

Diğer Özel Durumlarda Sigara Bırakma Tedavileri

In Other Special Situations Smoking Cessation Treatments

Dr. Funda ÖZTUNA

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

ÖZET

Sigara akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı ve diğer birçok hastalık için risk faktörüdür. Bu grup hastalar komorbiditeleri nedeniyle zor vakalardır. Bundan dolayı sigara bırakma tedavisi kronik hastalıkların tedavisine entegre edilmelidir. Bu bölümde bu hasta grubunda sigara bırakma tedavisi özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı.

SUMMARY

Smoking is a known risk factor of lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart disease and many other diseases. This group of patients were difficult cases because of serious comorbid diseases. Therefore tobacco dependence interventions must integrate chronic disease treatment programs. In this section, smoking cessation treatment was summarized in this group.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, heart disease.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Funda ÖZTUNA
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon
e-posta: foztuna@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2016.020

GİRİŞ

Başta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, akciğer kanseri olmak üzere diğer sistem kanserleri, kalp hastalıkları, depresyon, diyabet, interstisyel akciğer hastalıkları ve gastrointestinal sitem hastalıkları sigara ile ilişkisi olan ve tedavinin bir parçası olarak tütün mamullerinin bırakılması gereken hastalık grubudur. Bir kronik hastalık tanısı almanın, tütün ürünü kullanmayı bırakmak açısından iyi bir dış faktör olduğu yaygın bir düşünce olmasına rağmen çoğunlukla bu vakalar günlük rutinde bizleri zorlamaktadır. Ancak ne olursa olsun bu hastalıklarda, kişinin sigara bırakma evresi dikkate alınarak 5R ve 5A yaklaşımı uygulanmalıdır. Ayrıca, bu hastaların, günlük polikliniklerin dışında yataklı kurumlardaki yatışları sırasında da sigara bırakma tedavisi akla gelmelidir. Bu bölümde pratikte karşımıza sık gelen KOAH, akciğer kanseri, kalp hastalıkları ve depresyon olgularında sigara bırakma tedavisini özetleyeceğiz.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Bilindiği üzere tütün kullanımı, KOAH için en önemli önenebilir risk faktörüdür. Hollanda KOHORT çalışmasında, 40 -65 yaşları arasında beş yıl içerisinde sigara içen hastalarda orta ağırlıkta KOAH insidansı %8.3 olarak saptanmıştır⁽¹⁾. Bir başka Kohort çalışmasında ise solunum semptomları olan orta ve yaşlı hastalar arasında on yıllık dönemde tahmini KOAH insidansı %13.5 olarak bulunmuştur⁽²⁾.

Lung Health çalışmasının en önemli sonucu, sigaranın bırakılmasının KOAH progresyonun önlenmesinde etkili tedavi yöntemi olduğudur⁽³⁾. Bundan dolayı KOAH'lı hastaların evresi ne olursa olsun sigaranın bırakılması önerilmektedir⁽⁴⁾.

Günlük pratikte, KOAH'lı hastaların yüksek nikotin bağımlılık oranlarına sahip olmaları ve bu hasta grubunda depresyon riskinin yüksekliği sigara bırakma tedavisinde karşılaşılan en önemli sorunlardır⁽⁵⁻⁷⁾. KOAH'lı hastalarda sigara bırakma başarısı sigara içen ama KOAH olmayan hastalara göre daha düşüktür. Bundan dolayı KOAH'lı hastalarda davranış tedavisinin iyi planlanması ve daha yoğun motivasyonel destek verilmesi gereklidir⁽⁸⁾. Ayrıca, zemindeki depresyonu atlama adına hastanın psikiyatrik muayenesinin ayrıntılı yapılması ve gerekirse öncelikli olarak depresyonu tedavi edilmelidir. Motivasyonel destek görüşmelerinde, sigaranın KOAH hastalığı için risk faktörü olduğu ve bırakılmasının tedavinin olmazsa olmazı olduğu vurgusu yapılmalıdır.

Ağır nikotin bağımlılığı olan KOAH'lı hastalarda nikotin sakızının uzun süreli (bir yıl) kullanımının başarıyı artırdığını savunan çalışmalar mevcuttur⁽⁹⁻¹¹⁾. Nikotini yerine koyma tedavisi (NYKT) tek başına veya kombine kullanılabilir⁽¹²⁾.

Tashkin ve ark.'nın 343 KOAH'lı hastayı kapsayan çalışmasında; major depresyon vakaları dışlandıktan sonra bupropion ve plasebo + davranış tedavisi verilen iki grup sigara bırakma tedavisi açısından karşılaştırılmış. Hastaların 26 hafta sonunda başarı oranlarına bakıldığında plasebo grubunda oran %6 iken, bupropion grubunda %16 bulunmuştur⁽¹³⁾. Her iki grupta yan etki açısından fark bulunmamıştır.

Tashkin ve ark.'nın 504 KOAH'lı hastada yaptığı çalışmada vareniklin ve plasebo karşılaştırılmış. Üç aylık bırakma oranları vareniklin grubunda %42.3 iken plasebo grubunda %8.76 bulunmuştur (GA, 8.40; 95% CI, 4.99-14.1; p < 0.0001). Bir yılın sonuna gelindiğinde vareniklin grubunda 1/3'te nüks görülmesine rağmen plasebo grubuna göre başarı oranı yine de yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada her iki grupta ileri yaş, erkek cinsiyet ve düşük nikotin bağımlılığı açısından fark bulunmamıştır⁽¹⁴⁾. KOAH'lı hastalara özel yapılmış kombinasyon çalışması olmamakla birlikte zor vakalarda ve nüks olgularda kombinasyon tedavisi önerilmektedir^(12,15).

KOAH'lı hastalarda sigara bırakılmıyorsa günlük sigara sayısının azaltılması yönünde çalışmalar olsa da Danimarka çalışmalarının özetlendiği derlemede ağır içicilerin sigara miktarlarını %50 azaltmasına rağmen hastane yatışlarına bir etkisi olmadığını göstermiştir⁽¹⁶⁾. Bundan dolayı KOAH'lı hastalarda hedef sigaranın tamamen bırakılmasıdır. Nikotin aşı tedavisi için KOAH'lı hasta grubunda yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Sonuç olarak, KOAH'lı hasta grubunda NYK tedavisi, bupropion ve vareniklin özel bir kontrendikasyon yoksa yoğun davranış tedavisi ile birlikte kullanılır.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık 2/3'ü sigara içmektedir^(17,18). Akciğer kanseri tanısı alanlarda kısa dönemde sigara bırakma oranları ise %37-79 arasında değişmektedir⁽¹⁹⁻²²⁾. Cox ve ark.'nın 201 akciğer kanseri hastasında yaptıkları çalışmada altı aylık sigara bırakma oranını %22 olarak bulunmuştur⁽²³⁾. Dolayısıyla kanser hastasının tedavisi sürdürülürken sigara içme davranışı da yakından takip edilmelidir.

Akciğer kanseri hastalarının tedavileri sırasında sigaranın bırakılması tedavinin başarısı ve hastanın

prognozu açısından önemlidir. Bilindiği üzere nikotin karsinojenik bir molekül değildir. Ancak invivo çalışmalarda akciğer kanseri hücre serisinde, yeni damar oluşumunda ve apoptosize dirençte artışa sebep olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Sigaranın bırakılması senkron tümör, rekürren tümör ve sekonder tümör riskini azaltmaktadır⁽²⁵⁻²⁷⁾.

İleri evre kemoterapi ve radyoterapi alacak hastalarda ise sigaranın bırakılması tedavi yanıtını iyileştirmekte ve komplikasyon, morbidite ve mortalite oranlarını düşürmektedir^(28,29).

Kemoterapi alan hastalar sigara içmeyi sürdürdüklerinde kemoterapi ilaçlarına direnç gelişebilmektedir⁽²⁸⁾.

Simmons ve ark.'nın kanser hastalarının sigara bırakma tedavisi hakkında bakış açısını araştırdıkları bir çalışmada, hastaların sigara bırakma tedavisi konusunda hekimler ve sağlık çalışanlarından destek almak istediklerini ortaya koymuştur. Ancak onkologların ve sağlık çalışanlarının 5A'nın daha çok ilk 3A'yı uyguladıkları ancak tedavi konusunda daha pasif kaldıkları saptanmıştır⁽³⁰⁾. Dolayısıyla tanı ve tedavi sırasında hastalarımıza 5A'yı uygulamamız gereklidir. Eğer bu konuda bilgi ve zaman eksikliği varsa hastalar bu hizmeti alabilecekleri merkezlere yönlendirilmelidir.

Akciğer kanserinde sigara bırakma girişimi her evrede önemlidir. Erken evrede opere edilecek olan hastalarda pre ve postoperatif riskler açısından sigaranın bırakılması önemlidir⁽³¹⁾. Genel toplum için önerilen sigara bırakma tedavisi yani davranış ve farmakoterapi akciğer kanseri hastalarında da tavsiye edilen yaklaşımdır. İlaçların özel kontrendikasyonlarının dışında akciğer kanserine özel bir kontrendikasyonları mevcut değildir. Akciğer kanseri hastalarının daha yaşlı ve nikotin bağımlılık oranlarının yüksek olması nedeniyle yoğun davranış tedavisi ve yakın takip önemlidir⁽³²⁾. Akciğer kanseri hastalarının depresyon eğilimi ve etiketlenme korkusu rekürens ile sonuçlanabileceğinden kişiselleştirilmiş davranış tedavisi ve yakın takip yapılmalıdır. Kanser hastasının sigarayı bırakmasının dışında aynı zamanda yaşadığı ortamın da sigarasızlaştırılması gereklidir⁽³²⁾.

Kardiyovasküler Hastalıklar

Bilindiği üzere kalp hastalıklarında özellikle aterosklerotik kalp hastalıklarında sigara önlenebilir risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması, koroner kalp hastalıklarında %36-50 oranında morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır⁽³³⁾. Schlyter ve ark.'nın yaptıkları

çalışmada, akut kalp krizi geçiren hastaların ikinci yılın sonunda %44'nün sigara içmeyi sürdürdükleri bulunmuştur. Bu hasta grubunun hastalık öncesinde depresyon, nerotikizim skorlarının yüksek ve uyumluluk skorlarının düşük olduğu saptanmıştır⁽³⁴⁾.

KOAH'da olduğu gibi kronik hastalarda depresif ruh hali yine kalp hastalarında da ciddiye alınması gereken ikinci bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla kalp hastalarında davranış tedavisi ve yakın takip farmakoterapiden daha önemlidir. Kalp hastalarında sigara bırakma tedavisi hem hastanede hem de poliklinik şartlarında yapılabilir. Raupacha ve Brownb'nun yazdıkları derlemede, pubmed'de 2005-2012 yılları arasında kardiyovasküler hastalıklar alanında yapılan çalışmaların ağırlıklı olarak aspirin, statinler, betablokörler, klopidogrel, angiokonverting enzim inhibitörlerini kapsar nitelikte olduğunu ve sigara konusunda yayınların belirgin olarak az olduğu vurgusu yapılmıştır. Derlemenin sonunda bir öz eleştiri olarak kardiyologlara sigara bırakma tedavisi konusunda daha aktif olma çağrısı ve önerisi getirmişlerdir⁽³⁵⁾.

Kalp hastalıklarında günlük pratikte bizi zorlayan en önemli konu farmakoterapide kullanılan ilaçların yan etki profilleridir. Toplum bazlı 3643 hastayı içine alan vaka kontrol çalışmasında kalp krizi ile nikotin bandı kullanımı arasında artmış bir risk gösterilememiştir⁽³⁶⁾. Toplamda 34 metaanalizin değerlendirildiği ve nikotin bandı ile plasebonun karşılaştırıldığı derlemede; ikinci kalp krizi, çarpıntı, inme, göğüs ağrısı, aritmi, hipertansiyon riskinde nikotin bandı kullananlarda plaseboya göre herhangi bir risk artışı saptanmamıştır⁽³⁷⁾. Yeterli kanıt düzeyi olmamakla birlikte nikotin replasman tedavisi bilinen kontrendikasyonunun yani son bir ay içerisinde geçirilmiş kalp krizi ve tedaviye rağmen aritmi dışında yakın takip ile yarar zarar hesabı yapılarak kalp hastalarında kullanılabilir⁽³⁸⁾. Tonstada ve ark.'nın 28 merkezi kapsayan ve kardiyovasküler hastalığı olan 629 hastayı kapsayan çalışmalarında, bir yılın sonunda bupropion kullanan grupta plaseboya göre bırakma oranı açısından iki kat fark saptanmıştır⁽³⁹⁾. Bupropion ile yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler yan etki riskinde artış izlenmemiştir⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Bupropionun ancak yüksek doz alınımında aritmi yaptığı vaka çalışmalarında gösterilmiştir^(44,45). Dolayısıyla sigara bırakma tedavisinde önerilen dozlarda ve bilinen kontrendikasyonları dışında kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kullanılabilir. Ancak uzun dönemde etkinliği ve güvenlik profili net değildir⁽⁴⁶⁾.

Kardiyovasküler hastalarda vareniklin kullanımı ile ilgili ilk büyük çalışma 2010 yılında gelmiştir⁽⁴⁷⁾. Bu çift kör randomize kontrollü çalışmada; stabil kardiyovasküler hastalığı olan 714 hastanın bir kolu vareniklin bir kolu plasebo almıştır. Birinci yılın sonunda plaseboya göre vareniklin daha başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada kardiyovasküler yan etki ve mortalite gözlenmemiştir. Bu çalışmadan bir yıl sonra bir meta-analiz derlemesinde vareniklinin kardiyovasküler riski artırdığını iddia edilmiştir⁽⁴⁸⁾. Bundan bir yıl sonra da Danimarka kohort çalışmasında vareniklinin majör bir kardiyak yan etkiye yol açmadığı savunulmuştur⁽⁴⁹⁾. Ancak FDA tarafından Aralık 2012 yılında yayınlanan raporunda düşük bir risk olmakla birlikte (%1) vareniklinin kardiyak yan etkisi olabileceği söylenmiştir⁽⁵⁰⁾. Aynı yıl yapılan yirmi iki çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde vareniklinin ile plasebo karşılaştırmasında majör kardiyak yan etki açısından bir fark bulunamamıştır⁽⁵¹⁾. Kotz ve ark.'nın retrospektif yaptıkları Kohort çalışmasında, vareniklin ve bupropionun nikotini yerine koyma tedavisi ile karşılaştırıldığında kardiyak yan etki açısından artmış bir risk saptanmamıştır⁽⁵²⁾. En son 2016 yılında yayınlanan 38 çalışmanın meta analizinde vareniklinin kardiyak yan etkiyi artırdığına dair bir bulgu saptanmamıştır⁽⁵³⁾. FDA'nin ilaçla ilgili sayfasında halen düşük risk vurgusu devam etmekle birlikte kardiyovasküler hastalıklarda kullanımı konusunda yarar zarar oranının düşünülerek kararın sağlık profesyonellerine bırakılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak kardiyak hastalar komorbiditesi olan ve yoğun tedavi alan bir gruptur. Bundan dolayı sigara bırakma tedavisinin de kişiselleştirilerek yoğun davranış tedavisi ve gerektiğinde farmakoterapi ile desteklenmelidir. İlaç yan etkisi nedeniyle de yakın takip gereklidir.

Ağır Mental Hastalıklar

Bilindiği üzere psikiyatrik hastalıklarda tütün ürünü kullanma oranı yüksektir. Yirmi ülkeyi kapsayan bir çalışmada şizofren veya şizoaffektif tanılı hastalarda sigara içme oranı normal topluma göre 3.5 kat yüksek bulunmuştur⁽⁵⁴⁾. Psikiyatrik hasta grubunda sigara bırakma müdahalesini zora sokacak bazı risk faktörleri vardır. Bunlardan ilki şizofreni hastalarının bağımlılık skoru yüksekliği nedeniyle tedaviye direnç göstermeleridir. İkincisi psikotrop ilaçların nikotin ile etkileşimi nedeniyle sigara bırakıldıktan sonra ilaç dozunun ayarlanması gerekliliğidir. Üçüncüsü sigara içenlerde maskelenmiş depresyonun sigara bırakıldıktan sonra açığa çıkmasıdır. Dördüncü zorluk da sigara bırakma-

da kullanılan ilaçların psikiyatrik komplikasyonlarının takibidir Beşinci zorluk ise psikiyatristlerin sigara bırakmanın zemindeki psikiyatrik hastalığı alevlendireceğini düşünmeleridir. Altıncı zorluk ise hastaların sigara içmeyi, zemindeki psikiyatrik hastalığının tedavisinin bir parçası olarak görmeleridir^(55,56).

Yakın kontrolle birlikte sigarayı bırakmanın ağır mental hastalığı olanlarda psikiyatrik işlevleri bozmadığı, hatta bazı durumlarda psikiyatrik duruma katkısının da olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁷⁾. Ancak yine de mental hastalığı olanlarda sigara bırakma müdahalesi yapılacak ise öncesinde mutlaka hastayı takip eden hekimi ile görüşülmelidir. Klasik rehber bilgisi, akut dönemde sigara bırakma müdahalesinin yapılmamasıdır. Bundan dolayı sigara bırakma müdahalesi hastanın stabil olduğu dönemde denemelidir. Ağır mental hastalığı olanlarda yukarıda saydığımız nedenlerden dolayı sigara bırakma tedavisi daha yoğun davranış tedavisi ve yakın takip gerektirir. Bazı vakalarda farmakoterapi süresinin daha uzun tutulması gerekebilir⁽⁵⁵⁾.

Ağır mental hastalığı bulunan kişilerin nikotin bağımlılığı genellikle yüksek düzeylerde olduğu için nikotini yerine koyma tedavisi (NYKT) açısından hastalar iyi değerlendirilmelidir. Gerekirse diğer ilaçlar ile kombine edilmelidir. Roberts ve ark.'nın network meta-analizinde mental hastalarda yapılmış 14 randomize kontrollü (RK) sigara bırakma çalışmasının sonuçları değerlendirilmiştir. NYKT, bupropion ve Vareniklinin plaseboya göre daha etkin olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilaçlarla ilgili ciddi bir yan etki gözlenmemiştir⁽⁵⁸⁾. Karbamezapin kullanan hastalarda bupropionun metabolizması daha hızlı olacağından kan seviyesi düşebilir ve etkinliğinde azalma gözlenebilir. Ayrıca Bupropion konvülzyon eşiğini düşürdüğü için klozapin gibi konvülzyon eşiğini düşüren psikotropolarla birlikte kullanılmamalıdır. Bupropionun ajitasyon, depresif duygudurum ve intihar eğilimi gibi psikiyatrik yan etkilere yol açabileceğinden hastalar yakın takipte kalmalıdır. Stabil bipolar hastalarda duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanılmalıdır⁽⁵⁵⁾. Vareniklin alan bazı hastalarda tedavi sırasında psikoz, mani, ajitasyon ve intihar eğilimi gibi ciddi nöropsikiyatrik belirtiler bildirilmiştir ancak bu ilaçla nedensellik ilişkisi kurulmamıştır⁽⁵⁹⁾. Williams ve ark.'nın derlemesinde; yapılan çalışmalarda vareniklinin diğer tedavi seçeneklerinden daha fazla depresyon ya da intihar eğilimine neden olduğunu gösteren bir veriye rastlanmadığına vurgu yapılmıştır⁽⁶⁰⁾. Başka bir çalışmada ise vareniklinin şizofreni hastalarında da sigarayı bırakma amacıyla yararlılığı gösterilmiştir⁽⁶¹⁾.

Psikiyatrisler, hastalarını sigarayı bırakma tedavisi konusunda cesaretlendirmelidir. Mental hastalığın, sigara bırakmaya engel teşkil etmeyeceği ve bu hastalığın tedavisi ile sigara bırakma tedavisinin birlikte yürütülebileceği hastaya söylenmelidir. Ancak bu hasta grubunun hem psikiyatrist hem de sigara bırakma tedavisini yapan hekim tarafından yakın takibi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Geijer RM, Sachs AP, Verheij TJ, Salome PL, Lammers JW, Hoes AW. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male smokers aged 40–65 years: 5-year follow up. *Br J Gen Pract.* 2006; 56(530):656–61.
2. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest.* 2005;127(5): 1544–52.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study 348 participants after 11 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166: 675–79.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2009). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2014.*
5. Foulds J, Gandhi KK, Steinberg MB, et al. Factors associated with quitting smoking at a tobacco dependence treatment clinic. *Am J Health Behav* 2006;30(4):400–12.
6. Hyland A, Li Q, Bauer JE, Giovino GA, Steger C, Cummings KM. Predictors of cessation in a cohort of current and former smokers followed over 13 years. *Nicotine Tob Res* 2004;6(Suppl 3):363–69.
7. Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006;100(10):1767–74.
8. Christenhusz L, Pieterse M, Seydel E, van der Palen J. Prospective determinants of smoking cessation in COPD patients within a high intensity or a brief counseling intervention. *Patient Education and Counseling* 2007;66:162–66.
9. Hajek P, Jackson P, Belcher M. Long-term use of nicotine chewing gum. Occurrence, determinants, and effect on weight gain. *JAMA* 1988;260(11):1593–96.
10. Hughes JR, Wadland WC, Fenwick JW, Lewis J, Bickel WK. Effect of cost on the self-administration and efficacy of nicotine gum: a preliminary study. *Prev Med.* 1991;20(4):486–96.
11. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. *Lung Health Study Research Group Chest* 1996. 109: 438–45.
12. 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(2):158–76.
13. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357(9268):1571–75.
14. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139(3):591–99.
15. Tashkin P. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:491–507.
16. Tønnesen P. Smoking reduction for smokers not able or motivated to quit? *Respiration* 2002;69:475–89.
17. Cooley ME, Sipples RL, Murphy M, Sarna L. Smoking cessation and lung cancer: oncology nurses can make a difference. *Semin Oncol Nurs* 2008; 24: 16–26.
18. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Marck EV, Schil PV. Prognostic value of smoking status in operated nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 351–59.
19. Dresler CM, Bailey M, Roper CR, Patterson GA, Cooper JD. Smoking cessation and lung cancer resection. *Chest* 1996;110:1199–202.
20. Gritz ER, Nisenbaum R, Elashoff RE, et al: Smoking behavior following diagnosis in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes Control* 1991;2:105–12.
21. Knudsen N, Schulman S, van den Hoek J, et al: Insights on how to quit smoking: A survey of patients with lung cancer. *Cancer Nurs* 1985;8:145–50.
22. Sarna L. Smoking behaviors of women after diagnosis with lung cancer. *J Nurs Scholarsh* 1995;27:35–41.
23. Cox Sanderson L, Patten CA, Ebbert JO, et al. Tobacco use outcomes among patients with lung cancer treated for nicotine dependence. *J Clin Oncol.* 2002; 15;20(16):3461–9.
24. Xu J, Huang H, Pan C, Zhang B, Liu X, Zhang L. Nicotine inhibits apoptosis induced by cisplatin in human oral cancer cells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 739–44.
25. Huang J, Behrens C, Wistuba I, Gazdar AF, Jagirdar J. Molecular analysis of synchronous and metachronous tumors of the lung: impact on management and prognosis. *Ann Diagn Pathol* 2001;5: 321–29.
26. Trousse D, Barlesi F, Loundou A, et al. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1193–200.
27. Tucker MA. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1782–88.
28. Garces YI, Yang P, Parkinson J, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest.* 2004; 126(6):1733–41.
29. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, Lavez AB, Mehta NV, Reece GP. Successes and failures of the teachable moment: Smoking cessation in cancer patients. *Cancer.* 2006; 106(1):17–27.
30. Simmons VN, Litvin EB, Unrod M, Brandon TH. Oncology healthcare providers' implementation of the 5A's model of brief intervention for smoking cessation: patients' perceptions. *Patient Educ Couns.* 2012;86(3):414–9.

31. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;359(9301):114-47.
32. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking Cessation: An Integral Part of Lung Cancer Treatment. *Oncology* 2010;78:289-301.
33. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86-97.
34. Schlyter M, Leosdottir M, Engström G, André-Petersson L, Tydén P, Östman M. Smoking Cessation After Acute Myocardial Infarction in Relation to Depression and Personality Factors. *Int.J. Behav. Med.* (2016) 23:234-42.
35. Raupach T, Brown J. Treatment of tobacco addiction and the cardiovascular specialist. *Curr Opin Cardiol* 2012, 27:525-32.
36. Kimmel SE, Berlin JA, Miles C, Jaskowiak J, Carson JL, Strom BL. Risk of acute first myocardial infarction and use of nicotine patches in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1297-302.
37. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A metaanalysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Safety* 1998;18:297-308.
38. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*. 2013;34(42):3259-67.
39. Tonstada S, Farsangb C, Kladenec G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*, 2003;24: 946-55.
40. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-87.
41. Issa JS, Perez GH, Diamant J, Zavattieri AG, de Oliveira KU. Effectiveness of sustained-release bupropion in the treatment of smoker patients with cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88(4):434-40.
42. Planer D, Lev I, Elitzur Y, et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011;171:1055-60.
43. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:524-32.
44. Druteika D, Zed PJ. Cardiotoxicity following bupropion overdose. *Ann Pharmacother*. 2002;36(11):1791-5.
45. Isbister GK, Balit CR. Bupropion overdose: QTc prolongation and its clinical significance. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):999-1002.
46. Grandi SM1, Shimony A, Eisenberg MJ. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1704-11.
47. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-29.
48. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011 6;183(12):1359-66.
49. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ*. 2012; 8:45:e7176.
50. Food Drug Safety. Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm> (5 September 2013). U.S. Food and Drug Administration; 2012.
51. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856.
52. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015: 761-768.
53. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016 22;5(2): e002849.
54. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviours. *Schizophrenia Research* 2005;76, 135-57.
55. Türk Toraks Derneği Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Uzlaşma raporu, 2012.
56. Health Development Agency. *Where Do We Go from Here? Tobacco Control Policies within Psychiatric and Long-Stay Units*. London: TSO; 2001.
57. Hitsman B, Moss TG, Montoya ID, George TP. Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Can J Psychiatry*. 2009;54(6):368-378.40.
58. Roberts E, Evins AE, McNeill A, Robson D. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental illness: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction*, 2016;111: 599-612.
59. Hitsman B, Moss TG, Montoya ID, George TP. Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Can J Psychiatry*. 2009;54(6):368-78.
60. Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, Gandhi KK, Ulpe R, Foulds J. Varenicline for tobacco dependence: panacea or plight? *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(11):1799-812.
61. Dutra SJ, Stoeckel LE, Carlini SV, Pizzagalli DA, Evins AE. Varenicline as a smoking cessation aid in schizophrenia: effects on smoking behavior and reward sensitivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219(1):25-34.