

Türkiye’de Sigara Bırakmada Yeni Medikal Tedavi: Sitizin

New Medical Treatment for Smoking Cessation in Türkiye: Cytisine

Özlem Kızıldaş¹ 

1. Seyhan İlçe Sağlık Müdürlüğü, Adana

Sayın Editör,

Tütün salgını, dünyanın karşı karşıya kaldığı en büyük halk sağlığı tehditlerinden biridir ve dünya çapında yılda 8 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmaktadır. Bu ölümlerin 7 milyondan fazlası doğrudan tütün kullanımı sonucu oluşan akciğer kanseri, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi sorunlara bağlı olarak yaklaşık 1,3 milyonu sigara içmeyenlerin ikinci el dumana maruz kalmasının sonucudur (1). Sigaranın bırakılması, sigara içmeye devam etmekle ilişkili erken ölüm riskini yaklaşık %90 oranında azaltır (2). Bununla birlikte nikotin bağımlılığının karmaşıklığı da dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden dolayı sigarayı bırakmak son derece zordur.

Nikotin bağımlılığı tedavisinde en iyi sonuçlar farmakoterapi (vareniklin, bupropion, nikotin replasman tedavisi, sitizin) ve farmakolojik olmayan davranış tedavilerinin kombinasyonu ile elde edilmektedir (3). Mevcut farmakoterapiler avantajlı olsa da gelişmekte olan ülkelerde sigara içicileri için oldukça pahalıdır ve geniş bir kesime ulaşamamaktadır. Bu durum sağlık sistemleri ve sigara kullanıcıları için daha etkili, güvenli ve uygun maliyetli diğer tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve değerlendirilmesini ihtiyaç haline getirmektedir. Bu tür tedavilerin gelişimi, nikotin bağımlılığının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları açıklayan ve farmakolojik tedaviler için hedefleri belirleyen klinik öncesi çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanmalıdır (3). Veriler, optimal bir sigara karşıtı ajanın nikotinin davranışsal ve biyokimyasal etkilerini taklit etmesi gerektiğini ancak bağımlılık yapıcı veya pozitif ödülün yoksun olması gerektiğini göstermektedir (4). Bu mektup Türkiye’de sigara bırakma polikliniklerinde kullanılmaya başlanan sitizinin etki mekanizması, kullanımı, yan etkileri, karşılaştırmalı faydaları ve etkinliği gibi temel özelliklerine odaklanmaktadır.

Nikotin replasman tedavisi (NRT), vareniklin ve bupropion şu anda piyasada bulunan en etkili sigarayı bırakma ilaçlarıdır (4,5). Daha az bilinen bir ilaç ise ilk olarak 1964 yılında Bulgaristan’da sigara bırakma ilacı olarak kullanım için onaylanan ve Cytisus laborinum (Altın Yağmur akasyası) tohumlarından elde edilen bitki bazlı bir alkaloid olan sitizindir (5). Uzun yıllar unutulduktan sonra sitizin, sigarayı bırakmada ucuz, güvenli ve etkili bir ilaç olma potansiyeli nedeniyle şu anda kimyagerler, farmakologlar ve klinisyenler için ilgi çekici hale gelmiştir. Sitizin, sentetik türevlerinden biri olan vareniklinin klinik başarısı nedeniyle de araştırmacıların ilgisini çekmiştir (3). Ayrıca son klinik veriler sitizinin sigarayı bırakma konusundaki etkinliğini ortaya koymuş olup Dünya Sağlık Örgütü’nün Yetişkinlerde Tütünün Bırakılmasına Yönelik Klinik Tedavi Kılavuzu’nda yer almıştır (6).

Sitizin, beyindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) kısmi agonist olarak bağlanır. Özellikle $\alpha 4\beta 2$ alt tipine olan yüksek afinitesi, etkisinin temelini oluşturur (7). Bu reseptörler nikotinin bağımlılık yapıcı etkilerinde önemli bir rol oynar. Sitizin, nikotin gibi dopamin salınımını artırır ancak etkisi daha sınırlıdır. Dopamin, ödül ve keyif mekanizmalarını düzenleyen bir nörotransmitterdir. Nikotinin yaptığı güçlü dopamin artışına kıyasla sitizin daha hafif bir artış sağlayarak yoksunluk semptomlarını hafifletir ve sigara içme isteğini azaltır. Nikotin

reseptörlerini kısmen aktive ettiği için nikotinin bu reseptörlere bağlanmasını zorlaştırır. Böylece nikotin alınsa bile güçlü bir dopamin salınımı oluşmaz ve sigaranın ödüllendirici etkisi azalarak bağımlılık yapma potansiyeli düşer (8). Nikotik reseptörlere afinitesi ve nikotin ile farmakolojik benzerlikleri nedeniyle sitizin bir ilaç olarak kullanılmaktadır (7,8). Çalışmalardan elde edilen bulgular sitizinin yarı ömrünün yaklaşık 4,8 saat olduğunu ve %95'inin değiştirilmemiş şekilde idrarla atıldığını ortaya koymuştur. Sitizinin farmakokinetiğinin bir diğer önemli yönü, hepatik metabolizmanın olmaması ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin dışlanması mümkün olmasıdır (9).

Sitizin etken maddesini içermekte olan ilacın önerilen dozaj rejimi şu şekildedir: Her tablet 1.5 mg sitizin içermekte olup sigara içenlerin içtikleri sigara sayısını azaltmaları sırasında üç gün boyunca her 2 saatte bir 1 tablet (günde 6 tablet); daha sonra 4. günden 12. güne kadar her 2,5 saatte bir 1 tablet (günde 5 tablet); 13. günden 16. güne kadar her 3 saatte bir 1 tablet (günde 4 tablet); 17. günden 20. güne kadar her 4 saatte bir 1 tablet (günde 3 tablet), 21. günden 25. güne kadar her 6 saatte bir 1 tablet, günde 1-2 tablet dozunda oral yoldan alınır. Sigara içenlere beşinci güne kadar sigarayı tamamen bırakmış olmaları gerektiği söylenir. İlaç alımının ortalama süresi 25 gündür (3). İlaç tedavisinin süresi vareniklin, bupropion veya nikotin replasman tedavilerine göre daha kısadır. En az 18 ülkede jenerik veya reçeteli ilaç olarak mevcuttur. 2017'de Kanada'da reçetesiz satılan doğal sağlık ürünü olarak lisanslanmıştır ve Ocak 2024'te İngiltere'de reçeteye satılmaya başlanmıştır (10).

Bildirilen en sık yan etkiler bulantı, kusma, uykusuzluk, tat değişiklikleri, ağız ve boğaz kuruluğu, iştahsızlık ve kan basıncında hafif artıştır. Bazı hastalar tedavinin ilk gününde baş ağrısı ve sinirlilik yaşamıştır. Ayrıca yüksek sitizin dozlarının baş dönmesine ve kas güçsüzlüğüne yol açabileceği de belirtilmiştir (3,5). Ancak dozun azaltılmasının bu yan etkileri hafiflettiği gösterilmiş ve semptomların ilacın kesilmesinden sonra düzeldiği görülmüştür. Daha da önemlisi sitizin psikofiziksel değişikliklere neden olmaz ve bu da onu araç kullanan veya makine işleten kişiler için uygun hale getirir (9). Kullanım kontrendikasyonları arasında gebelik, emzirme, şiddetli ateroskleroz ve kontrolsüz hipertansiyon bulunur (11).

Sitizin ile plasebonun karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada sitizinin sigara bırakma oranlarının plaseboya göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. 6 aydan uzun süren takiplerde ise sitizinin daha uzun süreli sigara bıraktırma sağladığı ve ciddi yan etkiler açısından plasebo ile anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir (12). Sitizinin daha yoğun davranışsal destekle birleştirilmesi daha yüksek mutlak bırakma oranlarıyla sonuçlanabilir.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada sigarayı bırakmak isteyen sigara içicilerine 25 gün boyunca sitizin tedavisi uygulanmış ve bu tedavi 84 gün süren vareniklin tedavisiyle karşılaştırılmıştır. Çalışma, sitizinin sigarayı bırakma konusunda varenikline kıyasla daha düşük bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir (13). Sitizin ile vareniklin tedavilerinde sitizinin daha iyi tolere edildiği, daha az yan etki meydana geldiği ve bu nedenle ilacın daha az kesildiği belirtilmiştir (5,13).

Sigara bırakmaya motive olmuş bireyler arasında yapılan bir çalışmada, sitizinin NRT'den daha etkili olduğu bulunmuştur. Sitizin grubundaki katılımcılar tedavi sırasında sigara yoksunluğu belirtilerini daha az yaşadıklarını, sigara içmenin daha az ödüllendirici olduğunu ve günde içtikleri sigara sayısını azalttıklarını belirtmiştir. Ayrıca tekrar sigara içmeye başlama süresi sitizin grubunda daha uzun olmuştur. Ancak 6 aylık dönemde kendi kendine bildirilen olumsuz yan etkiler, sitizin grubunda NRT grubuna göre yaklaşık iki kat daha fazla görülmüştür (14,15).

Başarılı bir tütün kontrolünün ayrılmaz bileşenleri, uygun maliyetli farmakolojik tedavilere hem yüksek erişim hem de geniş çapta kullanılabilirliktir. Tüm bu çalışmalar ve klinik kullanım sonuçlarına dayanarak, sitizin diğer farmakoteraplere oranla daha ucuz olması ve nikotinin ödüllendirici etkisini hızla azaltması ve nikotin yoksunluk semptomlarını hafifletmesi nedeniyle en umut verici sigara bırakma tedavilerinden biridir (16).

Son olarak, sitizinin insanlarda güvenliğini ve terapötik etkilerini belirlemek ve bunları olası klinik alternatifleriyle karşılaştırmak için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Doğal olarak yetiştirilen, ucuza üretilen ve jenerik olarak temin edilebilen bir tıbbi bitki olarak sitizin, mevcut etkililik verilerine dayanarak

diğer tedavilerin bulunmadığı veya karşılanamadığı düşük gelirli ülkelerde özellikle sigara içen kişiler için bırakma yardımcıları olarak düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Tobacco. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. (Accessed 01.12.2024)
2. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 341–350.
3. Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep* 2006; 58(6): 777-798.
4. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control* 2006; 15(4): 280-285.
5. Walker N, Smith B, Barnes J, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116(10): 2847-2858.
6. World Health Organization. WHO Clinical Treatment Guideline for Tobacco Cessation in Adults; 2024. Geneva; World Health Organization, 2024.
7. Coe JW, Vetelino MG, Bashore CG, et al. In pursuit of alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation: carbon analogs of (-)-cytisine. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15(12): 2974-2979.
8. Sloan JW, Martin WR, Bostwick M, et al. The comparative binding characteristics of nicotinic ligands and their pharmacology. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30(1): 255-267.
9. Torazzi A, Tedesco E, Ceccato S, et al. Safety and efficacy of Cytisine for smoking cessation in a hospital context (CITOSP): study protocol for a prospective observational study. *Front Public Health* 2024; 12: 1350176.
10. Reddy KP, Paltiel AD, Freedberg KA, et al. Public health impact of FDA's request for additional safety data on cytisine for tobacco cessation. *JAMA Health Forum* 2024; 5(8): e242647.
11. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ* 2013; 347: f5198.
12. West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200.
13. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1): 56-64.
14. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362.
15. Ofori S, Lu C, Olasupo OO, et al. Cytisine for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2023; 251: 110936.
16. Etter JF, Lukas RJ, Benowitz NL, et al. Cytisine for smoking cessation: a research agenda. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92(1-3): 3-8.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır

Etik Onay: Bu çalışma için ilgili Etik Kurul onayına gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author

Ethical Approval: Ethical approval was not required for this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support