi.

**f) Bırakma süreci hakkında, cesaretlendirmeye yönelik konuşmalar yapmak;** Bırakmayı isteme nedenleri, bırakma konusundaki kaygıları, başarılı olguların kazançları, bırakmaya çalışırken karşılaşılabilecek güçlükler” gibi.

**g) Destek isteme olanakları hakkında, hastaların eğitimi;** Kitaplar, internet siteleri, video-kaset gösterimi, ailesi, arkadaşları ve iş arkadaşlarından sosyal destek istemesi, toplantılara katılma, evde sigara içilmemesinin sağlanması” gibi.

**h) Acil destek alabilecekleri olanaklar sunmak;** Destek almak için arayabileceğini hatırlatmak, destek almak için başvurulabilecek toplumsal kaynaklar sunmak, mektupla destek olmak, telefonla arayarak destek olmak, sigara bırakma seanslarına çağırmak, bir başkasına destek olmasını sağlamak gibi (6,10,21,24).

Nüksü önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda, içme isteğiyle baş etme yöntemlerini öğrenmenin nüks riskini azaltabileceği, diğer davranış tedavilerinin daha az yararlı olduğu gösterilmiştir. Davranışsal tedavi stratejilerinin nüksü önlemede tek başlarına yeterli olmadığı, ancak farmakolojik tedavilerin tek başlarına veya davranış tedavileri ile birlikte nüksü önlemede yararlı olabileceği düşünülmektedir (8).

### **Farmakolojik tedaviler**

Sigara bırakma amacıyla farmakolojik tedavilerde son zamanlara kadar en yaygın ve etkili olarak nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) ve bupropion kullanılır.

makta idi. Bu tedavilere Mayıs 2006'da Food and Drug Administration (FDA) onayı ile kullanıma giren vareniklin tedavisi eklenmiştir. Bazen sigara bırakmada kullanılabilen klonidin, nortriptilin gibi diğer farmakolojik tedavilerin etkinliği sınırlı olup sigara bırakma tedavisinde kullanım için FDA onayı bulunmamaktadır (6,7).

Nüksü önlemeye yönelik veya nüks geliştikten sonra tedavi amacıyla günümüzde sigara bırakmada kullanılmakta olan bu farmakolojik tedavi yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Nüks gelişme riski yüksek ve bırakma sürecinde farmakolojik tedavi kullanmayan kişilere uygun ilaç tedavileri başlanabilir. Bu süreçte zaten ilaç tedavisi alıyorsa, kombinasyon yaklaşımları yada tedavi sürelerinin uzatılması gibi stratejiler uygulanabilir. Bu yaklaşımlar arasında, NYKT süresinin uzatılması, NYKT ve bupropion kombinasyonları, uzun süreli bupropion tedavisi verilmesi, 12 hafta kullanımı önerilen vareniklin tedavisinin ilave olarak 12 hafta daha uzatılması sayılabilir.

#### **a) Nikotin Yerine Koyma Tedavisi**

Yapılan çalışmalarda NYKT ile sigara bırakma oranlarının %15-25 arasında değiştiği bildirilmiştir. NYKT'nin değişik formlarının kullanıldığı 53 çalışmanın meta-analizi NYKT'nin 6-12 ay gibi uzun dönem kullanılması ile sigara bırakma oranlarının iki kat arttığı görülmüştür (9,30). Çoğu klinisyen tarafından NYKT kullanılan hastalarda nüks gelişimini önlemek için hastanın ihtiyaç hissettiği kadar süreyle NYKT kullanmalarını teşvik edilmektedir (6).

#### **b) Bupropion tedavisi**

Bupropion için optimal tedavi süresi henüz belirlenememiştir. Bupropion genellikle 8 ile 12 hafta kullanılmakla birlikte nüksü önlemeye yönelik daha uzun süre kullanım için FDA onayı mevcuttur (6,7).

Elli iki hafta boyunca kullanılan uzun süreli bupropion tedavisinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, 24 aylık takipte relapsı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada bupropion'un sadece tedavi sırasında değil aynı zamanda tedavi kesildikten sonra da kilo almayı ve sigara açlığını azalttığı gözlenmiştir. Yine bu çalışmada ilacın nüksü önleyici etkisinin ileri yaş ve kilo değişimi dışında diğer değişkenlerden bağımsız olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çalışmaya göre bupropionun ileri yaş ve başlangıçta kilo almayan veya az alan olgularda nüksü önlemede daha etkili olabileceği ileri sürülmüştür. İlave olarak uzun süreli bupropion tedavisinde iki yıllık takipte Fagerstrom skoru <6 olan ve sigaraya geç dönemde başlamış olanlarda nüksün daha az olduğu gösterilmiştir (31). Yine nüksü önlemek için uzun süreli bupropion tedavisi ile yapılan bir diğer çalışmada, bupropionun nüksü geciktirdiği, plasebo ile karşılaştırıldığında iki yıllık izlemin ilk 6 ayında nüks oranlarını anlamlı olarak azalttığı ancak tüm takip süresince nüks oranlarına bakıldığında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (32).

Uzun süreli bupropion tedavisinin en önemli ek yararının, NYKT ve plaseboya göre sigarayı bıraktıktan sonraki bir yıllık takipte kilo almanın az görülmesi olduğu ifade edilmektedir (33,34). Bu sonuçlara bakıldığında kilo alma korkusuyla sigarayı bırakamayanlarda bupropionun etkili bir tedavi olabileceği söylenebilir. Uzun dönem buprobion kullanımının nüksü önlemede etkisini araştıran ve 784 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 7 haftalık buprobion tedavisinden sonra sigarayı bırakmayı başaranlarda bupropion tedavisinin 12 aya uzatılması ile plasebo karşılaştırılmış, uzun dönem takiplerde (52, 78 ve 104 hafta sonra) bupropion alan grupta anlamlı olarak nüks ve kilo alma daha az bulunmuştur (8).

Sigarayı bıraktıktan sonraki dönemde ortaya çıkan aşırı içme isteği çok rahatsız edici bir durumdur ve aynı zamanda en önemli nüks nedenidir. Diğer nikotin yoksunluk belirtileri genellikle 3-4 hafta sürerken aşırı sigara içme isteği çok daha uzun süreli olabilmektedir (35,36). Yapılan bazı çalışmalarda, aşırı sigara içme isteğinin sigarayı bıraktıktan sonra 10 hafta devam ettiği, bazılarında ise 6 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir (37,38). Durcan ve arkadaşları, bupropion'un bırakma döneminde aşırı sigara içme isteği duyan hastalarda bu isteği azaltmada plasebo ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu ve böylece nüks oranını azalttığını ileri sürmüşlerdir (39).

### c) Vareniklin tedavisi

Bupropion tedavisinde olduğu gibi vareniklin için de optimal tedavi süreleri henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Vareniklin için önerilen süre 12 hafta olup, nüksü önleme amacıyla ilave olarak 12 haftalık kullanım önerilmektedir (6,7).

Randomize kontrollü ve 7 ülkede 1210 hastada yapılan bir çalışmada, vareniklin tedavisinin 12 haftalık kullanımından sonra ilave olarak 12 hafta daha devam edilmesinin 13 ve 24 haftalık takiplerde anlamlı olarak nüks oranlarını azalttığı, bu etkisinin ilaçsız devam edilen 52 haftaya kadar yapılan takiplerde de sürdüğü gösterilmiştir (40). Son zamanlarda yapılan 12 haftalık vareniklin tedavisi ile bupropion ve plasebo tedavilerinin karşılaştırıldığı 1025 içicide yapılan bir çalışmada, bırakma oranları vareniklin için %21,9 bupropion için %16,1 ve plasebo grubunda %8,4 olarak bulunmuştur (6,41). Yine son zamanlarda 1236 içici üzerinde yapılan ve 12 haftalık vareniklin kullanımından sonra ilave olarak 12 haftalık vareniklin tedavisi ile plasebonun karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada 24 haftalık takipte başarı oranları ilave vareniklin alan grupta %70,5 plaseboda %49,6 ve 52 haftalık takipte sırasıyla %43,6 ve %36,9 olarak bulunmuştur (6,42).

Nüksü önlemeye yönelik güncel literatürlerin gözden geçirildiği bir çalışmada, belirli bir süre sigara bırakmayı başaran içicilerde, nüksü önlemeye yardım edecek herhangi bir spesifik davranış tedavisinin kullanımını destekleyen yeterli bir kanıtın bulunmadığı ifade edilmiştir. Uzatılmış vareniklin tedavisinin nüksü önleyebileceği, uzun süreli bupropion tedavisinin klinik olarak önemli etkisinin olma-

dığı ve uzun süreli NYKT kullanımı ile ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu değerlendirilmiştir (43).

Sonuç olarak nüks, kişiden kişiye farklılıklar gösteren, çok değişik faktörlerle ortaya çıkan bir durumdur. Bu faktörlerin birbirleriyle ilişkileri, kişisel farklılıkları ve bırakma sürecine olan olumsuz etkileri çok iyi belirlenmelidir. Nüks, çok uzun süreler sigara bırakmayı başaran hastalar arasında bile olabilmektedir. Günümüzde sigara bırakma programlarının bir parçası olarak içicilerin sigarayı sürekli bırakmasını sağlayabilmek için nüks önleyici uygulamalar hakkında kesin kanıt bulunmamaktadır. Klinisyenler ve hastalar nüks veya başarısız bir bırakma girişiminden sonra umutsuzluğa kapılmamalıdır. Zira hastaların çoğunda sigarayı sürekli bırakmayı başarmadan önce birkaç bırakma denemeleri olabilmektedir. Güncel sigara bırakma tedavileri etkili olmasına rağmen nüks sorunu halen devam etmektedir. Mevcut tedavilerin uzun süreli uygulanması nüksü önlemede umut vericidir.

## KAYNAKLAR

1. McKee SA, Krishnan-Sarin S, Shi J, et al. Modeling the effect of alcohol on smoking lapse behavior. *Psychopharmacology* 2006; 189:201-10.
2. Wileyto P, Patterson F, Niaura R, et al. Recurrent event analysis of lapse and recovery in a smoking cessation clinical trial using bupropion. *Nicotine Tob Res* 2005; 7:257-68.
3. Simonelli MC. Relapse: A Concept Analysis. *Nursing Forum* 2005; 40:3-10.
4. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA, et al. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:993-1002.
5. Gratziau C, Rovina N. Relapse prevention and treatment. Presented at the ERS School Courses, Study with the experts Interactive Course on Smoking Cessation. 10-12 December 2004, Bucharest, Romania.
6. Wilson JF. in the clinic Smoking Cessation. In: Laine C, MD, Goldmann D; eds. *Ann Intern Med* 2007; 1-16.
7. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
8. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-Release Bupropion for Pharmacologic Relapse Prevention after Smoking Cessation -A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-33.
9. Uzaslan EK. Sigarayı Bırakma Yöntemleri. In: Özyardımcı N; eds. *Sigara ve Sağlık*. Bursa, 2002:441-65.
10. Metintaş M, Süerdem M, eds. *Sigara Bırakma Tedavisi*. Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi Sayı B1. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004.
11. Schwartz JL. A critical review and evaluation of smoking control methods. *Public Health Rep* 1969; 84:483-506.
12. Hunt WA, Barnett LW, Branch LG. Relapse rates in addiction programs. *J Clin Psychol* 1971; 27:455-6.
13. Pierce JP. The quitting process. In: *Smoking cessation: the organization, delivery, and fi-*



- nancing of services. Presented at the Smoking Behavior and Policy Conference Series of the Institute for the Study of Smoking Behavior and Policy, Harvard University, 13-14 July 1989, Cambridge.
14. Garvey AJ, Bliss RE, Hitchcock JL, et al. Predictors of smoking relapse among self-quitters: a report from the Normative Aging Study. *Addict Behav* 1992; 17:367-77.
  15. Westman EC, Behm FM, Simel DL, Rose JE. Smoking behavior on the first day of a quit attempt predicts long-term abstinence. *Arch Intern Med* 1997; 157:335-40.
  16. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
  17. Gilpin EA, Pierce JP, Farkas AJ. Duration of smoking abstinence and success in quitting. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89:572-6.
  18. McBride CM, Curry SJ, Lando HA, et al. Prevention of Relapse in Women Who Quit Smoking During Pregnancy. *Am J Public Health* 1999; 89:706-11.
  19. Schiffrman S, Shumaker SA, Abrams DB, et al. Models of smoking relapse. *Health Psychology* 1986; 5:13-27.
  20. Brehm JW, Self E. The intensity of motivation. *Annual Review of Psychology* 1989; 40:109-31.
  21. Schwartz JL. Methods of smoking cessation. *Med Clin North Am.* 1992; 76:451-76.
  22. Stevens VJ, Hollis JF. Preventing smoking relapse, using an individually tailored skills-training technique. *Journal of Consulting and Critical Psychology* 1989; 57:420-4.
  23. Baer JS, Marlatt GA. Maintenance of smoking cessation. *Clinics in Chest Medicine* 1991; 12:793-800.
  24. Schwartz JL. Review and evaluation of methods of smoking cessation, 1969-77. Summary of a monograph. *Public Health Rep* 1979; 94:558-63.
  25. Matheny KB, Weatherman KE. Predictors of smoking cessation and maintenance. *Journal of Clinical Psychology* 1998; 54:223-35.
  26. Mothersill KJ, McDowell I, Rosser W. Subject characteristics and long-term post-program smoking cessation. *Addictive Behaviors* 1988; 13:29-36.
  27. Garvey AJ, Bliss RE, Hitchcock JL, et al. Predictors of smoking relapse among self-quitters: a report from the Normative Aging Study. *Addictive Behaviors* 1992; 17:367-77.
  28. Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, et al. Methods used to quit smoking in the United States. Do cessation programs work? *Journal of the American Medical Association* 1990; 263:2760-5.
  29. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M. Relaps prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 25:(1).
  30. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-42.
  31. Hurt RD, Wolter TD, Rigotti N, et al. Bupropion for pharmacologic relapse prevention to smoking. Predictors of outcome. *Addictive Behaviors* 2002; 27:493-507.
  32. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-Release Bupropion for Pharmacologic Relapse Prevention after Smoking Cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-33.
  33. Dale LC, Schroeder DR, Wolter TD, et al. Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. *J Gen Intern Med* 1998; 13:9-15.

34. Leischow SJ, Sachs DP, Bostrom AG, Hansen MD. Effects of differing nicotine-replacement doses on weight gain after smoking cessation. *Arch Fam Med* 1992; 1:233-7.
35. West R, Schneider N. Craving for cigarettes. *Br J Addict* 1987; 82:407-15.
36. Killen JD, Fortmann SP. Craving is associated with smoking relapse: Findings from three prospective studies. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997; 5:137-42.
37. Hughes JR, Gust SW, Skoog K, et al. Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:52-9.
38. Gross J, Stitzer ML. Nicotine replacement: Ten-week effects on tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 1989; 98:334-41.
39. Durcan MJ, Deener G, White J, et al. The effect of bupropion sustained release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Therapeut* 2002; 24:540-51.
40. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation-A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 296:64-71.
41. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an 482 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47-55.
42. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64-71.
43. Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1).

# KANITA DAYALI TIP VE SİGARAYI BIRAKMADA KANITA DAYALI OLMAYAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Çağlar ÇUHADAROĞLU

Kanıtla dayalı olmayan sigara bırakma yöntemlerini aktarmadan önce kanıtla dayalı yöntem ne demektir? Burada anlatılan yöntemler neye göre seçilmişlerdir, nasıl araştırılmıştır, yazmak yerinde olacaktır.

Sigara bırakma yöntemleri olarak kullanılan yöntemleri belirlerken, tıbbi yayınlar, popüler yayınlar, hastaların uyguladıklarını söyledikleri yöntemler, sağlık otoritesinin saptayıp bilgi almak için başvurduğu yöntemler gözetilmiş. Bir liste oluşturduktan sonra önce uluslararası otoritelerin (Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan ve Avrupa Göğüs Hastalıkları, Psikiyatri ve Kardiyoloji Dernekleri) kaynaklarından sonrada Pubmed ve Cochrane veri tabanlarından yararlanılmıştır.

Bir yazarın “Kanıtla dayalı değildir” iddiasında iken kendisine sorması gereken soru “kullandığım kaynaklar yeterli midir?” olmalıdır. Kaynakların yeterliliği için herkese açık olması, birbirini bilmeyen birden fazla hakemce denetlenmiş olması, bu sürecin şeffaf olması kıstası kabul edilmiştir. Bir yöntem kanıtla dayalı değil derken, ya araştırılmış ancak etkinliği gösterilmemiş yöntemler ya da araştırılmamış yöntemlerden söz edilmektedir. Bu yöntemlerin önemli bir kısmı bu gün “alternatif tıp” bazıları da complementary-tamamlayıcı tıp olarak anılmaktadır.

Kanıtla dayalı olma süreci dışındaki tedavilerin iki gruba ayrıldığı açıktır: Etkisizliği kanıtlanmış ancak hala uygulananlar, etkinliğini kanıtlamak için çaba gösterilmeyenler.

Etkin olmadığı kanıtlanmış olmasına rağmen, hasta aldatılarak etkin olarak insanlara sunulan, reklamı yapılan tedaviler, sadece hekimlik etiğini değil bunun dışında ki (mali, cezai...) yasal uygulamayı da ilgilendirmektedir. Bunlarla ilgili bilgilere ulaşmak zor değildir. Araştırılmış, etkin olmadığı gösterilmiş, bu veriler dün-

ya ile paylaşılmıştır. Bu yöntemler araştırılırken çoğunlukla öncelikle etik onaylar alınmış, uygulama sağlıklı gönüllülerde de denenmiş ve ileri araştırmalara gidilebilmiştir. Sonuçları açıktır: etkili değildiler.

Üzerinde araştırma yapılmamasına rağmen uygulanan yöntemleri ise yorumlamak oldukça zordur. Önce bu yöntemleri insana uygulamak ne denli doğrudur? Güvenliği gösterilmiş yöntemler midir? Yanıtlamak zordur. Bu yöntemleri bulan (icat eden) insanların “bu yöntem etkili” derken kanıtlamaları gerekirdi. Yine, güvenliğini göstermeleri gerekirdi. Öncelikle bu görev, yöntemi bulan ve pazarlayanlara aittir. Yöntemlerin etkinliğinin kanıtlanması için bilim dünyasında nasıl diğer yöntemler önünde engel yoksa bunlar önünde de yoktur. Kısaca yıllardır “etkin” diye pazarlanan yöntemlerin etkinliğini gösterecek yazılı kanıt yoksa bunun yanıtını verecek olanlar bulan ve pazarlayanlardır. Ne yazık ki ülkemizde ve dünyada, bu görevi, resmi otoritelerce denetim sürecinin bir parçası olarak çağdaş araştırma normlarına inanmış araştırmacılar yapmak zorunda kalmaktadır.

### **Kanıt dayalı tıp (KDT) nedir? Ne zamandan beri gündemdedir?**

Önce matbaanın 18 yy da yaygınlaşması, sonra radyo-televizyon ve en sonun da internetin ortaya çıkması ile bilgi hızla yayılır oldu. Bilginin güvenliği, karşılaştırılabilirliği ve birlikte yorumlanması ile ilgili kaygılar 1900’lü yılların başında başladı. Hakemli dergilerin oluşması ile başlayan süreç verilerin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için yöntemlerin geliştirilmesi aşamasına ulaştı. 1993 yılında verileri birlikte değerlendirip istatistiksel derlemeler yapan “Cochrane” veri tabanının oluşturulması ile nesnel, açık ve tarafsız bilgiye ulaşabilmek tüm bilim adamları ve toplum için olanaklı oldu. Üstelik bu veri tabanları sayesinde bilgiyi aynı makalede karşılaştırabiliyoruz.

Bu alt yapının varlığı ile kanıt dayalı tıp tanımı ve uygulaması yaşama geçirildi. Kanıt dayalı tıbbin en sık kullanılan tanımı: Hastanın bakımında verilecek karar için en güncel kanıtı, dürüst, kesin ve tedbiri elden bırakmadan uygulayacak biçimde kullanmaktır. Bu kanıt dayalı tıp merkezince yapılmış tanımdır (1). Kullanılacak kanıtlar arasında güç farkı vardır. En güçlü kanıt kullanılmalıdır. Birleşik Krallık ulusal sağlık kurumu Oxford kanıt dayalı tıp merkezinin sınıflamasını kabul etmiştir. Türk Toraks Derneği dahil bir çok rehber de bunu kullanmaktadır. Kanıtın gücünün sınıflanması Tablo 1’de sunulmuştur.

Uzlaş raporları bu sınıflamaya göre hazırlandığından günlük uygulamada güvenilerek başvuru kaynakları olmaktadır. O halde günlük kullanım için çok derinlemesine araştırma olanağı veya gereksinimi olmayan meslektaşlarımız için uzlaş-

**Tablo 1. Araştırmaların kanıt düzeyleri**

- **Düzyey A:** Farklı gruplarda yapılmış randomize kontrollü ve/veya kohort çalışmaları
- **Düzyey B:** Retrospektif, ekolojik kohort çalışmaları, olgu-kontrol çalışmaları ve A düzey çalışmaların ekstrapolasyonları
- **Düzyey C:** Vaka serileri ya da B düzey çalışmaların ekstrapolasyonları
- **Düzyey D:** Fizyolojik temele dayanan uzman görüşleri

şı raporları en güvenilir kaynaktır. En temel kaynak olan Tütün Kullanımı ve Bağımlılığı tedavisi için klinik uygulama kılavuzu 7 kuruma bağlı 30'dan fazla kişi tarafından hazırlanmış, 70 araştırmacı tarafından gözden geçirilmiş 6000 makale-yi değerlendirmiştir (2). Bu yüzden okuduğunuz bölümün temelinde bu ve benzeri raporlar kaynak olarak bulunmaktadır.

### **Kanıt dayalı olmayan yöntemler hangileridir?**

Farklı ülkelerde, çok farklı yöntemler sigarayı bırakmak için kullanılmaktadır. Ancak yayın hayatına geçen veya ülkemizde uygulandığını gördüğümüz yöntemler şöyle sıralanabilir: Akapunktur, hipnoz, doğal ürünler (Avena sativa), biyorezonans, IQS, lobeline, nane enfiyesi, karabiber ekstresi, çeşitli çaylar, masaj, transkraniyal manyetik uyarı, gevşeme egzersizleri, idrar alkalizasyonu, "tape suggestion under anesthesia".

Mayo Klinikte hastaların kanıt dayalı olmayan yöntemleri kullanma nedenlerini araştıran bir çalışmada doğal ürünleri kullanma eğilimi ilk sırada yer almıştır. Kanıt dayalı yöntemlerin pahalılığı, yan etki korkusu ve etkinliğinden şüphe ardı sıra gelen nedenlerdir. Yine aynı araştırma hastaların gelecek için bu tür yöntemlerden beklentileri olduğunu ortaya koymuştur (3).

### **Hipnoterapi**

Hipnoz, sigara bırakma sürecinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir. Bu kategoride akapunktur ile birlikte en fazla çalışma yapılan yöntemdir. Uygulamanın sigara isteğini azalttığı, hastanın nikotin yoksunluğunu ortadan kaldırdığı iddia edilmektedir. Sigara ya da benzeri bağımlılıklar için yapılan uygulamalara bağlı yan etkisi bildirilmemiştir.

Hipnozu irdeleyen çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzluk nedeni ile bir bakışta karar vermek olanaklı gözüküyor. Cochrane veri tabanı, bu konuda yapılmış birlikte ele alınabilen 9 randomize kontrollü çalışmayı ele alarak etkin olmadığını göstermiş. Bu çalışmalara baktığınızda hipnoz sadece hekim önerisinden farklı olmadığını görebiliyoruz (4). Bu derleme sonrasında yayınlanan bir başka çalışmada hipnoz, nikotin bantı ile birlikte kullanılmış. 12 ayın sonunda hipnoz + nikotin bantı kullanan grubun %20'sinin, sadece nikotin bantı kullanan grubun ise %14'nün tütünden uzak durduğu saptanmıştır (5). Ancak tek başına hipnoz kullanıldığı çalışmalarda bu etkinlik gösterilememiştir (6,7).

Yıllardır yapılan araştırmalara rağmen halen hipnoz ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır. Özellikle kanıt gücünü artıran karşılaştırmalı çalışmalar hipnoz hakkında kesin yargı vermemize yardımcı olacaktır. Diğer yöntemlerle kombine uygulamalarla ilgili A düzeyi kanıt olabilecek çalışmalardan üretilen metaanalizler yapılmalıdır. O zamana dek bu yöntemin sadece araştırma amacı ile kullanılması yerindedir.

## **Akapunktur**

Üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı, kökenini geleneksel Çin tıbbından alan bir yöntemdir. Hipnozda olduğu gibi çalışmaların sonuçları farklıdır. Çağdaş batı tıbbı ile akapunkturun etkinliğini açıklamak mümkün olmamıştır. Akapunktur birçok sorun için kullanılmaktadır. Lancet gibi yüksek impakt faktörlü dergilerde akapunkturun kronik hastalıklardaki sonuçlarını irdeleyen çalışmalar çıkmıştır (8).

Akapunktur kulaktaki özel bazı noktalara iğne ile uygulanmaktadır. Plasebo uygulama sıklıkla “sham akapunktur” olarak anılır. “sham akapunktur”da iğne sadece cilt altına dek uzatılmakta uygulanması gereken derinliğe gönderilmemektedir. Çalışmalarda ki karşılaştırmalar “sham akapunktur” ile gerçeği arasında yapılmaktadır.

Sigara bağımlılığı ile ilgili en son çalışma Hyun MK’ya ait olup nikotin yoksunluğunu engellemede akapunkturun, plasebo (“sham”) akapunkturdan farklı olmadığı gösterilmiştir (9).

2007 yılında Wu TP, akapunkturun davranış tedavileri ve nikotin yerine koyma tedavisine eklenmesinin ek bir katkı sağlamayacağını bildirmişti (10).

Türkiye kökenli bir derleme akapunkturun sigara bırakma sürecindeki yoksunluk sorununu azaltarak etkin olacağı sonucuna varmıştır (11). Bu derlemede ele alınan çalışmaların teknik olarak birlikte değerlendirilmeye alınamayacağı görülmektedir. Cochrane veri tabanı 50’ye yakın çalışmayı ele almış ancak bu yönde bir sonuca ulaşamamıştır. Akapunkturun plaseboda farklı bir etkisi yoktur (12). Bier ve arkadaşları, 141 kişilik bir grupta eğitim, takip ve akapunktur “sham akapunktur”la karşılaştırmıştır. Gerçek akapunktur, eğitim ile birlikte 18. ayda %40 başarılı olurken, eğitim ile birlikte “sham akapunktur”un %22 başarılı olduğu gösterilmiştir. Sadece akapunkturun başarısı %20’ye yakın bulunmuştur. Bu araştırmada sigara içme yoğunluğu günde 5-80 sigara arası değişmektedir. Bu kadar geniş aralıkta 141 kişi ile elde edilmiş sonuç daha sonra yazarlarca şüpheli karşılanmıştır (13). Uzlaşi raporlarında yan etki de saptanmadığından çalışmaların devamı ve yeni verilerle daha kesin yargıların verilebileceği kararlaştırılmıştır. Literatürde Çin kökenli yazılarda sigara bırakmada etkinliğin olmadığı yönünde görüş hakim iken batı kaynakları daha iyimserdir (14).

## **Akapunktur benzeri yöntemler**

### **Aurikiloterapi**

Dünyada ve ülkemizde IQS olarak da bilinen kulakta bazı noktaların elektrostimülasyonu yapılarak uygulanan bir yöntemdir. Temeli akapunktura dayanır, iğne yerine elektrik uyarını kullanılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar ile ilgili tek kaynak uygulayan şirketlerin reklamda kullandıkları verilerdir. Buraya göre tüm tedavilerden ve geleneksel akapunkturdan da daha başarılıdır bilgisi verilmektedir. Ancak akapunktur ile ilgili dergilerde ve çağdaş Çin kaynaklarında bile bu yöntemler onaylanmamıştır. Yöntemi sunan işletmeciler randomize çalışmaların sürdürü-

nü bildirmektedir. Ancak 4 yılı aşmasına rağmen henüz yayına rastlanmamıştır (<http://www.iqitsmoking.ie>, son erişim 09 02 2009).

### **Lazer akapunktur**

Işınla sigara bırakma olarak tanımlanan yöntem Çin tıbbi otoritelerince şüphelenilen bir akapunktur yöntemidir. Sigara bırakmada etkin olmadığı gösterilmiştir (15). Ne yazık ki ülkemizde iyi niyetli olmayan dernek ve vakıflar tarafından tıp doktoru olmayan kişilerce kullanılmaktadır.

### **Luksopunktur**

Kızıl ötesi ışınla bedendeki bazı noktaları uyardığı söylenen bir yöntemdir. Uyarılma noktaları akapunktur tekniğinde bildirilen noktalardır. Yöntemin akapunktur etkisi yaptığına dair bilimsel veri yoktur. İngiltere kökenli bir sitede ([www.luxomed.com](http://www.luxomed.com)) bu yöntemi uygulayan kişi, yapılan yer, onay veren makâmın yazmadığı bir çalışmaya rastlanmıştır. Tarafsız hakemlerce de değerlendirilmeyen bu veri, sistemi uygulayanların çağdaş tıbbı yaklaşımını da göstermektedir.

### **Gümüş asetat**

Sigara ile birlikte kullanılan gümüş asetat ağızda kötü bir tat bırakmaktadır. Sakız, spray ve emme tableti formları vardır. Bu tat içicinin sigaradan uzak kalmasını sağlamaktadır. Alkol bağımlılığındaki antabus'a benzer bir etki gibi düşünülebilir. Bu konuda yapılan çalışmalar Cochrane veri tabanında 2000 yılında ele alınmıştır (16). Olgularda plasebo ile benzer etki göstermiştir. Üstelik gümüş asetat, yarattığı kötü tat nedeni ile hasta uyumu açısından başarısızdır. Hastalar bu yöntemi erken terk etmektedir.

### **Mekamilamin**

Antihipertansif bir ilaç olan mekamilaminin nikotin yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırdığı saptanmıştır. Nikotin bantları ile birlikte kullanıldığında özellikle kadınlarda bu etkisi belirgin bulunmuştur (17). Ancak eldeki veriler henüz rehberlerde önerilecek yeterlilikte değildir. Kardiyak ve hipotansif yan etkileri yüzünden rutin kullanımı değil, sigara içen hipertansiyonluda anti-hipertansif olarak seçilebileceği düşünülmektedir (18,19).

### **Nikobrevin**

Quinine 15mg, menthyl valerate 100mg, camphor 10mg and eucalyptus oil 10mg karışımı oral tablettir. 28 günlük kullanımı önerilmektedir. Yapılan 2 kısa süreli çalışmada bırakmaya yardımcı olabileceği söylenmiş ancak her iki çalışmada yeterli hasta alımı yapılmamış, uzun süreli etki nesnel olarak gözlenmemiştir (19).

### **Nikoblok**

Filtreye damlatılan bir sıvı (mısır şurubu bazlı) filtrede katran ve nikotini tutarak

içilen sigaradan daha az nikotinin solunmasını sağlamaktadır. Böylece alınan nikotin azalmakta, bir bakıma azaltarak sigara bırakma yöntemi temelini işlemektedir. Yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar sunulmaktadır. Ne yazık ki klinikte yapılan çalışmalara ancak üretici sayfasından ulaşılabilmektedir. Araştırmalar çok az sayıda içiciye uygulanmış, kontrolsüz çalışmalardır. Ancak hastanın halen sigara içiyor olması davranışsal olarak bırakma sürecini olumsuz etkiler ve azaltarak bırakmanın etkin olmadığı önceden gösterilmiştir. Bu ürünle ilgili daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Ayrıca bloke edilen nikotinin içilen sigara sayısını artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Sigaradaki tek zararlının nikotin ve katran olmadığı unutulmamalıdır (20).

### **Avena Sativa**

İlk kez 1971'de sigara bırakmada yardımcı olabileceği iddia edilmiştir (21). İzleyen yıllarda etkin olmadığı gösterilmiştir (22). Etkin olduğunu ve olmadığını söyleyen çalışmaların sadece özetlerine ulaşılmıştır. Ancak etkin olmadığını söyleyen çalışmalar çoktur ve 1976'dan sonra göz önünden çekilmiştir.

### **Hypericum perforatum**

Serotonin mekanizması üzerinden anti-depresan etkisi olduğu iddia edilen hypericum perforatumla sıçanlarda yapılan bir araştırma, sıçanda nikotin yoksunluğunu azalttığını göstermiştir. Ancak insanlarda kullanımının nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Anılan yayında başarısı ile ilgili de bilgi yoktur (23).

### **İmgeleme (imajinasyon)**

İmgeleme, destek yöntem olarak kullanılmaktadır. Tek başına kullanıldığındaki başarısı henüz kanıtlanmamıştır. Ancak sigaraya başlamada imgelemenin önemi düşünülürse kanıtlanmış yöntemlere destek olarak bu yöntemi sınav yapan çalışmalar yapılmalıdır. Ameliyat sonrası ağrı, stres, sınav öncesi stres gibi konularda başarılı çalışmalara rastlanmaktadır (24). Ancak bu yöntem de video gözlükler, özel odalar kullanılarak maddi çıkar kapısı olarak abartılı başarı rakamları ile ticari bir meta aracı olmaktan kurtulamamıştır.

### **Allen Carr**

İmgeleme ve motivasyon temeline dayanan, sigara içmenin bilinç altı nedenlerini ve özellikle bırakma sonrası ortaya çıkacak korkuyu yenebilmek için yapılandırılmış grup seminerlerine dayanan bir yöntemdir. Seminerleri sigarayı bırakmış sonrasında bu konuda eğitim almış insanlar vermektedir. 25 yıldır uygulanan ve uluslararası marka olarak pazarlanan seminerlerle ilgili ilk bilimsel çalışma 2005 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 1 yıllık başarı %40 olarak verilmiştir. Plasebo ya da başka yöntemle karşılaştırma yapılmayan çalışmayı, aynı grubun %51 başarı sunan yine kontrolsüz bir çalışması izlemiştir. Çalışmaların sayıca yetersiz ve kontrolsüz olması nedeni ile metaanaliz yapma olanağı yoktur. Yöntemin [www.allencarrturkiye.com](http://www.allencarrturkiye.com) sitesinde tanıtım amaçlı kullandığı başarı oranlarının sunulduğu çalışma hakemli dergilerde yayın olarak bulunamamıştır (25).



## Elektronik sigara

Tanıttımında gösterdiği, (<http://www.pillisigara.com/sss.php>) içinde Dünya Sağlık Örgütü'nün de (DSÖ) anıldığı referanslarda nikotin yerine koyma tedavisi olduğunu söyleyen bir yöntemdir. DSÖ'nün 19/9/2008 tarihli uyarısı ile yöntemin sigara bırakma tedavisinde kullanılamayacağı bildirilmiştir. Bu duyuruya <http://www.who.int> sayfasından ulaşılabilmektedir. DSÖ ve diğer sağlık otoriteleri, bu ürünlerin yan etki çalışmalarının yapılmadığını anımsatmaktadır. Avusturya kaynaklı bir değerlendirme, pazarlamayı yapan kuruluşlara dayanarak verdiği haberde “ürünün insana zarar verip vermediğini araştırmanın pahalı olduğunu” bu yüzden pilli sigaraların bu yönde verileri olmadığını yazmaktadır (26). Yöntem, sigara yerine pilli sigara içilerek yaşama devam edilebileceğini de aktararak kendi içinde çelişkiye düşmektedir. El alışkanlığının sürmesi ve kontrolsüz nikotin salınımı bağımlılık tedavi ilkelerine aykırıdır.

## Biyorezonans

Biyorezonans tedavisi 1920'lerde tartışmada olan radyoniks yöntemine dayanan bir yöntemdir. 1977 yılında MORELL ve üvey oğlu RASCHE (MORA) tarafından piyasaya sürülen bir aygıtla yeniden gündeme gelmiştir (27). Radyoniks ve buna dayanan biyorezonans, fizikçiler ve biyologlar tarafından “pseudoscience” (yalancibilim, yanlışbilim) olarak sınıflanmaktadır. Radyoniksi, Albert Abrams tanımlamıştır. Amerikan Tabipler Birliği, yöntemi onaylamamış, 1924'de de “Scientific American” bağımsız bir ekibe yöntemi test ettirmiş ve etkisiz bulmuştur. 20. yy sonuna gelene dek zaman zaman bu konuda iddialar ortaya atılmış ancak bilimsel olarak etkinliği gösterilememiştir.

1977 yılında MORA tedavinin kullanıma başlaması ile biyorezonans yine gündeme gelmiştir. Tedavi yöntemi allerjiden, osteoporoz, hepatomdan, astıma ve romatoid artrit kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Biyorezonans ile ilgili hakemli dergilerde de yayınlar yapılmıştır. MORA tedavisinin yayın listesinde bir çok yazısı olan Dr. Benveniste'nin (1935-2004) “su belleği” terimini ortaya attığı makalesindeki deneylerini bağımsız laboratuvarlarda hakemler önünde yapması istenmiş, ancak 4 ayrı laboratuvar da iddialarını kanıtlayamamıştır.

Çağdaş, kanıta dayalı tıpta kabul görmeyen bir teoriye göre çalışan sistemde, olgulara önce sigara içirilmeke ardından bu sigara külleri ile birlikte küçük bir cam şişeye konulmaktadır. Bu şişe rezonansı sağlayacak aygıtla konulmakta, ardından aygıt problemler hastanın elleri, ayakları ve alınına temas ettirilmektedir. Kurama göre insan elektromanyetik dalga yaymaktadır. Bağımlılıkta değişime uğrayan bu dalgalar yeniden düzenlenirse bağımlılık tedavi edilir. Aynı yaklaşımla bu yöntem allerji, hormonal hastalıklar, stres, ağrı ve uykusuzlukta da önerilmektedir (27,28). Anılan hastalıkların hiç birisi için kanıtlayıcı araştırma yoktur.

Sigara bırakma ile ilgili kullanımı henüz bilimsel kanıt olmamakla birlikte artmıştır. Biyorezonansın tanımlanan etki mekanizmasının laboratuvar ortamında gös-

terilememesi yüzünden bilim dünyasında yönteme karşı ciddi bir güvensizlik vardır. Uygulayıcıların bildirdikleri başarı oranlarının plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

### KAYNAKLAR

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. "Evidence based medicine: what it is and what it isn't". *BMJ* 1996; 7023:71-2.
2. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest*. 2002 Mar; 121(3):932-41.
3. Sood A, Ebbert JO, Sood R, Stevens SR. 'Complementary treatments for tobacco cessation: A survey'. *Nicotine & Tobacco Research* 2006; 8:767-71.
4. Abbot NC, Stead LF. "Hypnotherapy for smoking cessation [Systematic Review]." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (1):1-15.
5. Carmody TP, Duncan C, Simon JA, et al. Hypnosis for smoking cessation: A randomized trial'. *Nicotine & Tobacco Research* 2008; 10:811-8.
6. Lynn SJ, Neufeld V, Rhue JW. Hypnosis and smoking cessation: A cognitive-behavioral treatment. In: S. J. Lynn, J. W. Rhue, & I. Kirsch (Eds.), *Handbook of clinical hypnosis*. Washington, DC:American Psychological Association. 1993 (pp. 555-585).
7. Valbo A, Eide T. "Smoking cessation in pregnancy: the effect of hypnosis in a randomized study". *Addictive Behaviors* 1996; 21:29-35.
8. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:136-43.
9. Min-Kyung H, Myeong SL, Kyungwon K, Sun-Mi C. Body Acupuncture for Nicotine Withdrawal Symptoms: A Randomized Placebo-controlled Trial *eCAM* 2007; Page 1 of 6 doi:10.1093/ecam/nem179
10. Ta-Peng W, Fang-Pey C, Jui-YL, et al. A randomized controlled clinical trial of auricular acupuncture in smoking cessation. *J Chin Med Assoc* 2007; 70:331-8.
11. Cabioglu MT, Ergene N, Tan U. Smoking cessation after acupuncture treatment. *Int J Neurosci* 2007; 117:571-8.
12. White AR, Rampes H, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No:CD000009. DOI: 10.1002/14651858.CD000009.pub2.
13. Bier ID, Wilson J, Stud P, Shakleton M. Auricular Acupuncture, Education, and Smoking Cessation: A Randomized, Sham-Controlled Trial. *Am J Public Health* 2002; 92:1642-7.
14. Jiang A, Cui M. Analysis of therapeutic effects of acupuncture on abstinence from smoking. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1994; 14:56-63.
15. Yiming C, Changxin Z, Ung WS, et al. Laser acupuncture for adolescent smokers—a randomized double-blind controlled trial. *Am J Chin Med* 2000; 28 (3-4):443-9.
16. Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000191.
17. Rose JE, Behm FM, Westman EC. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of precessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6:331-43.
18. Shytle RD, Penny E, Silver AA, et al. Mecamylamine (Inversine): an old antihypertensive with new research directions. *J Hum Hypertens* 2002;16:453-7.
19. Eissenberg T, Griffiths RR, Stitzer ML. Mecamylamine does not precipitate withdrawal in cigarette smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127:328-36.

20. Stead LF, Lancaster T. Nicobrevin for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No: CD005990. DOI:10.1002/14651858.CD005990.
21. Pickworth WB, Fant RV, Nelson RA, Henningfield JE. Effects of cigarette smoking through a partially occluded filter. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60:817-21.
22. Anand CL. Effect of *Avena sativa* on cigarette smoking. *Nature* 1971; 15; 233 (5320):496.
23. Schmidt K, Geckeler K. Pharmacotherapy with *avena sativa* - a double blind study. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 14:214-6.
24. Mannucci C, Pieratti A, Firenzuoli F, et al. Serotonin mediates beneficial effects of *Hypericum perforatum* on nicotine withdrawal signs. *Phytomedicine* 2007; 14:645-51. Epub 2007 Aug 6.
25. Wynd CA. Guided health imagery for smoking cessation and long-term abstinence. *J Nurs Scholarsh* 2005; 37:245-50.
26. Hutter H, Moshammer H, Neuberger M. Smoking cessation at the workplace: 1 year success of short seminars *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79:42-8. Epub 2005 Aug 23.
27. Concerns raised over safety of electronic cigarettes. *The medical news* 2008
28. Ernst E. "Bioresonance, a study of pseudo - scientific language". *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde* &#61; Research in complementary and natural classical medicine 2004; 11:171-3.
29. Nienhaus J, Galle M. "[Placebo-controlled study of the effects of a standardized MORA bioresonance therapy on functional gastrointestinal complaints]" (in German). *Forsch Komplement Med* 2006; 13:28-34.

# HASTA HAKLARI BAĞLAMINDA SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİ

Tevfik ÖZLÜ

## GİRİŞ

Hasta hakları deyimiyle, hastanın kaybettiği sağlığını en kısa zamanda, mümkün olabildiğince en yüksek seviyede, en konforlu ve saygın bir biçimde geri alabilmesi; bu mümkün olamadığında ise, hastalığına karşın yaşam kalitesini koruyabilmesi ve insan onuruna yakışır biçimde ölebilmesi için gereksinim duyacağı her türlü destek ve hizmete kolayca ulaşabilmesi kastedilmektedir (1). Modern toplumlar, her hasta için bu hakları güvence altına alırlar. Hastalık veya sakatlık, kişinin bireysel sorunu olarak algılanmaz ve iyileşmesi onun kişisel gücüne ve olanaklarına bırakılmaz. Toplum, hastanın sağlığına kavuşma amacını gerçekleştirebilmesi için ona imkan hazırlar, destek olur. Bunun hukuki, ekonomik ve idari koşullarını oluşturur.

Hasta hakları sağlık hakkının bir parçasıdır. Sağlıklı olmak ve sağlıklı kalmak, sağlığını koruyup geliştirebilmek, her insan için vazgeçilemez, devredilemez ve ertelenemez temel insan haklarından birisidir (2). Diğer birçok gereksinimlerine kıyasla önceliklidir. Çünkü sağlık, herkese her zaman ve her şeyden önce gereklidir. Bireyin, diğer haklarından tam olarak yararlanabilmesi, esasen sağlıklı olmasıyla çok yakından ilişkilidir.

## Hasta haklarının gerekçesi

On dokuzuncu yüzyılda sanayi devrimi sürecinde yaşanan ve insan sağlığını tehdit eden çalışma koşulları; gelir düzeyindeki eşitsizliğin artmasına bağlı yoksul kitlelerin yaşam ve sağlık haklarını giderek yitirmeleri; sürekli sağlık hizmeti alıcısı konumunda olan yaşlı ve kronik hasta popülasyonundaki artış; zamanla daha fazla uzmanlaşan ve yüksek teknolojiye bağımlı hale gelen teşhis, tedavi ve tıbbî

bakım hizmetlerinin karşısında bireylerin edilgen, çaresiz ve güçsüz kalmaları; tıbbi girişimlerin sayıca çok artması ve her yerde yapılabilir hale gelmesiyle birlikte komplikasyonlara çok sık rastlanıyor olması; sağlık hizmetlerinin maliyetinin çok yükselmesi; giderleri azaltmak isteyen sağlık sigortalarının, sağlığa ulaşım hakkını kısıtlayan uygulamalara yönelmeleri; sağlık kurumlarının büyük sermayenin kontrolünde ticari müesseseler haline dönüşmesi ve Nazi Almanya'sında hastalara uygulanan korkunç muamelelerin açığa çıkması, bu harekete katkı sağlamıştır. Demokratikleşme süreci ile insan hakları alanındaki gelişmeler; eğitimli nüfus oranındaki artış; çok yaygınlaşan medya vasıtasıyla kıtalar arası paylaşılan düşünce ve uygulamalar, kişilerin kendileriyle ilgili tasarruf haklarını kullanmalarında ve insan onuruna layık bir biçimde yaşama taleplerinde artışa neden olmuştur.

### **Hasta haklarının tarihçesi**

Yirminci yüzyılın sonlarına doğru gündeme gelen hasta hakları kavramı, aslında insan haklarının sağlık alanına uygulanması olarak da yorumlanabilir. Bu konudaki ilk adım Amerikan Hastane Birliği'nce atılmıştır. 1972 yılında yayınlanan Amerikan Hastane Birliği Hasta Hakları Bildirgesinde modern konseptte uygun olarak hastaların hakları tanımlanmıştır (3). Bu konudaki ilk uluslararası belge ise, 1981'de Lizbon'da Dünya Tabipleri Birliği'nce deklare edilen bildirgedir (4). Bu bildirmede temel hasta hakları başlıklar halinde sıralanmıştır. Daha sonra, Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa Bürosunca 1994 yılında Amsterdam'da gerçekleştirilen bir toplantıda "Avrupa'da Hasta Haklarının Geliştirilmesi Bildirgesi" kabul edilmiştir (5). Bu bildirmedeki geniş perspektif, 1995 yılında Endonezya'da yapılan Dünya Tabipleri Birliği toplantısında, Lizbon Bildirgesinin gözden geçirilerek güncellenmesi ve daha kapsamlı ve detaylı bir şekilde Bali Bildirgesi adıyla yayınlanmasını netice vermiştir (6). Yine, 2002 yılında Roma'da Hasta Haklarına İlişkin Avrupa Statüsü benimsenmiştir (7). Bu bildirmeler, tarafları bağlayıcı hukukî metinler olmayıp, bu alanda ulaşılması gereken hedefleri gösteren önerilerden oluşmaktadır. Bu uluslararası uzlaşma metinlerinin tetiklemeyle birçok ülkede hasta haklarıyla ilgili hızlı bir gelişme kaydedilmiştir. Bu sürece bakıldığında, hasta hakları alanındaki çalışmaların son çeyrek yüzyıl içerisinde başladığı; bu çabaların lokomotifinin hekim örgütleri olduğu ve daha ziyade Amerika ile Avrupa ülkelerinde gelişme gösterdiği görülmektedir (8). Bu alandaki ilerlemeler, insan hakları alanındaki gelişmelerle yakından ilişkilidir.

### **Ülkemizde hasta hakları süreci**

Anadolu kültürü ve tarihinde hasta haklarıyla ilişkili olarak çok güzel uygulamalar ve örnekler bulunmaktadır. Halen izlerini gördüğümüz bimarhane veya darüşşifa denilen bugünkü anlamda hastanelerde hastalara ücretsiz hizmet verildiği; çiçek bahçeleri ve müzik dinletileri dahil olmak üzere hastaların her türlü ihtiyaçlarının ve konforunun sağlandığı; hastalara kılık kıyafet temin edildiği; taburcu olurlarken ceplerine harçlık konulup ve yol parası verildiği anlatılmaktadır. 1977 yılında yayınlanan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve De-

ontoloji Kürsüsünden Sn. Nil Akdeniz'e ait "Osmanlılarda Hekim ve Hekimlik Ahlakı" isimli tez çalışmasında (9) geniş örnekleri aktarılan geçmişimizdeki yaklaşımlara baktığımızda, hastaya güler yüz, saygı ve şefkat göstermek; teselli etmek ve moral destek vermek; sır tutmak, mahremiyetini korumak; geçerli tedavi yöntemlerini kullanmak; etkisi kesin olmayan yeni yöntemleri hasta üzerinde denememek; hastaya yakın davranmak, yüz ekşitmemek; hastalara adil ve eşit muamele etmek; hekimliği ticari kazanç kapısı haline getirmemek; hastalar arasında ayırım yapmamak; hastanın ağrısını, ızdırabını dindirmek; hastaya özen göstermek; güncel tedavilerle hastayı tedavi etmek; konsültasyon gerektiğinde bu hakkı hastaya kullanırmak gibi bugün hasta hakları adı altında tanımladığımız bir çok hususun açıkça yer aldığı görülmektedir.

Ülkemizde, sağlık hakkı anayasal güvence altındadır. Anayasanın 17. maddesinde "Herkes, yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz." denilmektedir. Yine, anayasanın 20. maddesi: "Herkes, özel hayatına ve aile hayatına saygı gösterilmesini isteme hakkına sahiptir. Özel hayatın ve aile hayatının gizliliğine dokunulamaz. Adli soruşturma ve kovuşturmanın gerektirdiği istisnalar saklıdır" der. Sağlık hizmetleri ve çevrenin korunmasıyla ilgili olan 56. madde ise: "Herkes, sağlıklı ve dengeli bir çevrede yaşama hakkına sahiptir. Çevreyi geliştirmek, çevre sağlığını korumak ve çevre kirlenmesini önlemek devletin ve vatandaşların ödevidir. Devlet, herkesin hayatını, beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini sağlamak; insan ve madde gücünde tasarruf ve verimi artırarak, işbirliğini gerçekleştirmek amacıyla sağlık kuruluşlarını tek elden planlayıp hizmet vermesini düzenler. Devlet, bu görevini kamu ve özel kesimlerdeki sağlık ve sosyal kurumlarından yararlanarak, onları denetleyerek yerine getirir. Sağlık hizmetlerinin yaygın bir şekilde yerine getirilmesi için "kanunla genel sağlık sigortası kurulabilir" şeklindedir. Özel bir kanunu olmamakla birlikte, hasta haklarıyla ilgili hükümler içeren çok sayıda yasa bulunmaktadır.

Avrupa Birliği'ne uyum süreciyle ilişkili olarak 1998 yılında "Hasta Hakları Yönetmeliği" yayınlanmıştır (10). Ülkemizin de imzaladığı "Biyoloji ve Tıbbın Uygulanmasında İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi"ni TBMM, 2003 yılında onaylayarak kanunlaştırmıştır (11). Sağlık Bakanlığı, Hasta Hakları Yönetmeliği'nde belirlenen hedeflere ve standartlara ulaşılması amacıyla, ilki 2003 yılında yayınlanan "Sağlık Tesislerinde Hasta Hakları Uygulamalarına İlişkin Yönerge" ve takip eden dönemlerde konuyla ilgili diğer yönerge ve talimatnameleriyle, kendine ait sağlık kurumlarında hasta haklarıyla ilgili bir uygulama başlatmıştır.

Buna göre, Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde Hasta Hakları Şubesi; İl Sağlık Müdürlükleri Bünyesinde Hasta Hakları İl Koordinatörlüğü ve Hasta Hakları Kurulları; İlçelerde Sağlık Gurup Başkanlıkları bün-

yesinde Hasta Hakları Kurulları; 100 yataklı ve üzerindeki hastanelerde Hasta Hakları Birimleri ve Hasta Hakları Kurulları; 100 yatak altı hastanelerde Hasta Hakları İletişim Birimleri oluşturulmuştur. Bu birimlerde görev alan personele ve hastalara dönük eğitim çalışmaları yapılmıştır. Bugün için 81 İlde Hasta Hakları İl Koordinatörlüğü; İl ve ilçe hastanelerinin tümünde Hasta Hakları Birimleri oluşturulmuş haldedir.

Konu, Sağlık Bakanlığı'nın kamuya ait sağlık kurumlarındaki uygulamalarıyla sınırlı kalmamakta; gerek tıbbi gazete, dergi ve sağlıkla ilgili internet sitelerinde ve gerekse popüler gazete, dergi, radyo, televizyon ve haber sitelerinde, giderek daha çok gündeme gelmektedir. İster özel sektöre, isterse kamuya ait olsun, artık sağlık kurumlarının internet sitelerinde ve tanıtım broşürlerinde hasta haklarına vurgu yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın hasta haklarıyla ilgili uygulamaları kapsamında olmayan özel sektör veya Üniversite hastanelerinde de hasta hakları birimi / hasta iletişim bürosu / halkla ilişkiler bürosu adı altında üniteler oluşturulmuş bulunmaktadır. Sadece hastaneler değil, sağlık alanında faaliyet gösteren diğer kurumlar da hasta haklarıyla yakından ilgilenmektedirler. İlaç firmaları, hekim örgütleri (Tabip odaları, uzmanlık dernekleri), hasta örgütleri, sağlık sendikaları, doğrudan sağlıkla ilgili olmayan diğer sivil toplum örgütleri (tüketici dernekleri, Barolar...), hasta haklarına sahip çıkmakta ve destek vermektedirler. Örneğin Türk Tabipleri Birliği'nin 47. Büyük Kongresi'nde kabul edilip 01.02.1999 tarihinde yayınlanan "Hekimlik Meslek Etiği Kuralları" (12) ile 4-5 Nisan 2008 tarihlerinde Ankara'da düzenlenen Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeler Çalıştayında kabul edilen "Türk Tabipleri Birliği Hasta Hakları Bildirgesi Sonuç Raporu" (13) hasta haklarıyla ilgili temel bazı hususlar tanımlamaktadır.

### **Hasta haklarının amacı, kapsamı**

Modern anlamda hasta hakları başlığı altında tanımlanan, insanlığın ortak akıl ve vicdanının ürünü olan bu değerler: sağlığını koruyup geliştirebilme; sağlık politikalarının oluşumuna katılım ve denetleme; saygı ve şefkat görme; ihtiyacı olan hizmete zamanında ulaşma, hizmetten hakkaniyetle yararlanma; hekimi ni ve sağlık kurumunu seçme; özenle ve doğru teşhis ve tedavi olma; bilgilenme; tıbbî kayıt ve dökümanlara ulaşma; aydınlatılmış onam verme; tedaviyi reddetme; tıbbî araştırmalardan korunma; eğitim çalışmalarına katılmaya zorlanmama; güvenlik ve konfor içerisinde hizmet alma; moral ve manevî destek alabilme; refakatçi ve ziyaretçi bulundurma; gizliliğinin korunması; şikayetçi olma ve zararını tazmin etme ile onurlu bir biçimde ölme hakkı olarak başlıklar halinde sıralanabilir (14).

Hasta hakları sağlık hizmeti sunumunda, bu hizmete gereksinimi olan hastaların gereksinim ve taleplerinin tam olarak karşılanması esas alınmalıdır. Hastaların ihtiyaç ve beklentilerini karşılayamayan sağlık kurumları ve sağlık çalışanları varlık gerekçesini yitirmiş olurlar. Çünkü, sağlık kurumları ve sağlık çalışanları hastalar için vardır. Hastaların sorunlarını çözmek, onların gereksinimlerini karşıla-

mak ve beklentilerini yanıtlamak için vardır. Buna, “hasta odaklı sağlık hizmeti” diyoruz (15). Bu anlayışta, hastalığın teşhis ve tedavisi yerine; hastanın “bedensel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik haline” kavuşturulması ve sunulan hizmetten memnun kalması amaçlanmaktadır. Hasta memnuniyeti, hastanın bize gelirken talep ettiği hizmeti eksiksiz almış; tüm beklentilerini karşılamış olarak bizden ayrılmasıdır. Hastanın talep ve beklentileri, sadece doğru teşhis konulup, doğru tedavinin reçetelenmesiyle karşılanamaz. Hastaneler ve hekimlerin görevleri, hastalığı teşhis ve tedavi etmekten ibaret değildir. Hastaların dertlerini dinlemek; sorularını yanıtlamak; endişe ve korkularını gidermek; hastalıkları ve tedavileri konusunda yeterince bilgilendirmek; tanı-tedavi sürecinde onlara insiyatif tanımak; tıbbi müdahaleler öncesine aydınlatılmış onamlarını almak; her türlü girişimi özenle gerçekleştirmek; hastalıklarıyla başa çıkabilmeleri için onları gerekli motivasyon ve beceriye sahip kılmak ve onları teselli etmek de bizim asıl görevlerimiz arasındadır.

İşte hasta hakları, bütün bunları sağlamayı amaçlar. Hasta hakları başlığı altında tanımlanan ilke ve kuralların işlevi, hastaların gereksinimi olan hizmeti eksiksiz alabilmeleri ve sunulan hizmetten memnuniyetlerinin sağlanabilmesidir.

Hasta memnuniyeti, sadece beklentileri karşılamaktan ibaret değildir. Üretilen hizmet, beklentilerin üzerinde olmalıdır. Hasta beklentilerinin düşük olduğu toplumlarda, yapılan anketlerle yüksek memnuniyet oranları elde edilebilir. Hastalar ihtiyaçları olan hizmeti tam ifade edemeyebilirler. Hatta, gereksinimlerinin tam farkında da olmayabilirler. Çünkü, tıp ileri derecede uzmanlık gerektiren bir alandır. Sıradan bir vatandaşın, ihtiyacı olan tıbbi hizmeti tam olarak bilmesi ve dillendirmesi mümkün olmayabilir. Hekimin, kendisini hastanın yerine koyarak onun için gerekli olanı eksiksiz olarak yapması gerekmektedir. Sadece hastanın istediği kadarıyla yetinmesi, her zaman yeterli kabul edilmez.

### **HASTA HAKLARI BAĞLAMINDA SİGARAYI BIRAKMA**

Sigara kullanan bir kişinin, sağlığı için yapabileceği en yararlı iş, sigarayı bırakmaktır (16). Kendilerine başvuran kişilerin sağlıklarından sorumlu olup, onların sağlıkları için en doğru olanı yapmakla görevli olan sağlık kurumları ve sağlık çalışanları, sigara içenlerin sigarayı bırakmaları için gereken desteği vermekle yükümlüdürler.

Hastayla hekim arasındaki ilişki, hukuken daha çok vekalet sözleşmesi kapsamında ele alınmaktadır (17). Vekalet sözleşmesine göre, vekil, müvekkilinin çıkar ve yararını gözetmek ve korumakla yükümlüdür. Hekim kendisine başvuran hastası için, onun sağlığı için en doğru olanı eksiksiz olarak yapmak zorundadır. Hasta, kendi ihtiyacını göremeyebilir. Kendisi için doğru olanın ne olduğunu bilemeyebilir. Kendisi için zararlı olan bir eylemde bulunabilir. Bu durumda bile, hekimin görevi, hastası için doğru olanı yapmak, onun ihtiyacını görmek, çıkarını korumaktır. Doğru olanı yapması için onu yönlendirmektir.



Hastanın sigarayı bırakma konusunda bir destek alma talebi olmayabilir. Tamamen farklı bir nedenle kendisine başvurmuş olabilir. Sigaranın kendi sağlığına zarar verdiğinin farkında olmayabilir. Hatta sigaraya devam etme konusunda ısrarcı olabilir. Ancak, hasta için, onun sağlığı için sigarayı bırakması gereklidir. Bu durumda hekime düşen, hastayı doğru olana yönlendirmektir. Sigarayı bırakması için telkinde bulunmak, bunu yapabileceğine onu inandırmak, bu konuda ona cesaret vermek, nasıl yapabileceği hakkında onu bilgilendirmek ve bu süreci en kolay geçirmesi için yardımcı olmaktır.

### **Hastanın bilgi alma hakkı ve sigarayı bırakma**

Her hastanın, hastalığı, nedenleri, tedavisi ve prognozu hakkında bilgi alma hakkı vardır (1). Hekim, sigaranın hastalığı ve prognozuyla olan ilişkisi hakkında hastasını bilgilendirmekle yükümlüdür. Sigaranın sağlığını nasıl etkileyeceği; sigara içtiğinde ileride başına neler gelebileceği; sigaranın mevcut şikayetleriyle olan ilişkisi; teşhis edilen hastalığını nasıl etkilediği; sigarayı bıraktığında neler kazanacağı, sigarayı bırakabilmek için neleri nasıl yapması gerektiği konularında hastasına açıklama yapmalıdır.

### **Hastanın ihtiyacı olan sağlık hizmetine ulaşma hakkı ve sigarayı bırakma**

Tüm bireylerin, dinlerine, dillerine, ırklarına, felsefi ve politik görüşlerine ve kılık kıyafetlerine, sosyal ve ekonomik statülerine bağlı olmaksızın, ihtiyacı olan sağlık hizmetine zamanında ve eksiksiz olarak ulaşma hakları vardır (1). Günümüzde sigara kullanan her birey, sağlığıyla ilgili hiçbir yakınması olmasa bile, tedavi edilmesi gereken bir hasta olarak kabul edilmektedir. Çünkü, sigara kullanımı, bir madde (nikotin) bağımlılığıdır. Nikotin bağımlılığının tedavisi mümkündür. Sigara kullanan herkesin bu tedaviye ulaşabilmesi ve nikotin bağımlılığından kurtulabilmesi için gereken tıbbi destekten yararlanabilmesi, onun hakkıdır. Bu bağlamda, sigara bırakma konusunda yararı gösterilmiş tıbbi ilaç ve bilimsel tedavilerin, sağlık sigortaları tarafından ödenmesi gerektiğinin de altını çizmek gerekir.

### **a) Sigara içmeye devam eden bir hastanın sağlık harcamalarının sosyal güvenlik kurumundan karşılanması doğru mu?**

Günümüzde sigara kullananlarla ilgili bu tartışmalar yapılmaya başlamıştır. Sigara kullanan kişilerin, kullanmayan kişilere göre daha sık hastalandığı, daha ağır ve ölümcül hastalıklara yakalandığı, bu nedenle daha fazla iş günü kaybettiği, daha az çalıştığı, çok daha yüksek tedavi maliyetleri olduğu öne sürülerek sigara içenlerin tedavi giderlerinin kamu sigortacılığı yoluyla veya genel bütçeden karşılanmasının, sigara içmeyenlere haksızlık olduğu iddia edilmektedir. Bazı kişiler sağlığına dikkate ederek, sigara, alkol almamakta, kolesterolü yükseltecek gıdalardan, aşırı kilo almaktan kaçınmakta, düzenli egzersiz yapmaktan iken, diğer bazıların hiçbir çekinceleri olmadan canlarının istediği gibi yaşayıp, hasta olmalarına rağmen, sigara ve alkol almaya, yüksek kolesterolü yiyecekleri almaya devam etmelerinin adil olmadığına dikkat çekilmektedir. Çünkü, giderler ortak ha-

vuzdan karşılanmaktadır. Özel sigortacılıkta bu sorun, satın alınan paketin kapsamının sınırlanması ve ödenen primin artırılmasıyla çözülmektedir. Ancak sağlık harcamalarının kamu sigortacılığı yoluyla veya genel bütçeden finanse edilmesi durumunda sigara içmeyenler aleyhine bir haksızlık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle sigara kullanımına bağlı hastalıkların tedavi giderlerinin, çağdaş toplumlarda sosyal adalet ilkesiyle kabul gören “herkesin ihtiyacı olan sağlık hizmetine ulaşma hakkı” çerçevesinde değerlendirilip değerlendirilmeyeceği hususunda tartışmalar halen devam etmektedir.

### **b) Hekim sigara içmeye devam eden hastayı tedavi etmekten kaçabilir mi?**

Yine, örneğin KOAH, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, kanser gibi sigarayla yakın ilişkili hastalıklara yakalanmış ve tedavi edilmekte olan hastanın, diğer taraftan sigara içmeye devam etmesi halinde, bazı hekimler ve sağlık kurumları bu tür hastaların tedavilerini üstlenmemektedirler. Çünkü sigara içilmesi uygulanan tedaviyi, dolayısıyla tedaviyi uygulayan kişi veya kurumun başarısını düşürecek önemli bir faktördür. Hastanın tedavisi için sarf edilen zamanın, emeğin ve kaynakların heba olmasına yol açmaktadır. Günümüzde birçok hastanenin ve hekimlerin mortalite oranları hem bağımsız akreditasyon kurumlarınca hem de kamuoyunca takip edilmektedir. Bu durumdaki bir hastane veya hekimin tedavinin başarılı olması için gereken işbirliği ve uyumu göstermeyen hastayı reddetme hakkının olması gerektiği söylenmektedir.

Ne var ki, sigara kullanımı, nikotin bağımlılığı geliştikten sonra istem dışıdır. Çoğu zaman kişinin kendisi de sigarayı bırakmayı istemekte, ancak bunu bir türlü başaramamaktadır. Bu konumdaki bir kişiyi, adeta cezalandırmanın hekimlik misyonuyla pek uyumlu olmayacağını savunanlar da vardır. Bunun yerine kişiyi sigarayı bırakmaya ikna etmek ve bırakması için tıbbi destek vermek daha makul bir yol olarak görünmektedir. Ancak, giderek artan ve finansmanında güçlük çekilen sağlık harcamalarını kısmak isteyen pek çok ülkede yakın gelecekte sigara içenlerin sigortalınamaları konusunda ciddi zorlukların gündeme gelebileceğini söylemek kehanet olmayacaktır.

### **Sağlığını koruyup, geliştirme hakkı ve sigara bırakma**

Hasta olmasa bile her kişinin sağlığını koruyup, geliştirmek için gereken desteği alma hakkı vardır (1). Sağlıklı gebe ve bebek takibi, aşılama, kilo kontrolü ve aile planlaması gibi sigara bırakma konusunda da her bireyin talep ettiği desteği alması gerekir. Sigara bırakma tedavisi, bireysel koruyucu sağlık hizmetleri arasında en öncelikli olanlarındandır. Sigarayı bırakmak, sigara içen bir kişinin geleceğini, sağlığını, sağ kalımını etkileyen en önemli adımdır. 50 yaşından önce sigarayı bırakanlar, 15 yılda ölüm risklerini devam edenlere kıyasla %50 azaltmaktadır. Sigarayı bırakanların hastaneye yatış ve hekime başvuru sayıları da belirgin şekilde azalmaktadır. Bu nedenle sigarayı bırakma tedavileri, sigara kullanan ve kendi başına bırakamayan herkese önerilmeli, nikotin

bağımlıları, hastalıklarıyla baş başa bırakılmamalıdır. Sigaraya bağlı geri dönüşsüz organ ve doku hasarı başlamadan veya ilerlemeden, sigara içenlerin sağlığının korunması amacıyla, sigarayı bırakmaları konusunda eğitim, tıbbi, finansal ve sosyal destek verilmelidir.

### **Özenle, doğru ve güncel tedavi olma hakkı ve sigara bırakma**

Hastanın eksiksiz, doğru ve güncel yöntemlerle tedavi edilmesi gerekmektedir (1). Tıp biliminin güncel verileri ışığında gereken tedavi ve desteğin eksiksiz olarak hastaya verilmesi şarttır. Bir kalp damar veya akciğer hastasının, eğer sigara kullanmaktaysa, sigarayı bırakmadan tam olarak tedavi edilemeyeceği açıktır. Hastanın teşhisini koyan ve tedavisini üstlenen hekim, sigarayı bırakması için gereken desteği verip, tedaviyi uygulamadıkça, o hastanın tedavisini tam olarak yapmış olmaz. Hastaya bir taraftan gereken ilaçları reçete edip tavsiyelerde bulunurken, nikotin bağımlılığıyla başa çıkıp, sigaradan kurtulması için de gereken tıbbi desteği vermekle yükümlüdür. Hastaya sadece “sigarayı bırak” demesi de yeterli değildir. Sigaranın bırakılması hakkında hekime düşen sorumluluk, altta açıkça tanımlanmıştır. Bu bağlamda, her hekim hastasına gereken desteği bizzat sağlamalı veya bu konuyla ilgili bir başka hekim veya merkeze, hastasını yönlendirmelidir.

### **a) Bilimsel olarak etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamış sigarayı bırakma tedavileri ve hasta hakları**

Herhangi bir yöntemin bir hastalığı tedavi etmek amacıyla bir insana uygulanabilmesi, ancak o hastalığı tedavi etmekteki etkinliğini ve güvenilirliğini açıkça ortaya koyan yeterli, geçerli bilimsel çalışmaların sonuçlarına göre ruhsatlandırılmasıyla mümkündür. Kişisel gözlem ve kanaatlerle bir ürün tedavi amaçlı olarak kullanılamaz. Deneme veya deney amaçlı tedaviler, hastalara uygulanamaz (1). Oysa sigara kullananların sayısının fazlalığı ve tiryakilerin çoğunun sigarayı bırakmayı gerçekten istediğinin bilinmesi, sigara bıraktırmaya dönük ürünlerin ayağa düşmesine neden olmuştur. Gün geçmiyor ki, “Mucize ilaç!” “48 saatte sigarayı unutun!” “Beş adımda sigarasız kalın!” türünden işportacı ağız pazarlama teknikleriyle satılan tiryakilerin umutlarını kazanca dönüştürmeyi amaçlayan çok çeşitli ürünlerle karşılaşmayalım. Hipnozdan, akupuntura; bitkisel ürünlerden ağızlıklara; elektrostimülasyondan lazere kadar pek çok yöntemin sigarayı bıraktığı ileri sürülmektedir. Bu tür etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmamış yöntemlerin kullanılması, ödenen paranın boşa gitmesi yanında; deneyip başaramayan tiryakide umudun yitirilip “ben sigarayı bırakamam” inancının kökleşmesine neden olabilir. Kişinin sağlığını riske atan istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Hastanın bilgisizliğinin ve umudunun suistimal edilmemesi bakımından, bu tür kanıta dayanmayan yaklaşımların tedavi amaçlı olarak kullanılmalılarının, tanıtılmalarının, alınıp satılmalarının önlenmesi gerekmektedir. Her hastanın bilimsel ölçüler içerisinde tedavi olma hakkı vardır.

### **Moral ve manevî destek alabilme hakkı ve sigarayı bırakma**

Hastaların, tedavi edilmeleri yanında, hekimlerinden moral destek alma ve teselli edilme hakları vardır (1). Sigara içenlerin hemen tamamı, içtikleri sigaranın kendilerine zarar vereceğini kısmen olsun bilmektedirler. Ancak, gerek psikolojik olarak gerekse fiziki olarak bağımlılık geliştirmiş olan bireyler, bırakamayacaklarını, sigarasız yapamayacaklarını düşünmektedirler. Hekim, hastasına sadece sigarayı bırakmasını öğütlemekle kalmamalı, bırakma konusunda ona moral destek vermeli; bırakmaya cesaretlendirmeli, sigarasız yapabileceğine inandırmalıdır. Bırakma sürecinde de hastasının yanında olmalı, yaşadığı sorunları, kesilme belirtilerini aşması hususunda yardımcı olmalıdır. Sigarayı bırakma sürecinde, hekimin hastasıyla ne kadar sık görüşürse, o oranda hastanın bırakma başarısının yüksek olduğu ve hekimin, hastasını telefonla arayıp sormasının bile, hastanın sigarasızlıkla başa çıkmasında önemli bir moral güç sağladığı bilinmektedir (16).

### **Hastaların güvenlik ve konfor içerisinde hizmet alma hakları ve pasif içicilik**

Hasta haklarından birisi de, hastaların sağlık kurumlarında güvenlik ve konfor içerisinde hizmet almalarının sağlanmasıdır (1). Kişinin, sigara içmediği halde, bulunduğu ortamda sigara içildiği için, istemediği halde sigara dumanı soluması, hem ahlaki hem de hukuki olarak kabul edilmez bir durumdur. Çünkü içilen sigaradan çevreye yayılan sigara dumanı, bir taraftan sigara içmeyen kişilere kötü kokusuyla rahatsızlık verirken; diğer taraftan onların sağlığını tehdit etmekte ve sigara içenlerdekine benzer erken ölümlere ve ağır hastalıklara neden olmaktadır. Bilhassa sağlık kurumlarında içilen sigara, zaten hasta olduğu için orada yatmakta/televizyon görmekte olan hastaları tehdit etmektedir. Koroner kalp hastalığı, KOAH, astım, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları, hipertansiyon gibi hastalıklar nedeniyle tedavi görmekte olan hastaların, sigara dumanına maruz kalmaları, onların tedavi olmak için geldikleri kurumda durumlarının daha da kötüleşmelerine yol açabilir. Sigara dumanının neden olduğu vazospazm, kalp infarktüsü, pıhtı oluşması nedeniyle ani ölüm, kalıcı bir sakatlık meydana gelebilir. Bu bakımdan hastane içerisinde ve çevresinde, hastaların buldukları açık veya kapalı alanlarda sigara içilmesi kesinlikle önlenmelidir.

### **HASTA HAKLARI BAKIMINDAN SİGARAYI BIRAKMADA HEKİM SORUMLULUĞU**

Sigarayı bırakmanın dört aşaması vardır. Düşünce öncesi dönemde sigara içicisi, halinden memnundur ve bırakmayı düşünmemektedir. Bu evrede yakaladığımız bir tiryakiyi sigaranın zararları konusunda bilgilendirmek ve bırakmasını önermek gerekir. Böyle bir hastaya dönük hekim desteği 5 R kuralıyla formüle edilmiştir (Lütfen kitabın ilgili bölümüne bakınız).

Sigarayı bırakmayı düşünen kişi ikinci aşamadır. Hekim, tüm hastalarının sigara kullanıp kullanmadığını ve sigarayı bırakmayı düşünüp düşünmediğini sorgulayıp ona göre hastasına bu konuda destek olmalıdır. Sigara kullanan, ama bırakmayı düşünen hastalarına karşı hekimin vermesi gereken destek ise, 5A önerisi şeklinde formülize edilmiştir (Lütfen kitabın ilgili bölümüne bakınız).

Sigarayı bırakmada üçüncü aşama eyleme geçme dönemidir. Yukarıda açıklanan hazırlık dönemini geçen tiryaki, sigarayı bırakmak için yeterli bir kararlılık düzeyine erişirse içmemeye başlar. Bu dönemde hekim desteğinde uygulanan davranış değiştirme yaklaşımlarıyla farmakolojik tedaviler başarıyı önemli ölçüde artıracaktır.

Sigarayı bırakmada son evre, bıraktıktan sonra sigaradan uzak kalmaya devam etme, nüksü önleme dönemidir. Bırakmış olan kişilere bu dönemde destek olmaya devam edilmelidir.

Sigarayı bırakmada hekim desteğinin bu dört evreyi de kapsamaması gerekmektedir. Bırakma eyleminden önceki 15 gün içinde, kişiyi buna hazırlamaya dönük olarak iki; bıraktıktan sonraki ilk ayda haftada bir; takip eden ilk üç ayda, ayda bir ve sonrasında ise 3, 6 ve 12 ay aralarla görüşme önerilmektedir. Görüşmeler bireysel veya grupla yapılabilir. Bu süreler arasında telefonla görüşmelerin çok yararlı olduğu da bildirilmektedir. Bu görüşmelerde bırakma sonrasında yaşanan sorunların tespiti ve çözüm önerileriyle sosyal ve psikolojik destek esas alınmalıdır.

Sigarayı bırakma konusunda hastaya verilecek tıbbi desteğin, her hekim tarafından sağlanması mümkündür. Özellikle 3-5 dakikalık kısa klinik görüşmeler her hekim tarafından her türlü ortamda yapılabilir. Burada önemli olan hekimin konuya ilgi duyması, nikotin bağımlılık tedavisi konusunda bilgili olması ve hastasına zaman ayırmasıdır. Sadece sigarayı bırakma konusuyla ilgilenen özel poliklinikler ve üniteler de oluşturulmaktadır. Bu merkezlerde daha yoğun ve profesyonel olarak destek ve ilaç tedavileri sağlanmaktadır. Kendisini bu konuda yetkin görmeyen veya bu konuya ayıracak zamanı olmayan hekimlerin, hastalarını bu merkezlere yönlendirmeleri uygun olacaktır.

### **İlaç Tedavisi**

Sigara alışkanlığının sürdürülmesinde etkili olan değiştirilebilir faktörlerin kontrolüne dönük bu davranış değiştirme yöntemleri yanında; sigarayı bırakmak isteyen ve talep eden herkese farmakolojik tedaviler de uygulanabilir. Sigarayı bırakmak isteyenlerden özellikle, günde 10 adet veya daha fazla sigara içmekte olan ve/veya günün ilk sigarasını sabah uyandıktan sonraki ilk 30 dakika içerisinde içen tiryakilere farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. Bu kriterlere uymayan içicilere de, eğer ilaca gerek duymaksızın sigarayı bırakamıyorlarsa farmakolojik tedavi verilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Özlü T. Hasta Hakları: Hakkınız var çünkü hastasınız. TİMAŞ Yayınları, 2005, İstanbul, Sh:44.
2. Antalya G. Sağlık Hukuku ve Yeni Türk Ceza Kanunundaki Düzenlemeler Sempozyumu. Marmara Üniversitesi, 17.11.2006. Sempozyum Kitabı, 2007, İstanbul, Sh: 3.
3. American Hospital Association, Management Advisory, A Patient's Bill of Rights. [http://www.patienttalk.info/AHA-Patient\\_Bill\\_of\\_Rights.htm](http://www.patienttalk.info/AHA-Patient_Bill_of_Rights.htm)
4. Lizbon Hasta Hakları Bildirgesi, 1981. Eylül-Ekim 1981'de Portekiz'in Lizbon kentinde toplanan 34. Dünya Tabipleri Birliği Genel Kurulunda benimsenmiştir (<http://saglik.gov.tr> adresinden ulaşılabilir).
5. Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1994 (document ICPHLE 121). Avrupa'da Hasta Haklarının Geliştirilmesi Bildirgesi, 1994. Mart 1994'te Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa Birimince düzenlenen Amsterdam toplantısında kabul edilmiştir (<http://saglik.gov.tr> adresinden ulaşılabilir).
6. Bali Bildirgesi, 1995. Eylül 1995'te Endonezya'nın Bali kentinde toplanan 47. Dünya Tabipleri Birliği Genel Kurulunda benimsenmiştir (<http://saglik.gov.tr> adresinden ulaşılabilir).
7. Hasta Haklarına İlişkin Avrupa Statüsü, Temel Doküman, 2002. Eylül, 2002'de Roma'da düzenlenen seminerde Active Citizenship Network Grubunca hazırlanmıştır (<http://saglik.gov.tr> adresinden ulaşılabilir).
8. Hasta Hakları Konusunda Avrupa'da Gelişmeler. (<http://www.hayad.org.tr/content/view/73/41/>).
9. Nil Akdeniz. Osmanlılarda Hekim ve Hekimlik Ahlakı. İstanbul, 1977.
10. Hasta Hakları Yönetmeliği. Resmi Gazete, Tarih: 01.08.1998; Sayı: 23420 ([http://www.ihb.gov.tr/mevzuat/hastahaklari\\_yonetmeliği.pdf](http://www.ihb.gov.tr/mevzuat/hastahaklari_yonetmeliği.pdf)).
11. Biyoloji Ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları Ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları Ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulduğuna Dair Kanun. Kanun No:5013, Resmi Gazete: 09.12.2003-25311
12. [http://www.ttb.org.tr/index.php?option=com\\_content&task=view&id=552&Itemid=44](http://www.ttb.org.tr/index.php?option=com_content&task=view&id=552&Itemid=44)
13. [http://www.ttb.org.tr/kutuphane/etik\\_bildirgeler.pdf](http://www.ttb.org.tr/kutuphane/etik_bildirgeler.pdf)
14. Özlü T. Hasta Hakları ve Hekimler. Hekim 2007; 1:51-9.
15. Özlü T. Hasta Odaklı Sağlık Hizmeti. ([http://www.hayad.org.tr/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=151](http://www.hayad.org.tr/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=151)).
16. Özlü T. Sigara ve Bırakma Yolları. TİMAŞ Yayınları, 2008 İstanbul Sh:102.
17. Erdem R, Yıldırım HH. Sağlık Hizmetlerinde Vekalet İlişkisi ve Arzın Talep Yaratması Problemi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2003; Cilt:6 Sayı:2.

# SİGARA BIRAKMADA BAŞVURULABİLECEK YARARLI WEB SİTELERİ

Cengiz ÖZGE

İnternette arama motorlarına “sigara bırakma” anahtar kelimeleri yazıldığında karşımıza yüzlerce adres çıkmaktadır. Ne yazık ki bu adreslerin çoğu bilimsel olmayan, reklam amaçlı sitelere aittir. Özellikle Türkçe bilimsel site neredeyse yok denecek kadar azdır. Bu site adresleri aşağıdaki listenin başında yer almaktadır.

Anahtar kelime olarak “smoking cessation” girildiğinde yine binlerce sayfa karşımıza çıkmakta ve yine bu sayfalarda da bilimsel olmayan birçok içerik yer almaktadır. Buna karşın İngilizce olarak bilimsel sitelere ve rehberlere ulaşma şansı daha fazladır. Bu siteler tek tek incelenerek hekimlerin bilgi ve deneyimlerine katkı sağlayabilecek, bilimsel ve yararlı olabileceği düşünülen adresler aşağıda listelenmiştir. Hastalara yönelik web sayfası Türk Toraks Derneği Tütün Kontrolü Çalışma Grubu tarafından hazırlanmaktadır.

1. <http://www.ssuk.org.tr>
2. <http://www.toraks.org.tr/index.php?cat=164>
3. <http://www.sagmer.hacettepe.edu.tr/ubsportal/index.php?menu=1>
4. <http://www.havanikoru.org.tr>
5. <http://www.bilkent.edu.tr/~bilheal/sigarasizbilkent.html>
6. <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK900E&b=33484>
7. <http://www.cancer.org>
8. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4731>
9. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Tobacco/cessation>
10. <http://www.mayoclinic.com/health/smoking-cessation/SK00055>
11. <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/>
12. <http://www.aolhealth.com/condition-center/smoking-cessation>

13. [http://www.ada.org/public/topics/smoking\\_tobacco.asp](http://www.ada.org/public/topics/smoking_tobacco.asp)
14. <http://americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=193>
15. <http://www.tcsg.org/tobacco/cessation.htm>
16. <http://www.hrsa.gov/stopsmoking/>
17. [http://www.iafp.com/pdfs/Smoking%20Cessation\\_f1.pdf](http://www.iafp.com/pdfs/Smoking%20Cessation_f1.pdf)
18. <http://www.medscape.com/resource/smoking>
19. [http://www.lahey.org/Medical/Pulmonary/Pul\\_SmokingCessation.asp](http://www.lahey.org/Medical/Pulmonary/Pul_SmokingCessation.asp)
20. <http://www.bcm.edu/oto/grand/61892.html>
21. [http://www.cdc.gov/tobacco/quit\\_smoking/cessation/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/quit_smoking/cessation/index.htm)
22. <http://www.tucsonmedical.com/pages/smoking.php>
23. <http://www.publichealth.va.gov/smoking/>
24. <http://www.tobacco-cessation.org/resources.htm>
25. <http://www.who.int/tobacco/research/economics/cessation/en/index.html>
26. <http://www.smokefree.gov>
27. <http://www.merck.com/mmpe/print/sec22/ch332/ch332a.html>
28. <http://www.ttac.org/TCN/tfp/2008/november-2008/cessation.html>
29. <http://www.arkansas.gov/ha/smoking/>
30. <http://www.nicotine-anonymous.org/>
31. <http://www.quitnet.com/>
32. <http://www.mayoclinic.com/health/quit.smoking/QS99999>
33. <http://www.lungusa.org/>
34. <http://americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3048036>
35. <http://www.helppregnant smokersquit.org/>
36. <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/>
37. <http://www.americanlegacy.org/>
38. <http://www.cdc.gov/tobacco/>
39. <http://www.rochester.edu/uhs/healthtopics/Tobacco/index.html>
40. <http://www.csmc.edu/7170.html>
41. <http://www.thoracic.org>
42. <http://www.gmu.edu/student/quitsmoking/smokingcessation.html>
43. <http://www.oregon.gov/DHS/ph/tobacco/oregonquitline.shtml>
44. <http://www.annals.org/cgi/content/full/145/11/845>
45. <http://makesmokinghistory.org/quitting-smoking/>
46. <http://www.tcln.org/cessation/medicare.html>
47. <http://www.tobaccodependence.org/>
48. <http://www.stopsmokingdoctors.com/>
49. <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/tobacco>
50. <http://www.whitelies.tv/>
51. [http://www.yale.edu/uhs/med\\_services/programs/cessation.html](http://www.yale.edu/uhs/med_services/programs/cessation.html)









ISBN 978-605-60080-5-4