

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SİGARA VE ALKOL BAĞIMLILARINDA OTONOMİK KARDİYAK
AKTİVİTENİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİYLE
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. RAMAZAN YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞENOL DANE

ANKARA - 2012

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SİGARA VE ALKOL BAĞIMLILARINDA OTONOMİK KARDİYAK
AKTİVİTENİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİYLE
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. RAMAZAN YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞENOL DANE

ANKARA - 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgisini benden hiç esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, sabır ve hoşgörü örneği, çok sevdiğim ve saydığım tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Şenol DANE' ye yardım ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ilk günlerinden beri, bu çatı altında ilgi ve desteklerini esirgemeyen, temel tıp bilimleri ailesi hocalarım, başta Prof. Dr. Ferah Armutcu, Doç. Dr. Süleyman Murat Tağıl ve Doç. Dr. Kadir Demircan olmak üzere; Prof. Dr. Osman Özcan, Doç. Dr. Murat Yağmurca, Yrd. Doç. Dr. Hüsamettin Erdamar, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kaya, Yrd. Doç. Dr. Muhsin Toktaş, Doç. Dr. Esra Gündüz ve Doç. Dr. Sevsen Cebeci'ye en içten duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Tezin tamamlanmasında desteğini ve ilgisini esirgemeyen Uz. Dr. Tijen Şengezer' e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman, her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Ramazan Yüksel
Ankara - 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	: iii
İÇİNDEKİLER	: iv-v
ŞEKİL ve GRAFİKLER	: vi
TABLolar	: vii
KISALTMALAR	: viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	: 1-5
2. GENEL BİLGİLER	: 6-55
2.1. SİGARA BAĞIMLILIĞI	: 6-22
2.1.1. Tanımlama ve Önemi	: 6-10
2.1.2. Epidemiyoloji	: 10-12
2.1.3. Patogenez	: 12-14
2.1.4. Sigara Bağımlılığı Değerlendirilmesi	: 14-17
2.1.5. Sigara Bağımlılığı Tedavisi	: 17-22
2.2. SİGARANIN SİSTEMİK ETKİLERİ VE KALP	: 22-28
2.2.1. Sigara ve Sistemik Etkileri	: 22-25
2.2.2. Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	: 25-28
2.3. ALKOL BAĞIMLILIĞI	: 28-38
2.3.1. Tanımlama ve Önemi	: 28-29
2.3.2. Epidemiyoloji	: 29-31
2.3.3. Patogenez	: 31-32
2.3.4. Alkol Bağımlılığı Değerlendirilmesi	: 32-35
2.3.5. Alkol Bağımlılığı Tedavisi	: 35-38
2.4. ALKOLÜN SİSTEMİK ETKİLERİ VE KALP	: 38-41
2.4.1. Alkol ve Sistemik Etkileri	: 38-40

2.4.2. Alkolün Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	:40-41
2.5. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	: 41-53
2.5.1. Tanımı	: 41-45
2.5.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü ve Bileşenleri	: 45-53
2.5.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Sigara ve Alkol Kullanımıyla İlişkisi	: 53-54
3. MATERYAL ve METOD	: 55-59
3.1. Deney ve Kontrol Grupları	: 55
3.2. EKG Kaydı	: 55-56
3.3. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi	: 56-58
3.4. İstatistiksel Analiz	: 59
4. BULGULAR	: 60-71
4.1. Demografik Özellikler	: 60
4.2. Kalp Hızı Değişkenliği İncelemeleri	: 61-71
5. TARTIŞMA	: 72-75
6. SONUÇLAR	: 76-78
7. ÖZET	: 79-80
8. SUMMARY	: 81-82
9. KAYNAKLAR	: 83-91

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1: EKG’de fizyolojik kalp hızı dalgalanmaları (ms)

Şekil 2: Kalbin otonomik innervasyonu

Şekil 3: R-R aralıklarının belirlenmesiyle kalp hızı değişkenliğinin hesaplanması

Şekil 4: EKG kaydı örneği

Şekil 5: R dalgalarının işaretlenmesi

Şekil 6: Zaman ve frekans alanlı ölçüm analizi için değer aralıklarının belirlenmesi

Şekil 7: Bir olguda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin hesaplanması

Grafik 1: Gruplar arasında ortalama kalp hızı ilişkisi

Grafik 2: Gruplar arasında SDNN ilişkisi

Grafik 3: Gruplar arasında SDANN ilişkisi

Grafik 4: Gruplar arasında RMSSD ilişkisi

Grafik 5: Gruplar arasında pNN50 ilişkisi

Grafik 6: Gruplar arasında toplam güç ilişkisi

Grafik 7: Gruplar arasında VLF ilişkisi

Grafik 8: Gruplar arasında LF ilişkisi

Grafik 9: Gruplar arasında HF ilişkisi

Grafik 10: Gruplar arasında LF/HF ilişkisi

TABLolar

Tablo 1: DSM-IV-TR' ye göre madde bağımlılığı tanı ölçütleri

Tablo 2: DSM-IV-TR' ye göre nikotin yoksunluğu tanı ölçütleri

Tablo 3: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Tablo 4: Sigarayı bırakmak için karmaşık davranışsal tedavi programlarının bileşenleri

Tablo 5: Sigara bağımlılığı tedavisinde non-farmakolojik yaklaşımlar

Tablo 6: Sigara bırakma sürecinde oluşan yoksunluk belirtileri

Tablo 7: Sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçların genel özellikleri

Tablo 8: Sigara bağımlılığı tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar

Tablo 9: Sigaranın neden olduğu bazı hastalık ve durumlar

Tablo 10: Pasif sigara maruziyetinin neden olduğu hastalık ve durumlar

Tablo 11: CAGE testi soruları

Tablo 12: DSM-IV-TR' ye göre alkol yoksunluğu tanı ölçütleri

Tablo 13: Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan zaman alanlı değişkenleri

Tablo 14: Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan frekans alanlı değişkenleri

Tablo 15: Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan bileşenlerinin normal değerleri

Tablo16: Grupların yaş ve VKİ özellikleri

Tablo 17: Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin ortalama değerlerine göre grupların karşılaştırılması

KISALTMALAR

KHD	: Kalp hızı değişkenliği
KAH	: Koroner arter hastalığı
EKG	: Elektrokardiyogram
Ach	: Asetilkolin
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Sürümü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FNBT	: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi
EMASH	: European Medical Association on Smoking and Health
ESC-NASPE	: European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology
SDNN	: Normal NN intervallerinin standart sapması
SDANN	: Bütün 5 dakikalık segmentlerdeki NN intervallerinin ortalamasının standart sapması
SDNN İndeks	: Bütün 5 dakikalık segmentlerdeki NN intervallerinin standart sapmasının ortalaması
RMSSD	: Ardışık NN intervalleri arasındaki farkın karesinin toplamının ortalamasının karekökü
pNN50	: % 50 ms' den büyük olan ardışık RR aralıkları arasındaki farkın yüzdesi
VLF	: Çok düşük frekans
LF	: Düşük frekans
HF	: Yüksek frekans
VKİ	: Vücut kitle indeksi
CPK	: Kreatin fosfokinaz
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
CAGE Testi	: Cut down, Annoy, Guilt, Eye opener
GABA	: Gamma amino bütirik asit
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
PSD	: Güç spektral yoğunluk
FDA	: The Food and Drug Administration
FTT	: Fagerström Tolerans Testi
SA	: Sinoatriyal düğüm

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bir maddenin amacı dışında alımının sürdürülmesi madde bağımlılığı olarak tanımlanır. Kişinin hayatı olumsuz etkilenmesine rağmen maddeye karşı gelişen tolerans sonucu kişi madde alımı üzerindeki kontrolünü kaybeder ve gittikçe artan miktarlarda madde alımı sürdürülür. Madde alımı azaltıldığında ya da bırakıldığında ise yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması söz konusudur. Dolayısıyla bağımlılıkta alışılmış bir maddenin kişi için psikolojik ve fizyolojik bir ihtiyaç haline gelmesi söz konusudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kullanılan bir psikoaktif maddeye karşı kişinin daha önceden değer verdiği diğer uğraşlardan ve nesnelere belirgin olarak daha yüksek bir öncelik tanıma davranışını madde bağımlılığı olarak tanımlar (1, 2).

Sigara başta olmak üzere; alkol, uyuşturucu, uyarıcı ilaç veya maddeleri sürekli kullanmak, bunlara alışmak hatta tutsağı haline gelmek bağımlılık başlığı altında ele alınan bütün sorunları kapsar (3). Bağımlılık; kişilik yapısı, sigara, alkol, uyuşturucu veya uyarıcı ilaçlar ve maddeler ile bu maddelerin kullanıldığı çevreden oluşan bir üçgene benzetilebilir (4). Bağımlılığın temel niteliği, kişinin maddeyi sürekli bir biçimde kullandığına işaret eden bilişsel, davranışsal ve fizyolojik bir grup belirtinin varlığıdır. Madde bağımlılığı tanısı kafein dışındaki tüm madde grupları için söz konusu olabilir (5).

Madde bağımlısı, maddeye karşı engellenmesi olanaksız bir istek duyar ve hem alınan miktarda hem de alınma sıklığında bir artışa doğru sürüklenir. Çünkü madde alınmadığı zaman yoksunluk belirtileri oluşur ve günlük hayatın sürdürülmesi artık imkânsız hale gelir (6). Tolerans ve yoksunluk gelişmesi, bir kısır döngü halinde

madde kullanımını artırarak bireye ve topluma zarar verici bir davranış biçimini alır (7).

Madde kötüye kullanımında ise bağımlılık kriterleri karşılanmamasına rağmen kişide klinik olarak belirgin bir bozukluğa ya da probleme yol açacak biçimde, uygunsuz bir şekilde madde kullanımı söz konusudur. Madde kullanımı kişinin aile, eğitim ve iş hayatında çeşitli sorunlara neden olmakta hatta yasal yaptırımlara yol açabilmektedir (6).

Sigara bağımlılığı genetik ve özellikle çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı karmaşık bir davranıştır. Psikolojik etkenlerin ve alışkanlıkların da sigara bağımlılığında payı bulunmaktadır. Sigara dumanında yaklaşık 4 bin zararlı bileşen yer alır ama en önemlisi; çok güçlü fiziksel ve psikolojik bağımlılığa, dolayısıyla yoksunluk belirtilerine yol açması nedeniyle, nikotindir. Nikotin, tütün yaprağından elde edilen bir alkaloiddir. Sigara yapımında kullanılan tütünde %0,5-8 nikotin bulunur (8).

Sigara ve alkol çok güçlü bağımlılığa ve dolayısıyla yoksunluk belirtilerine neden olur. Alışkanlık yapmış maddelerin fiziksel bağımlılık oluşturma dereceleri ve kullanım süresi ile doğru orantılı olarak aniden kesilmesi nedeniyle yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Bu belirtiler, bağımlıya şiddetli bir ızdırap verir bu yüzden istenmeyen bir durum oluşur. Dolayısıyla yoksunluk sendromuna girmeme isteği madde kullanımının sürdürülmesine katkı sağlar. Belirtilerin şiddeti; kullanım süresi ve gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine göre ölümcül de olabilir.

Tüm dünyada erken ve önlenemez ölümlerin en büyük nedeni sigara kullanımınıdır (9). Ortalama her altı saniyede bir kişinin, yılda ise 5,4 milyon kişinin ölümüne sebep

olan sigara kullanımı; dünyadaki en sık sekiz ölüm nedeninin altısında risk faktörüdür. Bunların birincisi kardiyovasküler sistem nedenli ölümlerdir (10). Sigara içimiyle vücutta değişen akut sempatik ve hemodinamik cevaplar; miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm gibi akut ölümcül kardiyovasküler olaylara neden olabilmektedir. Sigara içenlerin hayatlarının her dekadında ani kardiyak ölüm riskinin 2-3 kat artmış olduğu gösterilmiştir (11).

Alkol, tarih boyunca hemen her toplumda değişik şekillerde kullanılagelmiştir. Ortaçağda simyacılar alkole hayat iksiri gözüyle bakmış ve tedavi amaçlı kullanmışlardır. Öte yandan Hipokrat başta olmak üzere birçok hekim yüzyıllardır alkolün zararlı etkileri üzerinde durmuştur. Zararlı etkileri nedeniyle kısıtlayıcı, yasaklayıcı çeşitli yasal önlemler alınmasına rağmen bu tedbirler alkol kullanımının önüne geçememiş (12-14); aksine alkol zamanla dünyanın bağımlılığı ve kötüye kullanımı en yaygın maddelerinden biri durumuna gelmiştir. Günümüzde alkol terapötik değerini yitirmiş ve alkol bağımlılığı ise önemli bir biyopsikososyal problem haline gelmiştir (15). Bununla birlikte aşırı alkol tüketimi, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi ateromatöz damar hastalıklarının; kalp yetmezliği ve kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedenleri arasında sayılmıştır (16).

Kalp, bir saat gibi sabit bir hızda ve devamlı aynı tempoda çalışmaz. Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bir kalbin atım hızında sıklıkla değişkenlik olması beklenir. Çünkü kalp vücudun ihtiyacına göre kardiyak outputu ayarlar (17). Normal bir kalbin atım hızını sinüs düğümünden kaynaklanan ritmik elektriksel uyarılar belirler. Kalp atımı, bu intrinsek otomatik aktivite yanı sıra sempatik ve parasempatik sinirler tarafından da

denetlenir. Dolayısıyla kalp hızı; egzersiz, solunum, fiziksel veya mental stres, metabolik süreçlere yanıt olarak otonomik ve diğer fizyolojik mekanizmalar tarafından sürekli olarak dengeli bir şekilde ayarlanır (18).

Kalp hızı değişkenliği (KHD), sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler (19) veya ortalama kalp hızı etrafındaki kalp hızı dalgalanmaları şeklinde tanımlanabilir (18). KHD, birbirini izleyen iki siklus süresi arasındaki değişikliğin ölçüsüdür. Kalp kası liflerinin en hızlı spontan deşarj oluşturan kısmı sinoatriyal (SA) düğümde bulunduğu için, normal kalp atımlarının kaynağı da SA düğümdür. Dolayısıyla kalp atımları, sinüs düğümünden çıkan uyarılarla oluşur ve kalp hızı ritmi otonom sinir sisteminin kontrolündedir (20).

Normal sinüs ritminde çalışan sağlıklı bir bireyin kalbinde, atımlar arasındaki zaman aralıklarının sürekli değişmesi fizyolojiktir (18). Solunum, termoregülasyon ve birtakım barorefleks mekanizmalar; kalp hızında meydana gelen bu periyodik dalgaların temel nedenleridir (20). Kalpte otomatisite intrinsek olarak pacemaker dokulara bağlı olsa da kalp hızı ve ritmi, otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Kalp atımlarını yavaşlatan parasempatik etki, nervus vagus aracılığıyla asetilkolin (Ach) salgılanarak oluşturulur. Muskarinik Ach reseptörleri hücre membranında K^+ permeabilitesini artırarak bu salığya cevap verirler. Kalp hızını artıran sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığıyla meydana gelir (21).

KHD; egzersiz, fiziksel ve mental stres, emosyonel uyarı gibi birtakım etkenlerin göz ardı edilmesi durumunda, sinüs düğümü hızında otonom sistem tarafından kontrol edilen sürekli değişiklikleri gösterir. Kalbimizin çeşitli etkenlere bağlı olarak hızının

değişebilme kapasitesi bize kalp sağlığımız açısından çok önemli bilgiler sağlar. KHD'nin yüksek olması kalbimizin farklı durumlara karşı dayanıklılığını yansıtır.

Sigara ve alkol kullanımı günümüzde toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit eden, sosyal ve kültürel hayatın her alanında geniş kitlelere ulaşmış birer sağlık problemidir. Buna ilaveten sigara ve alkol kullanımının birçok sistemik hastalığa neden olduğu da bilinmektedir.

Bu çalışma kalp ritminin önemli bir belirleyicisi olan otonom sinir sistemi üzerinde sigara ve alkol bağımlılığının etkilerinin neler olduğu üzerinedir. Dolayısıyla amacımız kardiyak otonomik aktivitenin KHD analizi kullanılarak, DSM-IV-TR kriterlerine göre madde bağımlılığı tanısı almış sigara ve alkol kullanıcılarında hiç sigara ve alkol kullanmamış sağlıklı bireylere göre nasıl değiştiğinin araştırılmasıdır. Böylece kalpteki otonom aktivite hakkında sadece sigaranın etkisinin yanı sıra; ilaveten alkol kullanımının bu etkiye nasıl bir katkı sağladığının ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. SİGARA BAĞIMLILIĞI

2. 1. 1. Tanımlama ve Önemi

Sigara, bilimsel adı ‘nicotiana tabacum’ olan tütün bitkisinin yapraklarından elde edilen ticari bir maddedir. Gerçekte en sık kullanılan tütün ürünü sigara olmasından dolayı, tütün bağımlılığı yerine daha çok sigara bağımlılığı ve sigaranın zararlarından söz edilmektedir (8). Tütün, DSÖ tarafından mental ve davranışsal bozukluklara yol açan psikoaktif bir madde olarak tanımlanmıştır (22).

Sigara kullanımı, dört asırdan beri bağımlılığa neden olarak insanoğlunun davranışlarını etkileyen en güçlü ve en yaygın alışkanlıklardan biridir (23). Günümüzde nükslerle seyreden, kronik bir hastalık olarak kabul edilen (24-26) sigara bağımlılığı sadece psikolojik değil; çevresel, fizyolojik ve genetik etkenlerin bir arada rol aldığı karmaşık bir davranıştır (1, 8).

Sigara içme veya dumanının inhalasyonu zamanla kişide kuvvetli psişik ve zayıf fiziksel bağımlılık oluşturur (1). Sigara kullanımını takiben % 33-94 arasında değişen oranlarda bağımlılık gelişmektedir (27). DSÖ, Amerikan Psikiyatri Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı’ nca farklı madde bağımlılığı tanımlamaları yapılmıştır. Bununla birlikte bu tanımlamaların hepsinde bağımlılığın en belirleyici niteliğinin, çok kuvvetli hatta kompülsif düzeyde madde kullanma isteği olduğu belirtilmiştir (28). Amerikan Psikiyatri Birliği’nin, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Sürümü’ nde (DSM-IV-TR) madde bağımlılığı tanı ölçütleri şu şekilde açıklanmıştır (29):

Tablo 1. DSM-IV-TR' ye göre madde bağımlılığı tanı ölçütleri

12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz bir madde kullanımı örüntüsü:

1. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:
 - a. Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda madde kullanma gereksinmesi,
 - b. Sürekli olarak aynı miktarda madde kullanılması ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması,
2. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:
 - a. Söz konusu maddeye özgü yoksunluk sendromu,
 - b. Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı madde (ya da yakın benzeri) alınır,
3. Madde, çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınır,
4. Madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır,
5. Maddeyi sağlamak (örneğin çok sayıda doktora gitme ya da uzun süreli araba kullanma), maddeyi kullanmak (örneğin birbiri ardı sıra sigara içme) ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama,
6. Madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır,

7. Maddenin neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorununun olduğu bilinmesine karşın madde kullanımı sürdürülür (örneğin kokainin yol açtığı depresyonunun olduğunu bilmesine karşın kokain kullanıyor olma ya da alkol tüketimi ile kötüleştiğini bildiği ülseri olmasına karşın içmeyi sürdürme).

Bu kriterlere göre madde bağımlılığı, tolerans (1' inci madde) ya da yoksunluk (2' nci madde) kanıtı içermesi halinde 'fizyolojik bağımlılık gösteren'; aksi halde 'fizyolojik bağımlılık göstermeyen' olarak ikiye ayrılır. Hem alkol hem de sigara bağımlılığı tanısında DSM-IV-TR' ye göre madde bağımlılığı tanı ölçütleri kullanılır (29) (Tablo 1).

Sigara dumanında nitrosaminler, aromatik hidrokarbonlar, amonyak, hidrojen siyanid ve karbon monoksit ve nikotin gibi 4 binden fazla madde bulunur. Bağımlılık gelişmesinde psikolojik etkenler ve alışkanlıkların da payı olmakla birlikte asıl etken, nikotindir (8, 22). Nikotin, kötüye kullanılan önemli ilaçlar arasında, psikomotor stimulanlar grubunda yer alan bir alkaloiddir. Sigara üretiminde kullanılan tütün yaprağı yaklaşık %0,5-8 nikotin ihtiva eder (8).

Alışkanlık yapmış maddelerin fiziksel bağımlılık oluşturma dereceleri ve kullanım süresi ile doğru orantılı olarak aniden kesilmesi nedeniyle yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Bu belirtiler, bağımlıya şiddetli bir ızdırıp verir ve bu yüzden istenmeyen bir durum oluşur. Dolayısıyla yoksunluk sendromuna girmeme isteği madde kullanımının sürdürülmesine katkı sağlar. Belirtilerin şiddeti; kullanım süresi ve gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine göre ölümcül de olabilir.

Sigara, çok güçlü psişik ve zayıf fiziksel bağımlılık oluşturması nedeniyle yoksunluk sendromuna neden olur. Bu bağımlılığın gelişmesinde asıl etken, nikotindir. Dolayısıyla tiryakinin sigara kullanmadığı dönemlerde nikotin yoksunluğu gelişir. DSM-IV-TR' ye göre nikotin yoksunluğu tanı ölçütleri Tablo 2' de verilmiştir (29).

Tablo 2. DSM-IV-TR' ye göre nikotin yoksunluğu tanı ölçütleri

- A. En az birkaç hafta süreyle her gün nikotin kullanılması.
- B. Nikotin kullanılmasının birden bırakılmasının ya da kullanılan nikotin miktarının azaltılmasının ardından 24 saat içinde aşağıdaki bulgulardan dördünün (ya da daha fazlasının) ortaya çıkması:
- 1) Disforik ya da depresif duygu durum
 - 2) İnsomnia
 - 3) İrritabilite, sinirlenme ya da öfkelenme
 - 4) Anksiyete
 - 5) Düşüncelerini yoğunlaştıramama
 - 6) Huzursuzluk
 - 7) Kalp hızında azalma
 - 8) İştah artması ya da kilo alma
- C. B tanı ölçütündeki semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D. Bu semptomlar genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Düzenli şekilde sigara içen tiryakiler, sigaradan uzak kaldıkları zaman şiddetli nikotin arayışına başlar. Bu durum özellikle kızgınlık, sinirlilik, huzursuzluk, depresif

duygu durum ve konsantrasyon bozukluğu gibi santral sinir sistemi ile ilişkili semptomlara yol açabilir (8). Genellikle birkaç saat içinde ortaya çıkan, 24-48 saat içinde doruğa ulaşan fakat sigara içimiyle hızla düzelen bu belirtiler; kısır bir döngüye neden olur. Belirtiler ikinci haftadan sonra azalsa da aylar boyunca devam edebilir (30). Düzenli sigara içen kişilerin önemli bir bölümünde sigarayı bıraktıktan sonra değişen derecelerde de olsa bu tür yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir.

Yoksunluk belirtileri, düzenli sigara içme alışkanlığının devamında ve sigara bırakıldığında oluşan nükslerde önemli rol oynar. Sigara bırakma tedavilerinde asıl olarak bu kısır döngünün kırılması ve yoksunluk belirtilerinin ortadan kaldırılması hedeflenir. Bununla birlikte sigaraya geç yaşta başlama, önceki bırakma sürelerinin uzun olması, hafif veya orta düzeyde nikotin bağımlılığı (FNBT skoru <7) ve alkol bağımlılığının olmaması gibi birçok etkenin sigara bırakma başarısını arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca bunlara kişinin depresyonda olmaması, evli olması, ev ya da işyeri ortamında sigara içilmemesi, bırakmak için motivasyonunun artırılması da ilave edilebilir (31).

2. 1. 2. Epidemiyoloji

Sigara kullanımı, bugün dünyada ölümlerin tek başına en önemli nedeni (9) olmasıyla küresel bir sağlık problemidir. Tüm dünyada tahmini olarak 1,3 milyar sigara kullanıcısı mevcuttur. Dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık üçte biri sigara kullanmaktadır (32). Her yıl dünya genelinde 5 milyondan fazla kişi, tüberküloz, AIDS ve sıtmaya bağlı ölümlerin toplamından daha fazla, sigara kullanımına bağlı bir hastalıktan yaşamını kaybetmektedir (9). Bu ölümlerin nerdeyse üçte ikisi gelişmekte

olan ülkelerde meydana gelmektedir. Sigara içme eğiliminin böyle devam etmesi durumunda, 21. yüzyılda sigara kullanımı nedeni ile yaklaşık 1 milyar ölüm gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (33).

Ülkemizde de sigara kullanımı kaygı verici boyuttadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2010' da yayımladığı Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu' na göre (32) Türkiye, en fazla tütün ürünü tüketilen ülkeler sıralamasında 10' uncu sıradadır. Türkiye' de 1980 ve 1990' lı yıllardan günümüze nüfus 2,5 kat artarken, sigara satışlarında %80 dolayında artma olmuştur. Ülkemizde yılda ortalama 100 binden fazla kişinin (bütün ölümlerin dörtte biri) sigara kullanımına bağlı nedenlerle yaşamını yitirdiği hesaplanmaktadır. Bu sayının önümüzdeki 20 yıl içinde 240 bine kadar ulaşacağı düşünülmektedir (34).

Türkiye' de halen erkeklerin yaklaşık yarısı ve her altı kadından birisi olmak üzere toplam olarak 16 milyon yetişkin (12 milyon erkek, 4 milyon kadın) sigara içmektedir. Sigara içen her 10 kişinin neredeyse tamamı (erkeklerde %92,6, kadınlarda %98,0) mamul sigara içmektedir (32). Yurt genelinde 2006 yılında yapılan bir çalışmada da 18 yaş ve üzerinde her gün sigara kullananların sıklığı %33,4 olarak saptanmıştır. Erkeklerde sigara kullanımı (%50,6) kadınlara (%16,6) göre daha fazla bulunmuştur (35).

45 yaşına kadar olan genç erkeklerde her gün sigara içme daha yaygındır ama sonraki yıllarda azalmaktadır. Özellikle ileri yaşlarda kronik ve dejeneratif hastalıklar artmaya başlar. Sigara birçok kronik ve dejeneratif hastalığın nedenleri arasında yer alır ve 45 yaşın üzerindeki kişilerin bazıları bu sağlık sorunları nedeni ile sigarayı bırakmış olabilirler. Öte yandan sigara kullanımı kadınlar ve gençler arasında giderek

daha popüler hale gelmekte ve sigaraya başlama yaşı giderek düşmektedir (32). Sigara bağımlılığının özellikle düşük sosyoekonomik düzey, işsizlik, el uğraşı ile ilgili işler yapma, kiralık evde oturma, araba sahibi olmama ve kalabalık ortamlarda yaşama gibi sosyal belirteçlerden etkilendiği gösterilmiştir (36).

Sigara içenlerin yarısından çoğu günde 15 adetten fazla sigara içmekte ve her gün içenlerin yarıya yakını günün ilk sigarasını uyandıktan sonraki ilk 30 dakika içinde içmektedir. Bu iki özellik nikotin bağımlılığı bakımından önemli bulgulardır. EMASH (European Medical Association on Smoking and Health) kriterlerine göre sigara içen bir kişi günde en az 15 sigara içiyor ve günün ilk sigarasını da uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde içiyorsa, kişi “nikotin bağımlısı” olarak değerlendirilir (37). Bu iki kriter birlikte göz önüne alındığında, ülkemizde sigara içen her dört veya beş kişiden birisi yüksek derecede nikotin bağımlısıdır (32).

2. 1. 3. Patogenez

Sigara bağımlılığı, çevre ve genetik etkenlerin bir arada rol aldığı karmaşık bir davranıştır. Bağımlılık gelişmesinde psikolojik etkenler ve alışkanlıkların da payı olmakla birlikte asıl etken, nikotindir (8, 22). Nikotin, tütün bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir (38, 39). Çok güçlü bağımlılığa neden olan morfin, eroin ve kokain gibi maddeler arasında en sık kullanılanıdır (40). Plazma nikotin konsantrasyonu sigara içimini takiben yaklaşık beş dakika içinde 15-30 ng/ml düzeyine ulaşır (38). Hızla beyine ulaşan nikotinin ödüllendirici etkisi saniyeler içinde başlar. Ayrıca, birçok sigara bağımlısı, nikotin yanında sigara paketini açma, sigarayı

yakma, el ve dudak tiryakiliği gibi sigara kullanımına ilişkin alışkanlıklara karşı da psikososyal bağımlılık geliştirirler (25).

Nikotin, beyin ve diğer organlardaki nikotinik Ach reseptörleri üzerinden etki eder. Tüm psikotrop maddeler gibi ventral tegmental bölgeden nucleus accumbense uzanan mesolimbik dopaminerjik sistemi (arzu ve ödöl merkezi) uyarır (41). Nikotinin ödüllendirici etkisi, mezolimbik sistem aracılığı ile diğer zevk veren faaliyetlerle aynı yoldan sağlanır (42). Nikotin, ön beyindeki nucleus accumbense uzanan dopamin salgılayan nöronlarda ödöl döngüsü etkinliğini artırır. Presinaptik alanda asetilkolin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımını artırır ve özellikle nikotinin akut ödüllendirici etkisinden sorumlu olduğu düşünölen dopamin salınımını uyarır. Dopamin ve norepinefrin salınımı zevk almayı sağlar ve iştahı azaltır; asetilkolin, performans ve bellek gücünde artışa neden olur. Beta endorfinlerin salınımı ise anksiyete ve gerginlikte azalmaya yol açar. Nikotin, zona kompakta, substantia nigra ventral tegmental bölgedeki dopaminerjik hücrelerin ateşlemesini arttırmaktadır. Locus coeruleustaki nikotin reseptörleri ve orta beyindeki mezolimbik dopaminerjik sistem; hem uyanıklığı hem de bilişsel işlevleri güçlendirir ve beynin haz merkezini (mezolimbik sistem) aktive eder (8, 38).

Ekzojen nikotin, endojen nörotransmitterlere oranla reseptörüne karşı daha yüksek afinite gösterir ve daha uzun süre bağlı kalır. Bu durum santral sinir sisteminde nikotinik reseptör sayısında up-regölasyona neden olan kronik bir sekonder antagonizmaya yol açar (43). Reseptör sayısında meydana gelen bu artış sonucunda normal endojen asetilkolin, nikotinik reseptörlerin fizyolojik aktivitesini devam ettirebilmesi için yeterli olmaz. Dolayısıyla normal fonksiyonun devamı için periyodik

ve tekrarlayan dozlarda ekzojen nikotin desteğine gerek duyulur. Bunun sonucunda nikotin bağımlılığı gelişir (44).

Dopaminerjik nörotransmisyonunda genetik olarak belirlenen farklı varyasyonların, nikotin metabolizma hızında, kişinin sigaraya başlamasında, sigarayı bırakamamasında ve yoksunluk bulgularının şiddetinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (45). Ayrıca yaşam biçimi, stress gibi çevresel koşullar ve özellikle psikozlar gibi major psikiyatrik bozukluklar, direk ya da bağlantılı olarak sigara bağımlılığı üzerine etkilidirler (25, 46).

2. 1. 4. Sigara Bağımlılığı Değerlendirilmesi

Sigara bağımlılığının değerlendirilmesinde kişinin yanıtladığı birtakım testler kullanılır. Günümüzde sigara bağımlılığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan testlerden biri, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)' dir (38).

İlk olarak 1978 yılında Karl-Olov Fagerström tarafından geliştirilmiş olan Fagerström Tolerans Testi (FTT) kullanılmaya başlanmıştır (47). Sekiz sorudan oluşan ve fiziksel bağımlılığı ölçmek için kullanılan bu test; kolay uygulanabilir ve yaygın kullanılan bir test olmasına karşın iç tutarlılığının yetersiz olması nedeniyle eleştirilmiştir. Bu nedenle, 1991 yılında Fagerström' ün de aralarında bulunduğu bir grup araştırmacı tarafından bir çalışma kapsamında yeniden gözden geçirilmiştir. Bu çalışma sonunda FTT' den 2 soru kalıbı çıkarılmış, diğer 6 soru da revize edilerek FNBT oluşturulmuştur (48).

FNBT' nin, FTT' ye göre iç tutarlılığının daha iyi ve daha kolay yanıtlanabilir olduğu belirtilmiş (8); kontrollü test sonuçlarının ve sigarayı bırakma başarısının üstün

olduğu gösterilmiştir (49). Bu test Uysal ve arkadaşları (50) tarafından 2004 yılında dilimize de uyarlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Sorular	Cevaplar	Puan
1. İlk sigaranızı sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?*	Uyandıktan sonraki ilk 5 dakika içinde	3
	6- 30 dakika içinde	2
	31- 60 dakika içinde	1
	Bir saatten fazla	0
2. Sigara içmenin yasak olduğu örneğin; otobüs, hastane, sinema gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?	Evet	1
	Hayır	0
3. İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçemeyeceğiniz sigara hangisidir?	Sabah içtiğim ilk sigara	1
	Diğer herhangi biri	0
4. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?*	10 adet veya daha az	3
	11- 20	2
	21- 30	1
	31 veya daha fazlası	0
5. Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer misiniz?	Evet	1
	Hayır	0
6. Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz?	Evet	1
	Hayır	0
Toplam skor <ul style="list-style-type: none"> • 0-2: Çok az bağımlılık • 3-4: Az bağımlılık • 5: Orta derecede bağımlı • 6-7: Yüksek bağımlılık • 8-10: Çok yüksek bağımlılık 		
*Sigara Ağırlık İndeksi Soruları		

FNBT' deki genel mantığa göre; kişinin sigara içme miktarı ile sigara içmeden durabilme süresi incelenmektedir. Toplam puanı 10 üzerinden 6 ve üstünde olanlarda, yüksek derecede nikotin bağımlılığından söz edilebilir. EMASH, 1997' de sigara bağımlılığı ve tedavisi için bir kılavuz yayınlamıştır (37). Sigara içen herkese sigara bırakılması önerilerek bırakmak isteyenlere basit bir test uygulanmıştır. Bu kılavuzda FNBT, genel mantığı içinde basitleştirilerek iki soruya indirilmiştir (FNBT' nin 1. ve 4. soruları). Buna göre sigara içen bir kişi günde en az 15 sigara içiyor ve günün ilk sigarasını da uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde içiyorsa, kişi "nikotin bağımlısı" olarak değerlendirilir ve bunlara nikotin replasman tedavisi önerilir. Bu test oldukça kısa ve basit olması nedeniyle, her koşulda kolaylıkla uygulanabilir (8).

Fagerström Testleri' nde asıl amaç fiziksel toleransın ölçülmesidir. Bu nedenle bu testler, sigara içme dürtüsü, konsantrasyon güçlüğü, davranış değişiklikleri gibi bağımlılığın diğer ölçütlerini değerlendirmede yetersiz kalmaktadırlar (51). Bu yetersizlikten yola çıkan Shiffman ve arkadaşları (52), Edwards ve Gross'un 1976 yılında 'Nikotin Bağımlılığı Sendromu Skalası' adı altında yeni bir test önermişlerdir. 19 sorudan oluşan bu test bağımlılığı çok yönlü olarak değerlendirmektedir. Ancak, klinik pratikte uygulaması diğer testlere kıyasla daha güçtür.

Bir başka değerlendirme testi, 'Sigara Ağırlık İndeksi' dir. Bu test, FTT' deki iki sorudan oluşan basit bir testtir. Bu sorular günün içilen ilk sigarasının zamanını ve günde toplam içilen sigara miktarını sorgular ve 0-6 puan arasında değerlendirir (53).

Sonuçta kronik bir hastalık olarak tanımlanan sigara bağımlılığı çok boyutlu bir kavram olması nedeniyle, bağımlılığın değerlendirilmesinde eksik yanlar kalabilmektedir (28). Bağımlılığın derecesini belirlemede mevcut testler faydalı olsa

da; iç tutarlılıklarının yeterli olmaması ve bağımlılığın farklı yönlerini değerlendirmeleri nedeniyle birbirlerinin tamamlayıcısı olarak kullanılmaları önerilmektedir (38).

2. 1. 5. Sigara Bağımlılığı Tedavisi

Sigara bağımlılığı remisyon ve relapslarla seyreden; tedavisi çoğunlukla tekrarlayan girişimler ve birden çok denemeler gerektiren kronik bir durumdur (54). Diğer pek çok bağımlılık tedavilerinde olduğu gibi sigara bırakmada öncelik; kişinin kendi isteği, kararı ve iradesiyle ilişkilidir (41). Hekimlerin sigara bırakma tedavilerindeki rolü ise kişinin kendisinden sonra ikinci sırada yer alır (1).

Sigara içenlerin %70' inin sigarayı bırakmak istediği ve sigarayı bırakmayı deneyenlerin oranının da yaklaşık %46 olduğu bilinmektedir. İlk denemede sigara içenlerin ancak çok az bir kısmı sigarayı tam olarak bırakabilmektedir (8). Sonuçta sigara bağımlılığı tedavisi mümkün olmakla birlikte, uzun süreli başarı da sağlanabilmektedir (28).

Sigarayı bırakmaya hazırlanan kişi bu eylemi 4 aşamada gerçekleştirir (55):

- 1) Düşünme Aşaması: Sigarayı bırakmaya kişinin henüz karar vermemiş olduğu dönemdir.
- 2) Karar Aşaması: Kişi sigarayı bırakmaya kesin karar verir.
- 3) Eylem Aşaması: Kişinin kararını eyleme dönüştürme ve sigarayı bırakmak için harekete geçme dönemidir.
- 4) Sürdürme Aşaması: Sigarayı bırakma eylemini sürdürme dönemidir.

Profesyonel sigara bırakma tedavileri, tıbbi müdahalelerden karmaşık yoksunluk programları için kısa motivasyonel müdahalelere kadar oldukça geniş bir yelpazeyi kapsar (41). Sigaranın zararları ve bırakma yöntemleri konusunda basit bilgilendirmeler, fiziksel ve ruhsal yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırmaya yönelik medikal yardım ve bırakma eyleminin devamı için bireyin desteklenmesi diğer yöntemlerden bazılarıdır (55-57).

Profesyonel sigara bırakma tedavileri ilk ve en başta davranışsal grup tedavileri (Tablo 4) ile motivasyonel görüşme yaklaşımlarına ve sıklıkla bunların ilaç desteğiyle kombinasyonuna (nikotin replasmanı gibi) dayalıdır (41).

Tablo 4. Sigarayı bırakmak için karmaşık davranışsal tedavi programlarının bileşenleri

1. Psikolojik eğitim: Eğitim, bilgi ve tutum değişikliği
2. Sorun ve davranış analizi: Sigara içme davranışının analizi ve dokümantasyonu ile bilişsel ve durumsal veya sosyal koşulların sürdürülmesi
3. Motivasyonun güçlendirilmesi (motivasyonel görüşme): Sigarayı bırakmak için net bir karar verilmesi ve son bir tarih belirlenmesi
4. Yoksunluk için sistematik hazırlanma, sigara bırakma eyleminin yürütülmesi ve davranış değişikliği: Koşullu uyarıların kontrolü, alternatif davranış sergileme ve eğitimi, tedaviye uyumun sağlanması, kendini ödüllendirme, kendini kontrol yöntemlerinin öğretimi
5. Destekleyici bir sosyal ağ aktivasyonu ve sağlıklı yaşamayı teşvik eden davranışların öğretilmesi
6. Yeniden başlamanın önlenmesi: İlgilenme

Uygulamada, hipnoz ve akupunktur gibi daha az etkili yöntemlerle birlikte, yoksunluk ve yerine koyma tedavisi için motivasyonel görüşme, bilişsel-davranışsal terapi girişimleri ve tıbbi yaklaşımlar da kullanılır. Ayrıca eğitim, bireysel ve grup terapileri, ters güdülenme ve tiksindirme, psikoterapi ve transendental meditasyon

bunlar arasında sayılabilir (41, 58-60). Bu tedavi yöntemlerinden bazılarının en az altı aylık bir süre için kontrol grubuna kıyasla sigara bırakmadaki etkinliği Tablo 5’ te özetlenmiştir (60).

Tablo 5. Sigara bağımlılığı tedavisinde non-farmakolojik yaklaşımlar

Yöntem	Tahmini rölatif risk (Güven Aralığı %95)
• Grup terapileri	2.17 (1.37-3.45)
• Bireysel önerme	1.56 (1.32-1.84)
• Telefonla önerme	1.41 (1.27-1.57)

Tekli, birkaç kişilik veya grup halindeki seanslarda uygulanabilen hipnozun başarısı farklı çalışmalarda % 4-88 arasındadır. Özellikle hipnoz edilebilme eşiği düşük olan tiryakiler bu yöntemle sigarayı daha rahat bırakmakta fakat tekrar başlama oranlarının da yüksek olduğu bildirilmektedir. Akupunktur, diğer yöntemlerle birlikte uygulandığında başarılı sonuçlar alınmaktadır. Tedavi sırasında bırakma oranı yüksek ancak uzun süreli izlemlerde düşüktür (55).

Sigara bırakma kliniğine kendi arzusu doğrultusunda başvuran hastalara genellikle grup ve destekleyici psikoterapi ağırlıklı tedaviler uygulanmaktadır. Tedavi sırasında bırakma oranları %80 iken bir yıllık takiplerde bu oran %15-29’ lara düşmektedir (55, 57).

Sigara, çok güçlü fiziksel ve psikolojik bağımlılığa ve dolayısıyla yoksunluk belirtilerine neden olur (Tablo 6). Yoksunluk belirtileri 2-4 saat gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkar, 24-48 saat içinde şiddeti artar, yaklaşık 15’ inci günde azalır ve giderek 1-4 hafta içinde geçer. Ancak, başlıca zihinsel semptomlar (özlem ve açlık

hissi, disfori) aylarca sürebilir (41). Bu nedenle yoksunluk belirtileri, bağımlıların sigara kullanmaya devamında en önemli nedendir (30).

Tablo 6. Sigara bırakma sürecinde oluşan yoksunluk belirtileri

Sigarayı bırakma tedavisinde bugüne kadar geliştirilen yöntemlerin temel amacı, nikotin yoksunluğunu ve yoksunluk belirtilerini önlemektir. Günümüzde sigara bağımlılığının farmakolojik tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ve kılavuzlarda yer alan The Food and Drug Administration (FDA)'nın onayladığı iki grup ilaç vardır; nikotin replasmanı ve bupropion. Tablo 7' de farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların genel özellikleri görülmektedir (8).

Tablo 7. Sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçların genel özellikleri

Farmakoterapi	Süre	Yan etkiler	Avantajları	Dezavantajları
Nikotin sakızı	8-12 hafta (Daha uzun süre kullanılabilir)	Ağızda acı tat ve irritasyon, çene ağrısı, dispepsi, hıçkırık.	Dozu kişinin kontrolündedir. Reçetesiz alınabilir.	Doğru çiğneme tekniği gerekir. Takma dişle kullanmak zordur.
Nikotin bantı	8 hafta (4 + 2 + 2 hafta)	Lokal deri reaksiyonu, uykusuzluk, baş ağrısı.	Kullanımı kolaydır, sabit kan nikotin düzeyi sağlar, reçetesiz alınabilir, dikkat çekmez.	Şiddetli arzu durumunda doz ayarlaması yapılamaz. Nikotin yavaşı salınır.

Nikotin nazal sprey	3-6 ay	Burun irritasyonu, aksırık, öksürük, göz yaşarması.	Doz kişinin kontrolündedir. Çok hızlı ve en yüksek nikotin düzeyi sağlar.	En çok irritasyon yapan üründür. Kullanılması dışarıdan farkedilir.
Nikotin inhaler	6 aydan fazla.	Ağız ve boğaz irritasyonu, öksürük.	El-ağız alışkanlığı için idealdir. Doz kişinin kontrolündedir.	Çok sık kullanım gerektirir. Dışarıdan Farkedilir.
Bupropion	7-12 hafta, 6 ay sürdürülebilir.	Uykusuzluk, ağız kuruluğu, ajitasyon.	Kullanımı kolaydır. Nikotin maruziyeti yoktur.	Konvulziyon riski artar. (\geq % 0.1)

Sigara bağımlılığı tedavisinde farmakolojik desteğe başvurulması 1900' lü yılların öncesine dayanır. Oral ve nazal mukozayı irrite ederek ağız kuruluğuna ve ağızda acı tat oluşmasına neden olan bazı bitkisel ilaçlar ve baharatlar, ilk defa bu amaçla kullanılan maddelerdir (61). Günümüzde ise sigara bağımlılığı tedavisinde etkinliği kanıtlanmış birçok ilaç bulunmakta ve tıbbi sakınca oluşturmayan bağımlılarda bu ilaçların kullanılması önerilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinden bazılarının kontrol grubuna kıyasla en az altı aylık bir süre için sigara bırakmadaki etkinliği Tablo 8' de özetlenmiştir (62).

Tablo 8. Sigara bağımlılığı tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar

Yöntem	Tahmini rölatif risk (OR - Güven Aralığı %95)
A. İlk basamak tedaviler	
• Nikotin Replasman Tedavileri	1.77 (1.66-1.88)
➤ Sakız	1.66 (1.52-1.81)
➤ Bant	1.81 (1.63-2.02)

➤ İnhaler	2.14 (1.44-3.18)
➤ Nazal sprej	2.35 (1.63-3.38)
• Bupropion	2.06 (1.77-2.40)
• Vareniklin	3.09 (1.95-4.91)
B. İkinci basamak tedaviler	
• Nortriptilin	2.14 (1.49-3.06)
• Klonidin	1.89 (1.30-2.74)

Sigara bağımlılığı tedavileri, maliyet-etkinlik analizleri yönüyle diğer medikal tedavilere oranla hastalıkların önlenmesinde birçok hayat kurtarıcı tedavi ve girişimden üstün; nispeten etkili ve daha düşük maliyetli bir tedavi şeklidir. Sigara bırakılmasıyla kişinin elde edeceği maddi birikim, hastalara da tedavileri önerilirken vurgulanması gereken bir noktadır. Sigara bırakmaya yönelik tedavilerin geri ödenmesine yönelik olarak yapılan tüm sigorta planlamalarının etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte alım gücünün düşük olduğu toplumlarda, sağlık sigortaları tarafından sigara bırakmaya yönelik tedavilerin geri ödenmemesi, sigara bırakma başarısını düşürmektedir. Ayrıca sigara bırakma tedavisi uygulayan hekimlere belki de diğer kronik durumların tedavisini yapıyormuş gibi ödeme yapılabilir (8, 25, 28).

2. 2. SİGARANIN SİSTEMİK ETKİLERİ VE KALP

2. 2. 1. Sigara ve Sistemik Etkileri

Sigara, muhtemel ya da kesin kanıt düzeyleri ile insanda birçok sistem üzerinde hastalık yapıcı etkisi gösterilmiş en önemli risk faktörlerinden birisidir (28).

Sigara kullanımı insanoğlunun sağlığını etkileyen başlıca bir yaşam biçimidir. Sigara kullanımı çok sayıda sigara ilişkili hastalıklara neden olarak multi-organ sistemlerini etkiler. Sigara içmenin iyi bilinen sağlık riskleri, KOAH ve özellikle akciğer, gırtlak ve dil kanserleri gibi solunum yolu hastalıklarına ilişkindir (63, 64). Yaşam boyu sigara kullanan bireylerde ateroskleroz ve KOAH gibi önemli sistemik etkileri olan hastalıkların görülme sıklığı anlamlı ölçüde artmıştır (23). Akciğer, sigara dumanına ilk maruz kalan hedef organ olması nedeniyle sigara kullanımı akciğerde direk toksik etki göstermekte fakat diğer organ ve sistemler üzerindeki hasarı indirek mekanizmalarla oluşmaktadır (28).

Uzun dönem sigara dumanına maruziyet, lipid peroksidasyon ürünlerinde artmaya; A ve C vitaminleri gibi antioksidanların seviyesinde azalmaya neden olarak sistemik oksidan-antioksidan dengesizliğine yol açar. Sigara içenlerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlökin-6 ve aynı zamanda lökosit seviyelerinde yükselme birçok çalışmada tespit edilerek sigara kullanımının sistemik inflamatuvar yanıtı neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kronik sigara içicilerinde, hematokrit, kan viskozitesi, fibrin D-dimer, intraselüler adezyon molekülü-1 ve selektinler gibi adezyon molekülleri, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip-I gibi endotelial fonksiyon belirteçlerinin seviyelerinde de değişiklikler saptanmıştır (23). Sigara kullanımının indüklediği değişikliklerin çoğu bıraktıktan sonra düzelmesine rağmen, CRP gibi bazı inflamatuvar medyatörlerin eski içicilerde 10 ila 20 yıl bıraktıktan sonra halen anlamlı derecede yüksek kalması devam eden sistemik inflamatuvar yanıtın kalıcı olduğunu düşündürmektedir (23, 65).

Sigara ile hastalıkların ve küresel mortalitenin ilişkisinde, çeşitli toksik ve biyolojik reaksiyonların etkisi olduğu bilinmektedir. Bununla beraber hâlâ sigaranın sistemik etkilerinin netlik kazanmamış olduğu çok sayıda hastalık ve bu hastalıklara neden olan birçok aydınlatılmamış mekanizma olduğu düşünülmektedir (23). Etyolojisinde sigaranın ve pasif sigara maruziyetinin rol aldığı kanıtlanmış olan hastalık ya da durumlar Tablo 9 ve Tablo 10’ da belirtilmiştir (28, 66, 67).

Tablo 9. Sigaranın neden olduğu bazı hastalık ve durumlar

<p>Kanserler</p> <ul style="list-style-type: none">• Mesane• Serviks• Özefagus• Böbrek• Larinks• Lösemi• Akciğer• Ağız bölgesi• Pankreas• Mide
<p>Kardiyovasküler sistem</p> <ul style="list-style-type: none">• Abdominal aorta anevrizması• Ateroskleroz• Serebrovasküler hastalıklar• KAH
<p>Solunum sistemi</p> <ul style="list-style-type: none">• KOAH• Pnömoni• Çocukluk ve adolesan çağda solunum sistemi etkileri<ul style="list-style-type: none">○ Gebelikte sigara içimine bağlı fetüste solunumsal fonksiyonlarda gerileme○ Çocuklukta ve adolesan çağda sigara içimine bağlı akciğer gelişim bozukluğu○ Çocuklukta ve adolesan çağda sigara içimine astım ile ilişkili semptomlar○ Geç adolesan ve erken erişkinlikte sigara içimine bağlı

<p>akciğer fonksiyonlarında erken bozulma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erişkinde solunum sistemi etkileri <ul style="list-style-type: none"> ○ Akciğer fonksiyonlarında erken bozulma • Diğer etkiler <ul style="list-style-type: none"> ○ Majör solunumsal semptomların ortaya çıkışı: Öksürük, balgam, hırıltı, nefes darlığı ○ Kötü astım kontrolü
<p>Üreme sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebelikte ve doğum sonrasında sigara içimine bağlı ani bebek ölümü sendromu • Gebelikte sigara içimine bağlı bebekte büyüme geriliği, düşük doğum tartısı • Gebelikte sigara içimine bağlı erken membran rüptürü • Gebelikte sigara içimine bağlı erken doğum • Fertilitede azalma
<p>Diğer etkiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Kalça kırığı • Peptik ülser (<i>Helikobacter pylori</i> (+))

Tablo 10. Pasif sigara maruziyetinin neden olduğu hastalık ve durumlar

<p>Çocuklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orta kulak iltihabı • Solunumsal semptomlar • Bozulmuş akciğer fonksiyonu • Ani bebek ölümü sendromu • Alt solunum yolu hastalıkları
<p>Erişkinler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nazal irritasyon • Koroner kalp hastalıkları • Akciğer kanseri • Gebelikte: Düşük doğum ağırlıklı bebek

2. 2. 2. Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sigara, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için önlenemez, temel bir risk faktörüdür (68). Genellikle bir günde içilen sigara sayısı ile kardiyovasküler mortalite

ve morbidite arasında doz bağımlı bir ilişki vardır (69, 70). Fakat günde az sayıda sigara içmenin (1-4 sigara/gün) koroner kalp hastalıkları nedeniyle ölümü 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (71). Buna ilaveten yalnızca pasif içicilikle bile koroner kalp hastalığı riski % 25-30 oranında artmaktadır (66)

Sigara ile ilişkili kardiyovasküler ölümlerde koroner kalp hastalıkları (% 54) birinci, serebrovasküler hastalıklar (% 25) ise ikinci en sık nedendir (28). Sigara özellikle koroner arter hastalarında akut miyokard enfarktüsü, ventrikül fibrilasyonu ve ani ölüm gibi kardiyovasküler olaylara neden olabilir (72). Bu olayların altında endotel disfonksiyonu, koroner vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonunda ve sempatik aktivitede artış gibi tetikleyici mekanizmalar yatar (73-75).

Sigaranın kronik bir süreç olan aterogeneze kıyasla akut trombotik olayların gerçekleşmesindeki sorumluluğu daha fazladır. Ayrıca bu durum genç ve orta yaş gurubunda daha belirgin olmakla birlikte erken miyokard enfarktüslerinin %50'sinden sigara sorumlu tutulmuştur (76).

Sigara dumanında nitrosaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, amonyak, hidrojen siyanid, karbon monoksit ve nikotin gibi 4 binden fazla kimyasal madde bulunur (8, 22, 77). Buna rağmen kardiyotoksisitenin oluşum mekanizması birçok madde için henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Nikotin bu konuda en çok araştırılan madde olmakla birlikte karbon monoksit ve diğer oksidan gazlar da kardiyotoksisite mekanizmaları incelenen diğer bileşenlerdir.

Nikotin

Nikotin, semptomimetik etkili bir alkaloiddir. Katekolamin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını artırır, santral ve periferik etkilidir. Kardiyovasküler

etkilerinin arasında yüksek kalp atım hızı, yüksek kalp debisi ve arteryel tansiyon artışı sayılabilir (77). Buna ilaveten lipoliz artışına neden olarak, kanda serbest yağ asitleri ve gliserol miktarını arttırır. Böylece nikotin yağ metabolizmasını hızlandırarak tüm sistemin; sempatik aktiviteyi artırarak da miyokardın oksijen ihtiyacını arttırır. Fakat beklenenin aksine miyokarda gelen kan akımında artış olmaz ve koroner arterlerde vazokonstrüksiyon meydana gelir. Sonuçta tüm bu etkiler iskemi semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Diğer yandan, nikotinin hemodinamik etkilerinin endotel hasarına yol açarak ateroskleroza arttırdığı düşünülmektedir (78).

Nikotinin kardiyovasküler hastalıklardaki en önemli etkisi sigara bağımlılığını başlatıcı ve devam ettirici etkisidir. Bu nedenle sigara kullananlar sigara dumanının kardiyovasküler açıdan tüm zararlı bileşenlerine maruz kalmaktadırlar. Nikotin muhtemelen sempatik sinir uyarımı ve sistemik katekolamin salınımının hemodinamik sonuçları ile kardiyovasküler hastalıklara neden olur. Bunun yanında sigara dumanında nikotin dışında birçok potansiyel kardiyovasküler toksin vardır. Sigara içimi akut kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörü olan kanın pıhtılaşabilirliğini arttırır (79). Dumansız sigara kullanan kişilerde tespit edilen en önemli fark inflamatuvar reaksiyonun, endotelyal disfonksiyonun, trombosit aktivasyonunun gözlenmemiş olmasıdır (80). Bundan yola çıkarak sigaranın protrombotik ve aterojenik etkilerinden, nikotin dışı bileşenlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (28).

Sigaranın bırakılması hem sağlıklı hem de kardiyak problemi olan bireylerde hayat kurtarıcıdır ama burada önemle vurgulanması gereken sigaranın tamamen bırakılması gereğidir. Çünkü sadece içilen sigara sayısını azaltmanın akut kardiyak olaylardan

korunmada yeterli olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (81). Ayrıca bağımlılık tedavisinde sigara bırakmanın faydaları, hastaları ikna etmek için mutlaka vurgulanmalıdır. Aksi takdirde koroner kalp hastalığı tanısı alan kalp hastalarının % 12-17' si sigara kullanmaya devam etmektedir (82).

Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada sürekli sigara içmenin devam eden aterosklerotik sürecin hızlanmasına neden olduğu gösterilmiş; aynı zamanda kardiyak arrest duyarlılığını artırmada kısa dönemde etkili olabileceği vurgulanmıştır. Sigaranın bırakılmasıyla kardiyak etkilerinin bazıları hızla geri dönmüş ve ani kardiyak ölüm riskinin saatler içerisinde azalmaya başladığı gösterilmiştir (11). Günler içinde düzelebilecek etkiler arasında lipid profili, pıhtılaşma faktörlerinde artış, trombosit aktivasyonu, hemodinamik parametreler, koroner arter spazmı ve ventriküler aritmilere yatkınlık sayılabilir (83). Oysaki ateroskleroz, damar düz kas proliferasyonu, intimada lipid depolanması gibi durumların geriye dönüşü çok daha uzun sürede gerçekleşir (84-86).

2. 3. ALKOL BAĞIMLILIĞI

2. 3. 1. Tanımlama ve Önemi

Alkol, tarih boyunca hemen her toplumda değişik formlar halinde kullanılmıştır. Kaynaklara göre ilk keşfedilen en çok kullanılan psikofarmakolojik ajan alkoldür. Alkol ve alkol kullanma alışkanlığı insanlık tarihi kadar eski olup milattan önce 2000 yıllarında Babil'de Hammurabi yasalarında şarap ticaretinden söz edilmiştir (3, 87). Ortaçağda simyacılar alkole hayat iksiri gözüyle bakmış, tedavi amaçlı kullanmışlardır.

Alkol kelimesi, Arapçada esans, öz, cevher anlamına gelen 'elkuül' kelimesinden batı dillerine geçmiştir (87). Hipokrat başta olmak üzere birçok hekim yüzyıllardır alkolün zararlı etkileri üzerinde durmuştur. Alkolün zararlı etkileri nedeniyle kısıtlayıcı, yasaklayıcı çeşitli yasal önlemler alınmasına rağmen bu tedbirler alkol kullanımının önüne geçememiş; tersine zamanla dünyanın bağımlılığı ve kötüye kullanımı en yaygın maddelerinden biri durumuna gelmiştir (12-14).

Alkol, şekerin maya mantarlarıyla fermantasyonu sonucu oluşan bir moleküldür. Bir karbonlu alkol olan metil alkol fazla içilmesi halinde körlüğe neden olur. İçki olarak kullanılan alkol iki karbon atomlu etil alkoldür.

Günümüzde alkol terapötik değerini yitirmiş ve alkol bağımlılığı ise önemli bir biyopsikososyal problem haline gelmiştir (15). Bununla birlikte aşırı alkol tüketimi, KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi ateromatöz damar hastalıklarının; kalp yetmezliği ve kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedenleri arasında sayılmıştır (16). Alkol bağımlısı bir bireyin hayatı ortalama 10-15 yıl kadar kısalmıştır (88). Bununla birlikte alkol, sadece bireyin kendisinde fiziksel zararlar oluşturmakla kalmaz; kişinin aile ve sosyal hayatını felç eder, işgücünü etkiler ve trafik kazalarına neden olur. Bu nedenle alkol kullanımı kişisel bir sorun olmaktan çıkmış ve toplumsal bir sorun haline gelmiştir (89).

2. 3. 2. Epidemiyoloji

Alkol tüketimi batı toplumlarında sanayi devrimiyle birlikte hızla artmıştır. Az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde hızlı, düzensiz ve çarpık kentleşme, eğitim,

sağlık, ekonomik sorunlar nedeniyle alkol tüketimi ve alkole bağlı sorunlar gittikçe artmaktadır (90).

DSÖ, 2002 yılı itibariyle dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişinin alkol kullandığını ve alkol kullanımına bağlı 76.3 milyon kişide de hastalık oluştuğunu açıklamıştır. Alkolün neden olduğu sorunlar yaşamın daha erken dönemlerinde ortaya çıkması nedeniyle alkole bağlı mortalite ve morbidite sigaradan daha yüksektir. Alkolizm en çok 22-35 yaş aralığında görülür. 1999 yılında sadece Avrupa’ da 15-29 yaş aralığındaki gençlerde alkol tüketimine bağlı 55 binin üzerinde ölüm meydana gelmiştir (91). Kadınlarda alkolizm görülme oranı bütün dünyada erkeklere göre çok daha az olmakla birlikte bu oran gelişmiş ülkelerde birbirine daha yakındır (92).

DSÖ’ nün 2001 yılında yayınlanan alkol raporuna göre tüm dünyada 15 yaş üzerinde kişi başına 8.6 litreyle en fazla alkol tüketiminin Avrupa Bölgesi’nde olduğu açıklanmıştır. İkinci sırada 6.98 litre alkol tüketimiyle Amerika Bölgesi gelmektedir. Bu durum ülkemizde 1.48 litre olarak tespit edilmiştir (3, 93).

ABD’ de yaşam boyu alkol kötü kullanım riski kadınlarda %10, erkeklerde %20; yaşam boyu alkol bağımlılığı riski ise kadınlarda %3-5, erkeklerde %10’dur. Alkol bağımlılığı ve alkol kötü kullanımının birlikte yaşam boyu yaygınlığı %13.8 olarak bildirilmektedir (15).

Ülkemizde alkol kullanım sıklığının araştırılmasına yönelik az sayıda çalışma vardır. Buna göre gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi alkol tüketimi ve alkole bağlı sorunlar ülkemizde de hızla artmaktadır. Bir çalışmada erkeklerde sosyal içicilik sıklığı % 10.4, bağımlılık oranı % 1.6 olarak; kadınlarda ise bu rakamlar % 3.4 ve % 0.03 olarak bildirilmiştir (94). Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) verilerine göre 1995-

2005 yılları arasında alkollü içki üretimi artış göstermektedir. Ayrıca alkole bağlı trafik kazasından ölümler ve intihar olayları da yıllar içinde artış göstermektedir (95, 96).

2. 3. 3. Patogenez

Alkolün bütün sistemler üzerinde etkisi olmakla birlikte en önemli etkileri davranışsal etkilerdir. Bu etkiler, alkolün santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresyon ve disinhibisyon yapmasına bağlı olarak gelişir (97-99). İnsanda alt benliğin (id) içgüdüsel dürtülerine karşı süperregonun sınırlamaları ve dış gerçekliliğin talepleri sonucu bilinç dışı bir inhibisyon söz konusudur. Bu inhibisyon düşüncelerin, duyguların ya da eylemlerin sınırlanmasını sağlar. Alkol kullanımı disinhibisyona neden olarak bu sınırlamaları azaltır bazen de tamamen ortadan kaldırır. Bunun sonucunda kişi normal toplumsal sınırların dışına taşan davranışlar sergiler.

Alkol az miktarda alındığında sedasyon yapar, öfori oluşturur; anksiyete, endişe ve sıkılganlık duygusunu azaltır. Böylece baskılanmış içgüdü, istek ve eğilimlerin eyleme dönüşmesini kolaylaştırır (99). Alkol alımı devam ettirildiğinde kötüye kullanımdan alkol bağımlılığı gelişimi çok hızlıdır. Bu aşamada, birbirinden farklı olan kişilik yapıları alkol bağımlılığı sonucunda ilginç bir şekilde değişerek birbirine benzer (100).

Etil alkol, daha çok ince bağırsaklar olmak üzere, sindirim sistemi mukozasından kolayca emilir. Midenin dolu ya da boş olması ve alkolün alınma süresi alkolün kandaki en yüksek konsantrasyonunu etkileyen durumlardır. Alkolün kana karışması, kandan atılmasından çok daha hızlı olur. En yüksek kan konsantrasyonuna 30-90 dakikada ulaşır. Suda yüksek oranda çözünebildiği için tüm vücuda hızlıca yayılır.

Orta düzeyde yağda çözünebildiği için de nöron membranı gibi yağ içeriği yüksek membranlar üzerine etki gösterme eğilimindedir (88). Alkol bedenin bütün hücrelerini etkilemekle birlikte, en çok beyin hücrelerini etkilediği için öncelikle davranış değişikliklerine neden olur (92).

Emilen alkolün %90'ı karaciğerde oksidasyon ile metabolize edilir, %10'u ise böbrek ve akciğerler yolu ile atılır (5). Nefesteki alkol kandaki miktarın oldukça iyi bir göstergesidir. Ekspiryum havasındaki alkol konsantrasyonunun, kandaki alkol konsantrasyonuna oranı 1/1300 kadardır (101). Ayrıca alkol kalori değeri yüksek bir maddedir. Bir gram alkol 7 kilokalori sağlar. Alkol dehidrogenaz, aldehit dehidrogenaz ve çok yüksek kan alkol düzeylerinde (>%300 mg 100 ml kanda) devreye giren mikrozomal enzim sistemi alkolün metabolizmasından sorumludur. Bununla birlikte alkol kullanımı folat, tiamin, pridoksin, demir gibi bazı maddelerin emilimini engeller. Dolayısıyla bağımlıda anemi, periferik nöropati, Wernicke-Korsakoff Sendromu (deliryum adı da verilen ağır dikkat bozukluğu, oküler felç ve bilinç dalgalanmalarıyla karakterize bir zihinsel bozukluk tablosu) gelişmesine yol açar (102).

2. 3. 4. Alkol Bağımlılığı Değerlendirilmesi

Sigarada olduğu gibi alkol bağımlılığında da farklı tanımlamalar yapılmıştır. DSÖ alkolizmi adet ve geleneklerin ötesinde devamlı ve aşırı alkol alma alışkanlığı olarak tanımlar. Alkolik birey ise alkol alma arzusunun ruh ve beden sağlığını, çevre münasebetlerini, iş ve aile ilişkilerini, toplumsal ve ekonomik durumunu bozacak kadar fazla olduğu kimse şeklinde tanımlanmaktadır (103).

Alkol kullanımının değerlendirilmesinde kişinin öz bildirimini esas alınarak hazırlanan testlerden biri CAGE (Cut down, Annoy, Guilt, Eye opener) testidir. Ewing tarafından 1984 yılında geliştirilen CAGE testi, alkolizmin taranması amacıyla yaygın olarak kullanılan, 4 sorudan oluşan, evet/hayır şeklinde cevaplandırılan bir testtir (104). Arıkan ve arkadaşlarının (105) yaptığı bir çalışmada CAGE testinin ülkemizde alkolizm tanısı için güvenilirliği tespit edilmiştir. CAGE testi Tablo 11’ de gösterilmiştir (106) .

Tablo 11. CAGE testi soruları

Sorular	Cevaplar	Puan
1. Alkol kullanımınızda kesmeye/azaltmaya gitmek gereğini düşündüğünüz oldu mu?	Evet	1
	Hayır	0
2. İçkinizden/kullandığınız maddeden eleştirel biçimde söz edilmesinden sıkıldığınız oldu mu?	Evet	1
	Hayır	0
3. İçki içmeden dolayı kötü hissettiğiniz veya suçluluk duyduğunuz oldu mu?	Evet	1
	Hayır	0
4. Ayılabilmek ya da sakinleşebilmek için sabahları ilk iş olarak alkol aldığınız oldu mu?	Evet	1
	Hayır	0

CAGE testinde bulunan herhangi sorudan birine dahi evet yanıtının alınması alkol kullanım bozukluğu olasılığına işaret ederken; 2 ve üzeri puanlar klinik olarak anlamlılık taşıyan bir alkol kullanım sorunu varlığını göstermektedir (106, 107).

Amerikan Psikiyatri Birliği tüm maddeler için ‘madde bağımlılığı’ ve ‘kötüye kullanım’ tanısında aynı kriterleri kullanır. Sigara bağımlılığı tanısında olduğu gibi

alkol bağımlılığı tanısında da DSM-IV-TR madde bağımlılığı tanı ölçütleri (29) kullanılmaktadır (Tablo 1).

Uzun süre alkol kullanımı sonucunda istenen, hoş giden etkiyi elde edebilmek için daha fazla miktarlarda alkol alınması tolerans (direnç) gelişmesi olarak tanımlanır. Bu durumda alınan alkol miktarının azaltılması ya da alkolün kesilmesinden sonra yoksunluk belirtilerinin görülmesi ve yoksunluk belirtilerinin giderilmesi için alkol alımının sürdürülmesi fizyolojik bağımlılığın temel göstergeleridir (15). Bu fiziksel ve nöropsikiyatrik belirtiler 4-12 saat içerisinde başlar. Alkolün yarı ömrünün kısa olması nedeniyle 2. günde en yüksek düzeyine ulaşır; 4. veya 5. günde belirgin olarak düzelir. Akut yoksunluğun ardından anksiyete, uykusuzluk ve otonomik disfonksiyon belirtileri hafif şiddette 3-6 aya kadar devam edebilir. Klasik yoksunluk sendromu belirtisi tremordur. Ayrıca bu belirtiler içinde otonomik hiperaktivite, uykusuzluk, bulantı ya da kusma, geçici görsel, dokunsal ya da işitsel halüsinasyonlar ya da illüzyonlar, psikomotor ajitasyon, anksiyete ve grand mal nöbetler de izlenir. Alkol yoksunluğu deliryumu (deliryum tremens) bilinç bozukluklarını ve bilişsel bozuklukları, görsel, dokunsal ya da işitsel halüsinasyonları içerir (108). DSM-IV-TR' ye göre alkol yoksunluğu tanı ölçütleri Tablo 12' de gösterilmiştir (29).

Tablo 12. DSM-IV-TR' ye göre alkol yoksunluğu tanı ölçütleri

- A. Çok fazla ve uzun süreli alkol kullanımının sonlandırılması (ya da azaltılması).
- B. A tanı ölçütünden sonra, birkaç saatten birkaç güne dek değişen bir zaman içinde gelişen aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Otonomik hiperaktivite (örneğin terleme ya da 100'ün üzerinde bir nabız hızı)

2. Artmış el tremoru
3. Uykusuzluk
4. Bulantı ya da kusma
5. Gelip geçici görsel, dokunsal ya da işitsel hallüsinasyonlar ya da illüzyonlar
6. Psikomotor ajitasyon
7. Anksiyete
8. Grand mal konvülsiyonlar

C. B tanı ölçütündeki semptomlar klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu semptomlar genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2. 3. 5. Alkol Bağımlılığı Tedavisi

Alkol tedavisi, bireysel tedavi ve kişinin çevresiyle ilgili koruyucu yaklaşımlar olarak iki aşamada düşünülmelidir. Hastaların tedavi için yaşamında önem verdiği kişilerce motive edilmesi tedavide devamlılık ve iyi prognoz açısından önemlidir. Yine de en ideal durum, tedaviyi kişinin kendi arzusuyla talep etmesidir. Kişinin bireysel tedavisinin başarısı problemin erken tespiti ve uygun kapsamlı bir tedavi planı uygulanmasına bağlıdır. Alkol bağımlılığının ancak kişinin yardımı ve kararlılığıyla tedavi edilebileceğini vurgulamak ise kişinin tedaviyi kabul etmesini ve işbirliğine yanaşmasını kolaylaştırır (15).

Alkol bağımlılığı tedavisinde entoksikasyon, yoksunluk gibi akut durumlarda uygulanan kısa süreli tedaviler yanı sıra; daha çok alkol kullanımını engellemeye yönelik psikoterapiler, farmakolojik tedavi ve sosyal destek gibi uzun süreli tedaviler uygulanır. Uzun süreli alkol tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar ve özellikleri şöyledir:

Disülfiram: Alkol bağımlılığı tedavisinde ilk kullanıma giren bu ilaç aldehit dehidrogenaz enzimini geri dönüşümsüz bloke ederek alkol oksidasyonunu asetaldehit seviyesinde durdurur. Kanda biriken asetaldehit toksik belirtilere neden olabilir. Disülfiram kullanılırken alkol alınırsa hastada yüzeysel kan damarlarında vazodilatasyon, hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı, kusma, taşikardi, terleme gibi hayatı tehdit edebilecek belirtiler (asetaldehit entoksikasyonu) görülür. Disülfiram alkolün olumsuz etkilerine karşı kişinin duyarlılığını artırarak, olumsuz pekiştirici etki yapar (2, 109, 110). Bu yüzden hasta koopere ve tedaviye karşı yüksek motivasyonlu olmalıdır. Tedavi öncesinde hastaya ilaç kullanırken alkol alındığı takdirde zehirlenme hatta ölüm riskiyle karşı karşıya kalacağı anlatılır. Disülfiram ayrıca, dopamin β -hidroksilazı inhibe ederek, dopaminin noradrenaline dönüşümünü engeller; böylece dolaşımda noradrenalin azalmasına ve beyinde dopamin artışına neden olur (111). Disülfiram en son alkol alımından en erken 24 saat sonra başlanır. Disülfiram kesildikten sonra 2 hafta kadar alkol alınmamalıdır. Kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, epilepsi, diyabet, karaciğer, böbrek yetmezliği psikiyatrik hastalarda kullanılmamalıdır. Alkolü şiddetle bırakmak isteyen fakat kompulsif şekilde içki içme özelliği olan veya olumsuz çevre baskılarına karşı koyamayan hastalarda başarılı sonuçlar alınabilir (15).

Naltrekson: Son zamanlarda alkol detoksifikasyonu ve alkol bağımlılığında nüksü önleme tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Opiyat reseptörlerini yüksek afinite göstererek kompetitif antagonizmayla bloke eder. Böylece endorfin salınımını azaltarak alkolün oluşturduğu hoşnutluğu, olumlu pekiştirici etkiyi ve alkol isteğini azaltır, tiksindirici yani olumsuz pekiştirici etkileri artırır (2). Etkisi 24 saat kadar sürmekle birlikte bağımlılık ve yoksunluğa neden olmaz. İlaç uyumu bozuk olan bağımlılarda naltreksonun depo formu sıklıkla ayda bir intramüsküler olarak kullanılmaktadır (15, 112)..

Akamprosot: Sentetik bir gamma aminobütirik asit (GABA) analogu ve agonistidir. Dolayısıyla inhibitör etkili GABA işlevini uyarırken, glutamat gibi eksitatörlerin işlevini antagonize eder. Bu yolla istemli alkol alımını GABA ile glutamat arasındaki dengeyi sağlayarak azaltır (2). Akut detoksifikasyon tedavisinden hemen sonra kişinin yeniden alkole başlamasını engellemek için tedaviye eklenir. Kişinin alkole karşı şiddetli karşı konulmaz arzusunu önler (15).

Alkolün neden olduğu depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları gibi durumlarda antidepresan ve anksiyolitikler de kullanılabilir. Selektif serotonin geri alım inhibitörü olan ilaçlar ve trazodon alkol arama davranışını azaltarak uzun süreli tedavide kullanılan diğer ilaçlardır. Duygu durum bozukluğu olan alkol bağımlılarında lityum hem alkol alma isteğini hem de duygu durum dalgalanmalarını azaltır. Benzodiazepinler alkolle çapraz dirence neden olduğu için uzun süreli tedavide kullanılmaları önerilmez (15).

2. 4. ALKOLÜN SİSTEMİK ETKİLERİ VE KALP

2. 4. 1. Alkol ve Sistemik Etkileri

Alkolün sistemik etkileri fiziksel, emosyonel ve sosyal olarak üç ana başlık altında incelenir. Fiziksel etkilerinden bazıları sistemlere göre şöyledir:

Sinir Sistemi

Sinir sisteminde geçici anterograd amneziye neden olur. REM uykusunda geçirilen zamanı azaltarak uyku paternini değiştirir. Özellikle ileri yaş alkoliklerde yaygın bir biçimde faringeal kaslarda relaksasyon yaparak uyku apnesine neden olur. Alkolün kullanılması sonrası yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı, susuzluk ve bulantı meydana gelir. Kronik alkol kullananlarda % 5- 15 oranında ağırlıklı olarak küçük liflerde distal ve bilateral ağırlı periferik nöropati gelişir. Ayrıca alkol serebellar dejenerasyona neden olur. Özellikle vermisi etkileyerek yürüme bozukluğu ve nistagmusa yol açar. Kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olarak karar verme yetisini olumsuz etkiler. Tiamin eksikliğinin ağırlıkta görüldüğü oftalmoparezi, ataksi ve ensefalopatiyle karakterize Wernicke sendromuna neden olur (113). Buna ilaveten konfabülasyon ve retrograd amneziye yol açarak Korsakoff psikozu gelişir (114). Korpus kallosum ve ilerleyici piramidal yol hasarıyla, stupor ve komayla giden Marchiafava-Bignami hastalığı meydana gelir (115). Aşırı alkol tüketimiyle proksimal kaslarda atrofi gelişerek rabdomiyolize de neden olabilir. CPK seviyesini 50 kat artırarak akut proksimal kas güçsüzlüğüne; miyoglobini ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Kafa travmalarıyla subdural hematomlar gelişebilir.

Gastrointestinal Sistem

Alkol gastrointestinal sistemde gastroözofageal reflü hastalığı, Mallory Weiss yırtığı ve hemorajik gastrite yol açar. Ağız ve özofagus kanseri alkol kullanmayanlara göre 2 kat daha sık görülür. Alkol, kullanım süresinden bağımsız olarak genellikle akalkuloz akut veya kronik pankreatite neden olur. Alkol karaciğerde de büyük yıkıma sebep olur. Hepatosteatozdan alkolik hepatit ve siroza kadar geniş bir tablo izlenir. Yağlı karaciğer reversibl aşamadır. Alkolik hepatitte hepatositlerde inflamasyona bağlı sarılık, çabuk yorulma, kanama eğilimi, hepatomegali gelişir. Kronik alkoliklerin %15' inde siroz gelişir. Dekompanse karaciğer hastalığının tüm özelliklerine sahiptir. İleriki dönemde hepatoselüler karsinom gelişebilir (116). Buna ilaveten alkoliklerde rektal kanser insidansı iki kat artar.

Genitoüriner Sistem

Kronik alkol kullanan erkeklerde, erektil disfonksiyon, libidoda azalma ve jinekomastiye neden olur. Ayrıca geri dönüşü olmayan testiküler atrofi gelişerek seminifer tübüllerde büzülme, ejakülat hacminde azalma ve düşük sperm sayısı ortaya çıkar (117). Kadınlarda ise amenore, over boyutlarında küçülme, infertiliteyle ilişkili korpus luteum yokluğu ve spontan abortus riskini artırır.

Hematopoetik ve Endokrin Sistem

Alkol kullanımıyla folik asit eksikliği gelişir. Böylece kanda hipersegmente nötrofiller, retikülositopeni, hiperplastik kemik iliğine neden olur ve MCV artışı görülür. Bununla birlikte beyaz küre sayısında azalmaya neden olarak granülosit hareketlilik ve uyumunu azaltır, gecikmiş aşırı duyarlılığı bozar. Ayrıca hafif trombositopeni gelişebilir. Alkol kortizol seviyesini artırır, vazopresin salgılanmasını

inhibe eder. Serum tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃) seviyesinde azalmaya neden olur. Birçok hormon bozukluğu alkolden uzak kalınarak çözülebilir. Alkol ayrıca kemik mineral dansitesini de azaltır.

Gebelik boyunca herhangi bir trimestirde alkol tüketimi sonucu fetal alkol sendromu meydana gelir. Anne adayının alkol tüketimiyle etanol ve asetaldehit fetüse geçer. Bu moleküller fetal gelişim esnasında ciddi aksaklıklara neden olur. Sonuçta fetüste birçok sistemle birlikte kalıcı santral sinir sistemi hasarı meydana gelebilir (118). Aşırı alkol alan kişilerde, koroner oklüzyon, aritmi, karaciğer sirozu, üst gastrointestinal kanserler, fetal alkol sendromu riski vardır. Ayrıca alkol kullanımı ateroskleroz için bir tedavi şekli de değildir (119).

2. 4. 2. Alkolün Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Alkol tüketiminin kardiyovasküler bozukluklar ile farklı şekillerde ilişkileri vardır. Alkol bağımlıları genelde ağır alkol tüketen grupta değerlendirilir. Dolayısıyla epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının, ağır alkol tüketenler arasında arttığı hipotezini desteklemektedir.

Yoğun alkol tüketimi kardiyomiyopati, sistemik hipertansiyon, supraventriküler aritmiler, aterotrombotik hastalıklar, hemorajik inme ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda risk artışına neden olur. Bununla beraber hafif ila orta düzeyde alkol tüketimi, koroner arter hastalığını da kapsayan aterotrombotik durumlar, iskemik inme ve kalp yetmezliği düşük riski ile ilişkilidir. Alkollü içki seçimi bu riskler için minör faktör olmakla beraber asıl önemli olan alkolün tüketilip tüketilmediğidir. (120).

Yaşam boyunca tüketilen alkol miktarı ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalma arasında doğrudan bir ilişki vardır (121). Alkoliklerde kardiyovasküler belirtilere asetaldehitin kendisi neden olur. Asetaldehit tarafından sempatik sinir ucundan veya adrenal medulladan salgılanan katekolaminler nabız hızında artışa neden olur (122). Önceleri yaygın olarak alkolün koroner vazodilatör olduğu tahmin edilirken mevcut veriler alkolün koroner kan akımı üzerine doğrudan herhangi büyük bir etkisinin olmadığını göstermektedir (123).

Uzun süreli ağır alkol tüketimi zayıf kasılabilen genişlemiş bir kalple karakterize yaygın bir tip olan dilate kardiyomyopati nedenleri arasında yer alır (124). Birikmiş yağ asidi etil esterlerinin miyokard hücreleri için son derece toksik olduğunu öne süren çalışmaların sayısı son yıllarda gittikçe artmaktadır. Ayrıca bu konuda alkol tüketiminin genetik olarak myosit hasarına yatkınlıkta esas temeli oluşturabileceği düşünülmektedir. Aritmilerden en sık atriyal fibrilasyon görülür ve genellikle alkolü bırakmayla kaybolur (120). Alkolün önemli miktarlarda alımından sonra ventriküler ektopik aktivitenin arttığı bilinmektedir (125). Alkol ve sistemik hipertansiyon arasında, birkaç günden haftalara kadar gelişebilen subakut bir ilişki olmakla birlikte altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ağır alkol tüketimine bağlı hipertansiyon gelişme riskinin en düşük % 5-7 olduğu tahmin edilmektedir (120).

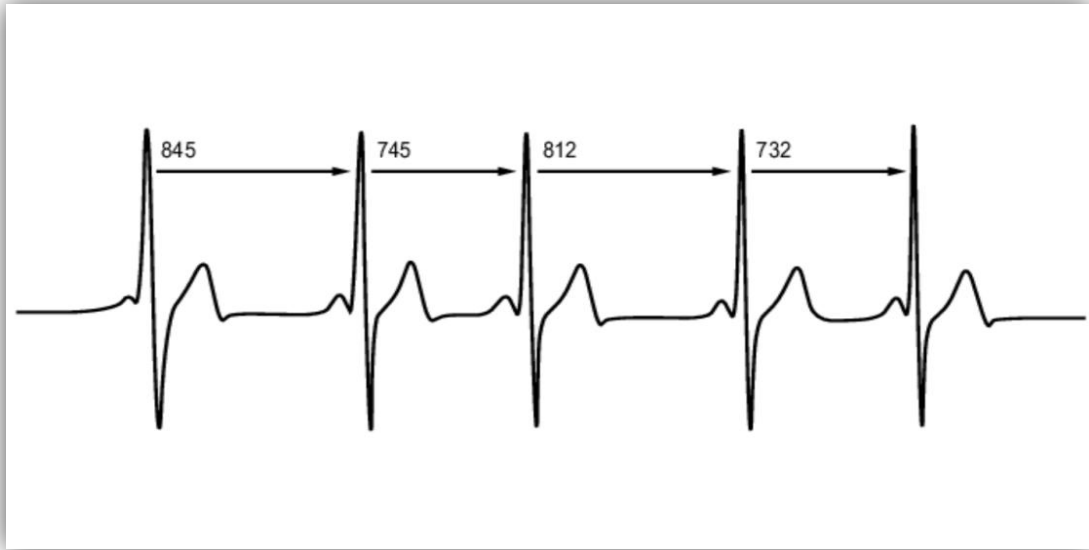
2. 5. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

2. 5. 1. Tanımı

Kalp, bir saat gibi, belli hızda ve devamlı aynı tempoda çalışmaz. Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bir kalbin atım hızında sıklıkla değişkenlik olması beklenir. Çünkü kalp vücudun ihtiyacına göre kardiyak outputu ayarlar (17). SA düğüm en hızlı

spontan deşarj oluşturduğundan kalp atımlarının kaynağı normalde SA düğümüdür. Normal bir kalbin atım hızını sinüs düğümünden kaynaklanan ritmik elektriksel uyarılar belirler. Kalp atımı bu intrinsek otomatik aktivite yanı sıra sempatik ve parasempatik sinirler tarafından da denetlenir. Parasempatik vagal tonus kalp hızını azaltırken; sempatik uyarı artırır. Dolayısıyla kalp hızı; egzersiz, solunum, fiziksel veya mental stres, metabolik süreçlere yanıt olarak otonomik ve diğer fizyolojik mekanizmalar tarafından sürekli olarak dengeli bir şekilde düzenlenir (18, 20).

KHD, sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler (19) veya ortalama kalp hızı etrafındaki kalp hızı dalgalanmaları şeklinde tanımlanabilir (18). KHD, birbirini izleyen iki siklus süresi arasındaki değişikliğin ölçüsüdür (Şekil 1).

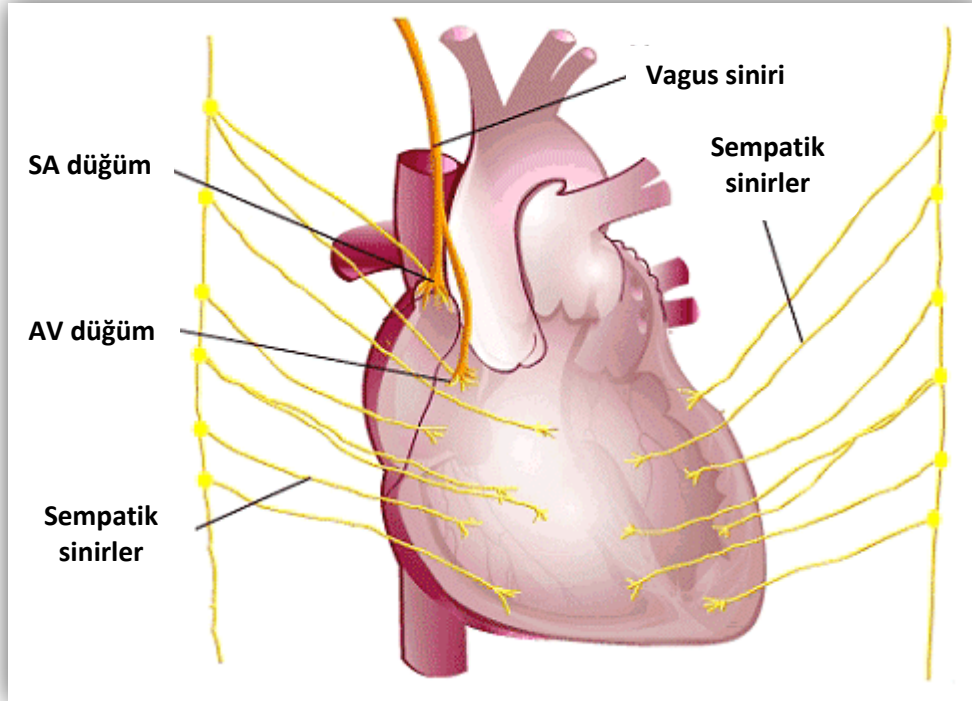


Şekil 1. EKG' de fizyolojik kalp hızı dalgalanmaları (ms)

Kalpte otomatisite, intrinsek olarak pacemaker dokulara bağlı olsa da kalp hızı ve ritim, otonom sinir sisteminin etkisi altındadır (Şekil 2). Kalp atımlarını yavaşlatan parasempatik etki, vagus siniri aracılığıyla Ach salgılanarak asetilkolinin pacemaker akımını baskılamasıyla oluşturulur. Vagal uyarının etkisi sinüs düğümünde Ach

esteraz miktarı yüksek olması nedeniyle kısa sürer. Epinefrin ve norepinefrin, beta-adrenerjik reseptörleri aktive ederek kalp hızı üzerindeki sempatik etkiyi oluşturur. Böylece c-AMP aracılığıyla membran proteinleri fosforile olur ve yavaş diyastolik depolarizasyonda hızlanma meydana gelir (21, 126).

İstirahat halinde parasempatik sistem egemendir ve kalp hızındaki değişiklikler büyük oranda vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etkiler norepinefrin salınımını



Şekil 2. Kalbin otonomik innervasyonu

azaltarak ve sempatik uyarıya verilecek cevabı zayıflatarak muhtemelen sempatik etkilere göre daha baskındırlar. Ayakta durma ve fizik aktivitede ise sempatik tonus artarken parasempatik tonus azalır (126, 127). Bununla beraber KHD' nin gece vagal değişkenleri; gündüz sempatik değişkenleri yükselir. Bu farklılık her iki sistemin sirkadiyen ritminin farklı olmasından kaynaklanır (18).

SA düğüm üzerine etki eden otonom aktivite karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşimler vazomotor ve solunum merkezleri ile periferik sinyal düzenleyiciler (arteriyel basınç değişiklikleri ve solunum hareketleri) tarafından ayarlanır (128). Kalp hızı üzerinde periferik sinyal düzenleyiciler bazı uzun ve kısa süreli ritmik değişikliklere neden olur. Bu ritmik değişikliklerin analizi sinüs nodu, sempatik ve vagal efferent (parasempatik) aktivite, santral ossilasyon ve hümoral faktörler hakkında bilgi sağlar (20, 126, 129).

Kalp hızı değişkenliği; egzersiz, fiziksel ve mental stres, emosyonel uyarı gibi birtakım etkenlerin göz ardı edilmesi durumunda, sinüs düğümü hızında otonom sistem tarafından kontrol edilen sürekli değişiklikleri gösterir. Sonuçta KHD, sinüs düğümü üzerinde otonom sinir sisteminin sempatik ve vagal bileşenlerinin etkisini yansıtan, kolay uygulanabilen, objektif, kantitatif, noninvazif bir yöntemdir (130).

Solunum parasempatik sisteme sürekli olarak uyarı gönderen ayrı bir antitedir. Dolayısıyla kalp hızını vagal uyarı üzerinden etkileyerek solunumsal sinüs aritmisi meydana gelir (20).

Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge ile kalbin otonom kontrolü sağlanmaktadır. Bu dengenin değişmesiyle birçok hastalıkta otonom kardiyak bozukluklar ortaya çıkar. Otonom dengesizlik terimi genelde vagal aktivitede azalmaya sempatik aktivitede artışa işaret eder. Böylece ölümcül ritim bozuklukları meydana gelebilir (131). KHD, miyokard enfarktüsü sonrası mortalite ve aritminin güçlü bir belirleyicisidir. Klinik olarak miyokard enfarktüsü sonrası dönemde KHD'nin prognostik değeri güçlüdür (127).

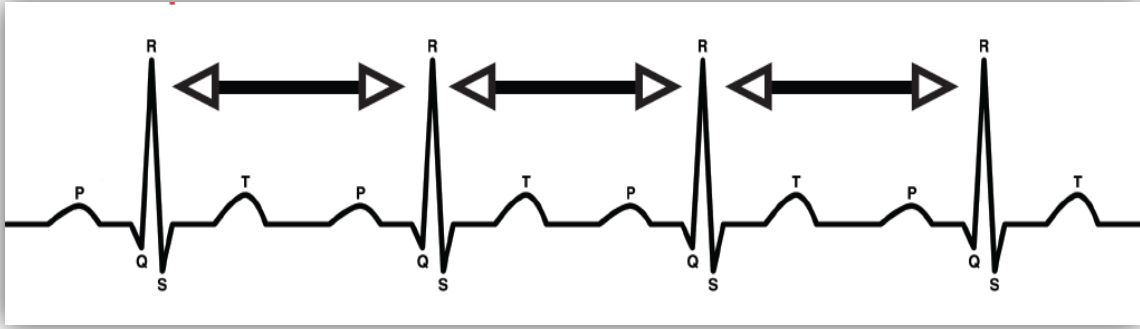
Vagal aktivitenin klinik göstergesi olarak tanımlanan KHD azaldığı durumlarda ani ölüm riski de artar (17, 132). Bunlar arasında malign ventriküler aritmi, KAH, kardiyomyopatiler, bazı kapak hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, inme, multipl skleroz, neonatal stres ve son dönem böbrek yetmezliği sayılabilir. SDNN <70 ms veya triangüler indeks ≤ 20 ünite ise KHD bozulmuş olarak değerlendirilir (127, 133).

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi fizyolojiktir (20). Kalp atımları arasındaki değişkenliğin artmış olması istenen bir durumdur (134). Kalp hızı değişkenliğinin yüksek olması kalbin farklı durumlara karşı dayanıklılığını yansıtır. Tersine azalmış KHD ise vagal tonusun azalması ve sempatik tonusun artışı demektir; bu da hemen her zaman kötü prognoza işaret etmektedir. Çünkü ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm riski yükselir (17). Dolayısıyla kalbimizin çeşitli etkenlere bağlı olarak hızının değişebilme kapasitesi bize kalp sağlığımız açısından çok önemli bilgiler sağlar.

2. 5. 2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü ve Bileşenleri

Temelde KHD ölçümü ardışık R dalgalarının arasındaki sürelerin analizine dayanır. Elektrokardiyogramda (EKG) p dalgası sinoatriyal depolarizasyonu daha iyi yansıtır fakat sürekli EKG kaydında R dalgalarını saptamak daha kolaydır (18). Bu nedenle KHD ölçümünde, normal sinüs nodu depolarizasyonundan kaynaklanan komşu QRS kompleksleri yani normal-normal (NN) olarak da ifade edilen, R-R intervalleri kullanılır (Şekil 3). Artefakt ve ektopik atımlar kardiyak ritmi yanlış yansıtacağı için değerlendirme dışında tutulurlar (17). EKG kaydında KHD analizi yapılabilmesi için

kaydedilen R dalgalarının %85' ten fazlası normal R dalgası olmalıdır (129).



Şekil 3. R-R aralıklarının belirlenmesiyle kalp hızı değişkenliğinin hesaplanması

Otonom tonusu yansıtan KHD, genellikle 24 saat Holter kayıtları alınarak veya özellikle dinamik EKG şeklinde 0.5-5 ve 30 dakikalık EKG kaydıyla belirlenebilir. Kısa dönem kayıtlar, genellikle vagal aktiviteyi daha iyi yansıtmakla birlikte kalp hızındaki uzun dönem değişimleri ve diurnal etkileri saptamayabilir (135). Sürekli EKG kaydında, KHD ölçümünde iki temel yöntem kullanılır. Bunlar zaman alanlı (time domain) ve frekans alanlı (frequency domain) yöntemlerdir.

Birçok çalışma, hafif egzersiz, geçici koroner arter tıkanması, kısa etkili vazodilatatörler gibi geçici durumların son bulmasıyla kısa süreli kayıtlardan elde edilmiş KHD parametrelerinin hızla bazal değerlerine döndüklerini göstermiştir. Dolayısıyla KHD ölçümlerinin sabitliği ve tekrarlanabilirliği söz konusudur (127).

Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Yöntemleri:

- 1) Zaman alanlı metodlar
 - a) İstatistiksel
 - b) Geometrik

2) Frekans alanlı metodlar

- a) Kısa süreli kayıtlar
- b) Uzun süreli kayıtlar

1) Zaman Alanlı (Time domain = nonspektral) Ölçümler

Bu yöntem süreklilik gösteren bir EKG kaydında, SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervallerin (NN intervali) analizi esasına dayanır. Anlık kalp hızı veya birbirini izleyen normal QRS kompleksleri arasındaki mesafe belirlenebilir. Zaman alanlı yöntemlerin analizi nispeten daha kolaydır ve kısa dönemli kayıtların analizi için idealdir. Zaman alanlı yöntemler, istatistiksel veya geometrik olabilir (86). İstatistiksel ölçümlerde ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır (136).

SDNN: Kayıt boyunca oluşan tüm NN intervallerinin standart sapmasıdır. SDNN kalp hızı değişkenliğinin KHD' nin genel bir göstergesidir (130). Uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri, kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde ise yüksek frekanslı değişiklikleri yansıtır. Kayıt süresine bağlı olarak SDNN değerleri etkilenir. Buna göre SDNN, kayıt süresi azaldıkça azalırken, kayıt süresi arttıkça da artış gösterir. Dolayısıyla farklı uzunluktaki EKG kayıtlarında SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için uzun ya da kısa süreli standart kayıtlar almak gerekir. Diğer KHD ölçümlerinde de kayıtların süreleri standardize edilmelidir. SDNN, EKG kaydının başından sonuna kadar olan kalp hızı değişkenliğini yansıtır (136).

SDNN, otonomik fonksiyonun parasempatik bileşenini yansıtmaktadır. SDNN' deki azalmanın, sinüs nodunun azalmış vagal aktivitesini ve artmış sempatik aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir (86).

SDANN: Tüm kayıt boyunca bütün 5 dakikalık segmentlerdeki NN intervallerinin ortalamasının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler. Fiziksel aktivite, pozisyon değişiklikleri ve sirkadiyen ritim gibi düşük frekanslı durumlara karşı duyarlı bir parametredir (130, 136).

RMSSD: Ardışık NN intervalleri arasındaki farkın karesinin toplamının ortalamasının kareköküdür. Parasempatik etkinliğin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (17).

pNN50: 50 milisaniyeden büyük olan ardışık RR aralıkları arasındaki farkın yüzdesidir (130).

SDNN ve SDANN, solunum gibi kısa süreli ve sirkadiyen değişimler gibi uzun süreli faktörlerden etkilenir. RMSSD ve pNN50 interval farklılıklarını temel alan en yaygın parametrelerdir. Bununla birlikte kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösteren RMSSD ve pNN50 parametreleri hemen daima vagal sistemi yansıtarak otonom tonus değişikliklerini gösterirler. Bu ölçümler çok kısa süreli KHD' de daha güvenlidir ve gece gündüz varyasyonlarından etkilenmez. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar. RMSSD, pNN50' ye göre daha stabildir ve klinikte daha sık tercih edilmelidir (129, 130, 136).

KHD parametreleri hakkında ortak bir görüş sağlanması amacıyla 1996 yılında ESC-NASPE (European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology) tarafından bir kılavuz yayınlandı (18, 129). Buna göre:

1. Ölçüm süresi LF bandının dalga boyunun en az 10 katı olmalıdır. Bunun için de en az 5 dakikalık kayıt şartı getirildi.
2. Fizyolojik olarak stabil şartlarda 5 dakikalık kısa kayıtlarda frekans alanlı ölçümler, 24 saatlik uzun kayıtlarda da zaman alanlı ölçümler tercih edilmelidir.
3. Genel KHD' ni yansıtan SDNN ve triangüler indeks; uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD rutin kullanım için önerildi.

Farklı amaçlar için farklı metodlar kullanılırken kılavuzda belirtilen 4 parametrenin birbirine üstünlükleri yoktur. Zaman alanlı ölçüm parametreleri birbiriyle korelasyon gösterir (127).

Geometrik metodlar arasında triangüler indeks, diferansiyel indeks, logaritmik indeks gibi farklı değişkenler yer alır. Triangüler indeks en sık kullanılan geometrik parametredir fakat diğer etkenlerden daha çok etkilenir (127). Bunlar NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesiyle yapılan analizlerdir. Doğru değerlendirme için en az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik kayıt alınması ve yeterli sayıda NN intervali bulunması gerekir. Geometrik metodlar teknik zorluklar nedeniyle pratikte pek kullanılmaz. Genel olarak zaman alanlı ölçümlerde doğru sonuca ulaşabilmek için standart koşulların sağlanması ve 24 saatlik EKG kayıtların yapılması gerekmektedir. Fakat bu durum uygulama süresinin uzamasına ve hasta uyumunun zorlaşmasına neden olmaktadır (17, 129, 136).

Tablo 13. Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan zaman alanlı değişkenleri

Değişken	Birim	Tanım
SDNN	ms	Normal NN intervallerinin standart sapması
SDANN	ms	Bütün 5 dakikalık segmentlerdeki NN intervallerinin ortalamasının standart sapması
SDNN İndeks	ms	Bütün 5 dakikalık segmentlerdeki NN intervallerinin standart sapmasının ortalaması
RMSSD	ms	Ardışık NN intervalleri arasındaki farkın karesinin toplamının ortalamasının karekökü
pNN50	%	50 ms' den büyük olan ardışık RR aralıkları arasındaki farkın yüzdesi

2) Frekans Alanlı (Frekans domain = spektral) Ölçümler

Frekans alanlı ölçümler (güç spektral yoğunluk=PSD), farklı frekans ve amplitüdlerdeki kalp hızı sinyalinin periyodik dalgalanmalarını ifade eder. Bu dalgalanmalarla tüm kalp hızı değişme miktarı hakkında bilgi edinilir. Dolayısıyla güç spektral yoğunluk analiziyle frekansa göre gücün dağılımı yorumlanabilir. PSD hesaplamada nonparametrik ve parametrik olmak üzere iki yöntem kullanılır. 'Fast Fourier Transform' (FFT) bu yöntemlerden en kolay olarak uygulanabilenlerdendir (20, 86, 130, 137).

Kısa süreli (2-5 dakikalık) (137) ya da uzun süreli (24 saatlik) (138) kayıtların spektral yöntemlerle incelenerek üç temel spektral bileşen hesaplanır. Bu bileşenler, çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olarak tanımlanmaktadır. Bu metod kullanılarak sinüs nodu üzerindeki nöral mekanizmaların etkileri anlaşılabilir (28). Güçlerin dağılımı, LF ve HF' nin santral frekansı sabit değildir ve bunlar kalp atımının otonomik kontrolü değiştikçe farklı dağılım gösterirler (86) (Tablo 14).

Tablo 14. Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan frekans alanlı değişkenleri

Değişken	Birim	Tanım	Frekans aralığı
Toplam Güç	ms^2	Tüm NN intervallerinin varyansı	<0.4 Hz
VLF	ms^2	Çok düşük frekans	<0.003-0.04 Hz
LF	ms^2	Düşük frekans	0.04-0.15 Hz
HF	ms^2	Yüksek frekans	0.15-0.4 Hz
LF/HF		LF/HF oranı	

Çok düşük frekans (VLF); 0.003-0.04 Hz arasındaki enerjidir. Bu bileşenin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemektedir. Bu nedenle VLF’deki değişikliklerin yorumlanması güçtür. VLF bileşenin fiziksel aktivitede önemli bir belirleyici olduğu düşünülmektedir ve sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak ifade edilir. Bununla birlikte VLF, uzun süreli kontrol mekanizmaları (hümorale faktörler, ısı, diğer yavaş bileşenler) ile ilişkili olabilir (86, 139, 140).

Düşük frekans (LF); 0.04-0.15Hz arasında izlenir. LF’ nin kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerindeki rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar LF’ yi sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul ederken (141-144), bazıları da hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi birlikte yansıttığını düşünmektedir (86, 145). Bazı durumlarda sempatik eksitasyonla HF bileşeni ile birlikte LF bileşeninde de azalma gözlenmesi bu tartışmaya neden olmaktadır. Fakat sempatik aktivasyon sonucu gelişen taşikardiye, genellikle toplam güçte bir azalmanın olduğu, tersi bir durumun ise vagal aktivasyon sırasında gözlemlendiği unutulmamalıdır. Ayrıca toplam güçteki bir değişiklik LF ve HF bileşeninde aynı yönde bir değişikliğe neden olmaktadır (86).

Yüksek frekans (HF); 0.16-0.40 Hz arasında izlenir. Deneysel ve klinik çalışmalarda bu bileşenin, parasempatik aktiviteye bağlı kalp hızı değişikliğinin temel belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (86, 141, 146).

Frekans alanlı ölçümlerdeki göreceli değişiklikleri değerlendirmek için, normalize HF (HFnu) ve normalize LF (LFnu) hesaplanabilir. LF ve HF normalizasyonu toplam güçten VLF bileşeni çıkarılarak yapılır. Bu hem artefaktlara bağlı gürültünün etkilerini azaltmak hem de LF ve HF bileşenleri üzerinde toplam güç değişikliklerinin etkilerini en aza indirmek için kullanılır. Normalize parametreler, aynı kişide farklı girişimlerin etkilerini değerlendirmede veya toplam güçleri arasında büyük farklılıklar olan bireyleri karşılaştırmada yararlıdır (130).

Bu ana bileşenler dışında ele alınması gereken bir başka parametre LF ile HF arasındaki etkileşimi gösteren LF/HF oranıdır. Bu oran sempatovagal dengeyi yansıtır ve bu dengenin bir ölçüsü olarak kullanılabilir. LF/HF oranındaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiği vurgulanmıştır. Dinlenme durumundaki normal bir erişkinde bu oran genel olarak 1 - 2 arasındadır (129). Örneğin KAH' da LF ve LF/HF artarken; HF, SDNN, RMSSD, pNN50 azalır (136).

Tablo 15. Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan bileşenlerinin normal değerleri (18).

İndeks	Normal değeri (Ort ± SS)
Zaman alanlı ölçümler (24 saatlik kayıtlarda)	
SDNN (ms)	141±39
SDANN (ms)	127±35
RMSSD (ms)	27±12

Frekans alanlı ölçümler (5 dakikalık kayıtlarda)	
Toplam Güç (ms ²)	3466±1018
LF (ms ²)	1170±416
HF (ms ²)	975±203
LF/HF	1.5-2

2. 5. 3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Sigara ve Alkol Kullanımıyla İlişkisi

Sigara kullanırken birtakım otonomik değişiklikler olduğu bilinmektedir (147). Çeşitli çalışmalarda sigaranın KHD' ni azalttığı net bir şekilde tespit edilmiştir (28). Sağlıklı bireylerde sigaranın akut maruziyeti sonrası yapılan analizlere göre; dakikalar içinde vagal aktivitede azalma, sempatik aktivitede ve KHD parametrelerinde artış olduğu gösterilmiştir (148, 149). Buna ilaveten akut pasif sigara maruziyetinde de aynı durum görülmüştür (150). Sigara içen gebelerde de fetal KHD' nin azaldığı gösterilmiştir (151). Kronik sigara kullanan ve hiç sigara kullanmayan popülasyonlar karşılaştırılmış ve sigara kullanmayan popülasyonda KHD' nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (152).

Çağırıcı ve arkadaşlarının (153) çalışmasında günde yirmi adetten fazla sigara içmenin otonom sistem üzerinde negatif etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu bağımlılarda LF ve LF/HF oranı anlamlı derecede yüksek ve SDNN, RMSSD ile HF değerleri ise daha düşük bulunmuştur.

Bununla birlikte sigarayı bırakmanın bir süre sonra KHD' nde artışa neden olduğu gösterilmiştir (154). Sadece üç gün boyunca elektronik sigara kullanarak duman maruziyeti azaltılan erişkinlerde KHD' nin arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre,

sigara dumanı maruziyeti azalınca otonom sinir sistemi hızlı bir biçimde fizyolojik bir denge içerisine girmektedir (155).

Alkol kullanma alışkanlığı KHD' ni olumsuz etkileyerek otonomik instabiliteye neden olur (156). KHD azalması, kardiyak olaylar ve alkol bağımlılığıyla ilgili bir mekanizma olabilir. Quintana ve arkadaşlarının (157) yaptığı oldukça yeni bir çalışmada alkol bağımlılığının düşük KHD ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bates ve arkadaşlarının (158) yaptığı başka bir çalışmada alkol tüketimiyle birlikte tüm KHD parametrelerinde azalma izlenmiştir. Alkolü bırakmış bağımlılarda ise HF' nin potansiyel nüks riski endeksi olarak klinikte kullanılabileceği öne sürülmüştür (159). Bir haftadan daha fazla alkol içenlerin SDNN, RMSSD ve HF değerleri, bir haftadan daha az içenlere göre daha düşük bulunmuştur (156).

3. MATERİYAL ve METOD

3. 1. Deney ve Kontrol Grupları

Bu çalışma Aralık 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği'ne bağlı Ankara Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM)' de yapıldı. Çalışma protokolü, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul' u tarafından uygun bulundu.

AMATEM sigara ve alkol polikliniklerine gönüllü olarak başvuran 20-40 yaş arası toplam 42 erkek gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya muhtemel cinsiyet etkilerini ekarte etmek için bayan denekler alınmadı. Tüm sigara ve alkol kullanıcıları bireysel değerlendirme öncesi bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Kontrol grubu için Fatih Üniversitesi Hastanesi'nden aynı yaş aralığında, daha önce hiç sigara ve alkol kullanmamış 34 gönüllü erkek personel seçildi.

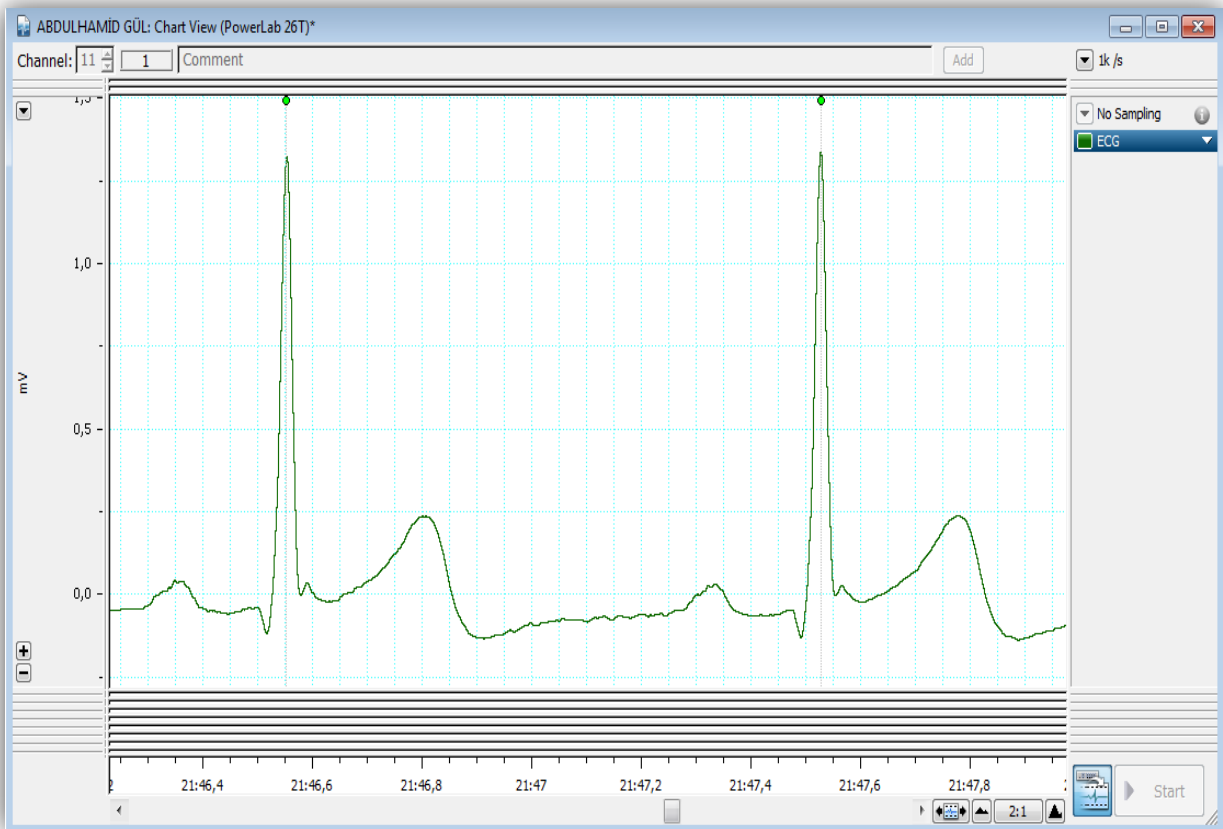
Gönüllü seçiminde öncelikle AMATEM' e ilk kez başvuruda bulunan ve medikal tedaviye başlanmamış bağımlılar dikkate alındı. Bu hastalardan diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite (VKİ $>30\text{kg/m}^2$), herhangi bir kalp hastalığı, otonom sinir sistemi hastalığı, otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı, hipotiroidi ve hipertiroidi öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Gönüllü başvuran hastalarda DSM-IV-TR kriterlerine göre madde bağımlılığı tanısı konuldu. Vakaların bağımlılık derecesi, FNBT ve CAGE testleriyle değerlendirildi.

3. 2. EKG Kaydı

Bütün madde bağımlılarından ve kontrol grubundan KHD' ni ölçmek ve otonom sinir sistemindeki değişiklikleri saptamak amacıyla EKG kaydı yapıldı. Tüm

katılımcılar, sessiz ve dış uyaranlara kapalı izole bir odada kayıt öncesi otonomik parametrelerin stabilizasyonu için supin pozisyonda yatırılarak 10 dakika dinlendirildi. Daha sonra toplam 30 dakikalık sürekli EKG kayıtları alındı. EKG kaydı için R dalga amplitüdünü daha yüksek olması nedeniyle sadece DII derivasyonu kullanıldı (Şekil 4). Gün içi otonom labiliteyi önleyebilmek amacıyla ölçümlerin saat 10.00-14.00 arasında yapılması tercih edildi.

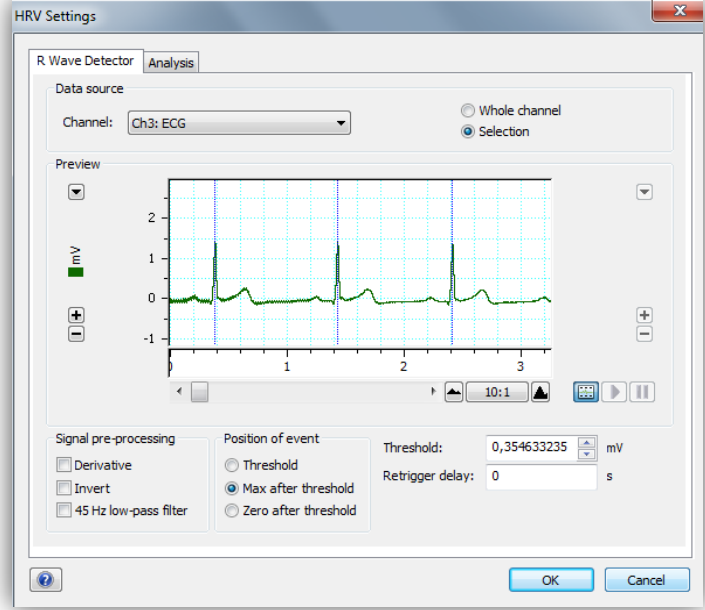


Şekil 4. EKG kaydı örneği

3. 3. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

EKG kaydı için halen Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda biyosinyallerin multimodal izlenmesi amacıyla kullanılan PowerLab 26T (ADInstruments, Avustralya) ölçüm cihazı kullanıldı. Dijital sinyaller daha sonra bir dizüstü bilgisayara

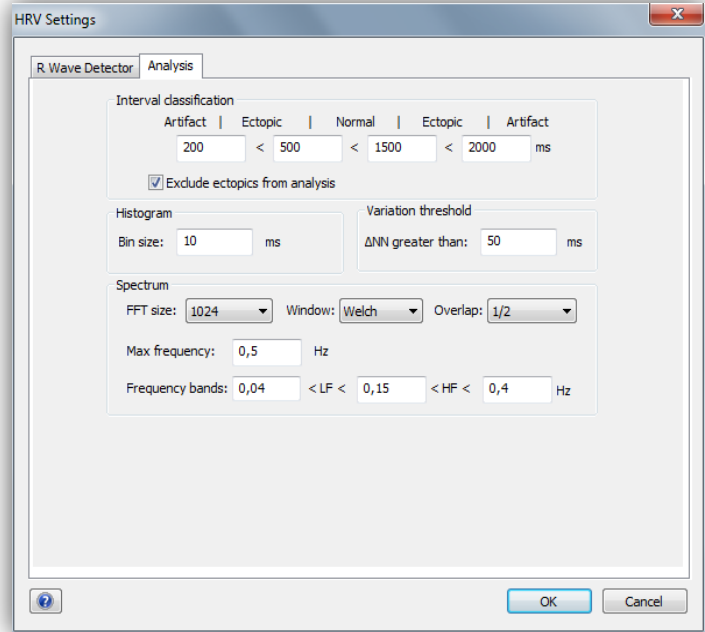
aktarıldı ve LabChart® yazılımı (MLS310/7 - HRV Module) kullanılarak analiz edildi. Tüm kayıtlarında R dalgaları işaretlendi (Şekil 5). Kayıtlardan yazılım tabanlı filtrelerle ektopik atımlar ve hareket artefaktları temizlenerek ardışık tüm RR intervalleri elde edildi (Şekil 5).



Şekil 5. R dalgalarının işaretlenmesi

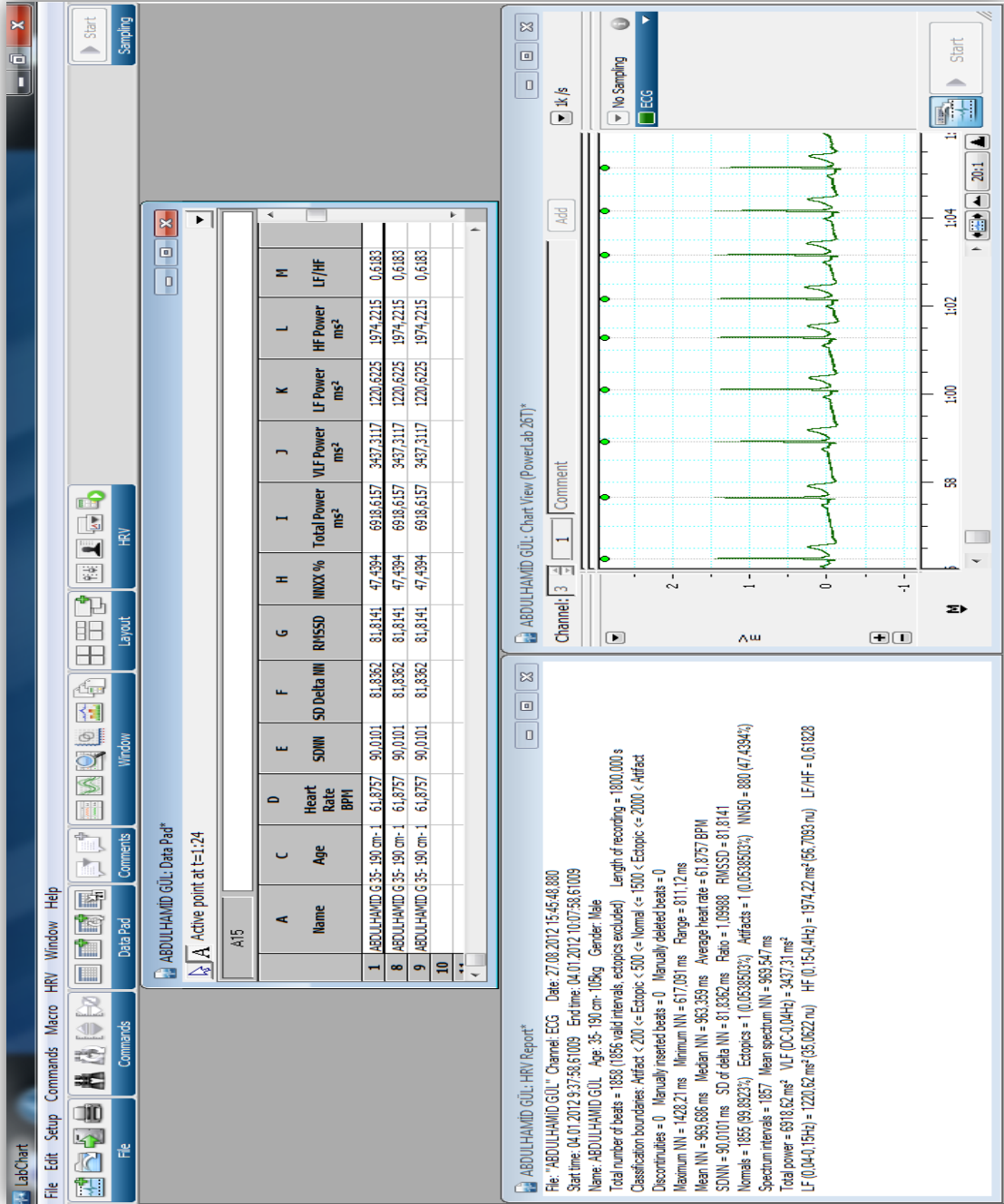
Normal sinüs vurusu %85'in altında olan kayıtlar değerlendirilmedi.

KHD ölçüm parametreleri ESC-NASPE tarafından 1996'da yayınlanan rapora göre tanımlanarak yorumlandı. Kayıtlarda zaman alanlı ölçüm analizi için artefakt - ektopik atım - normal atım aralıkları (ms); frekans alanlı ölçüm analizi için frekans bantları ($0.003 < VLF < 0.04 \text{ Hz} < LF < 0.15 \text{ Hz} < HF < 0.4 \text{ Hz}$) işaretlendi (Şekil 6). Zaman alanlı ve frekans alanlı ölçüm birimleri değerlendirildi. Bütün olgularda ortalama kalp hızları ile birlikte zaman alanlı



Şekil 6. Zaman ve frekans alanlı ölçüm analizi için değer aralıklarının belirlenmesi

metodlardan SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50; frekans alanlı metodlardan, toplam güç, VLF, LF, HF ve LF/HF değerleri hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7. Bir olguda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin hesaplanması

3. 4. İstatistiksel Analiz

Analizlerin hazırlanmasında SPSS 16.0 paket istatistik programı (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler, ortalama değer \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak verildi. Verilerin dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Nonparametrik verilerin analizinde Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi; parametrik verilerin analizinde one-way ANOVA testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4. 1. Demografik Özellikler

Çalışma 22 sigara kullanıcısı, 20 sigara ve alkol kullanıcısı (sigara + alkol); 34 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 76 erkek olgu üzerinden değerlendirildi. Sigara grubunun ortalama yaşı 30.41 ± 4.99 , sigara + alkol grubunun ortalama yaşı 30.65 ± 4.89 , kontrol grubu ortalama yaşı ise 27.88 ± 6.64 olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.146$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları kontrol grubuyla sigara grubu arasında anlamlı derecede farklıydı ($p=0.026$). Tukey testine göre sigara grubunun VKİ, sigara + alkol ve kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0.049$; $p=0.044$).

Tablo16. Grupların yaş ve VKİ özellikleri (Ort \pm SS)

	Sigara	Sigara + Alkol	Kontrol
Yaş (yıl)	30.41 ± 4.99	30.65 ± 4.89	27.88 ± 6.64
VKİ (kg/m²)	$27.03 \pm 2.69^{a,b}$	24.63 ± 3.25^b	24.95 ± 3.38^a

a: $p < 0.05$; sigara grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılması

b: $p < 0.05$; sigara grubunun sigara + alkol grubuyla karşılaştırılması

Sigara kullanan grupta Fagerström Bağımlılık İndeksi ortalama 8.07 ± 1.13 olarak tespit edildi. Bu grubun FNBT' ye göre sigara bağımlılık şiddeti çok yüksekti. Sigara + alkol kullanan grupta Fagerström Bağımlılık İndeksi 5.15 ± 1.50 iken CAGE indeksi 3.65 ± 0.67 olarak bulundu. Sigara + alkol grubunun sigara bağımlılık şiddeti orta derecede iken; alkol bağımlılığının klinik olarak anlamlı düzeyde olduğu anlaşıldı.

4. 2. Kalp Hızı Değişkenliği İncelemeleri

Çalışmaya dâhil edilen olguların elektrokardiyografik incelemelerinde tamamının sinüs ritminde oldukları tespit edildi. Tüm gruplarda ortalama kalp hızı, SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, toplam güç, VLF, LF, HF ve LF/HF değerleri Tablo 17’ de sunulmuştur.

Tablo 17. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin ortalama değerlerine göre grupların karşılaştırılması (Ort ± SS)

	Sigara (n=22)	Sigara + Alkol (n=20)	Kontrol (n=34)	F	p*
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk)	71.79 ± 8.03	77.04 ± 13.45 ^a	67.87 ± 8.45 ^a	5.42	0.015
SDNN (ms)	50.81 ± 21.20 ^b	44.16 ± 16.28 ^a	65.14 ± 22.32 ^{a,b}	7.33	0.001
SDANN (ms)	32.81 ± 20.48 ^b	32.07 ± 19.90 ^a	47.36 ± 25.77 ^{a,b}	3.98	0.013
RMSSD (ms)	32.80 ± 20.47 ^b	32.06 ± 19.90 ^a	47.34 ± 25.75 ^{a,b}	3.98	0.013
pNN50 (%)	12.79 ± 16.53 ^b	12.03 ± 16.53 ^a	21.55 ± 17.46 ^{a,b}	2.93	0.014
Toplam Güç (ms²)	2747.29 ± 2637.13 ^b	2122.91 ± 1640.39 ^a	4155.33 ± 3032.82 ^{a,b}	4.28	0.005
VLF (ms²)	1244.65 ± 1326.54 ^b	891.48 ± 689.46 ^a	1772.49 ± 1224.84 ^{a,b}	3.97	0.004
LF (ms²)	857.99 ± 621.40	630.39 ± 563.74 ^a	1224.00 ± 906.37 ^a	4.22	0.006
HF (ms²)	567.96 ± 755.55 ^b	484.09 ± 509.12 ^a	1025.45 ± 1286.42 ^{a,b}	2.41	0.014
LF/HF	2.57 ± 1.59	2.09 ± 1.60	1.91 ± 1.21	1.45	0.247

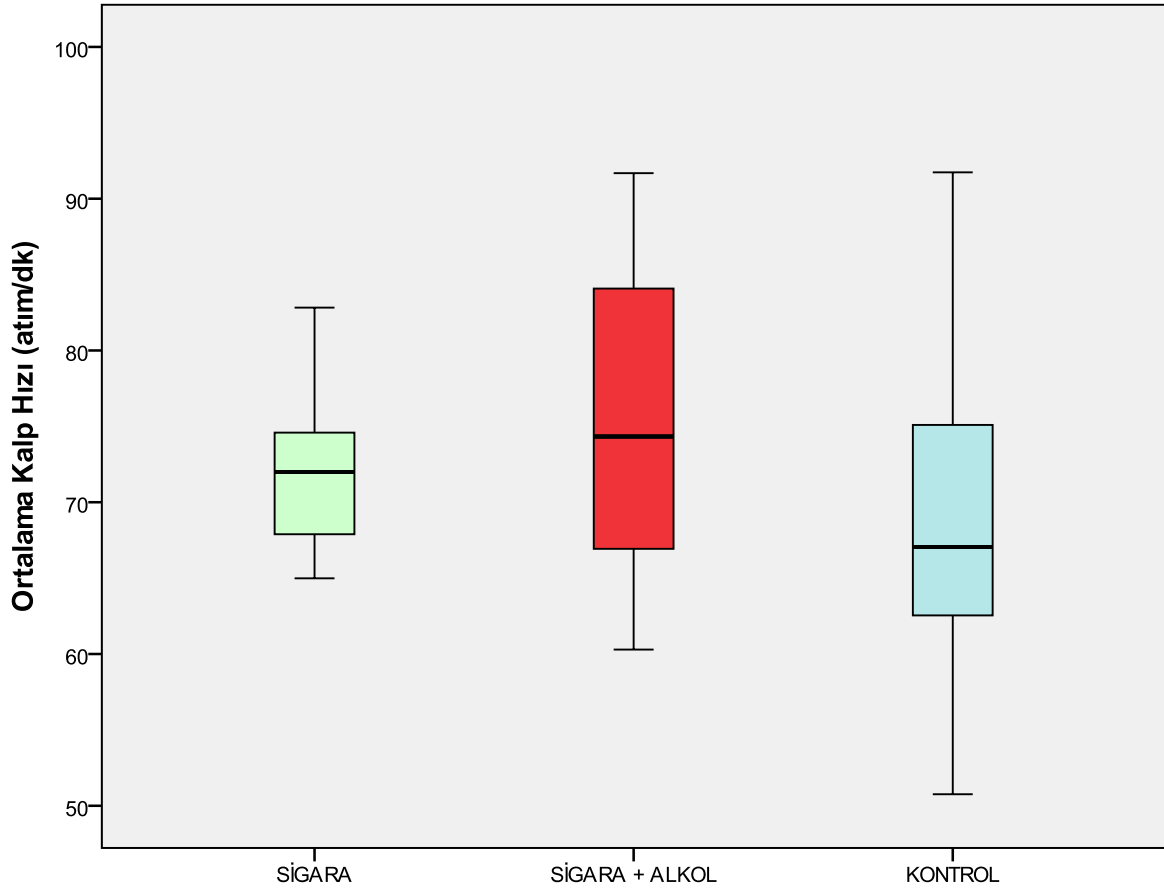
* Kruskal Wallis Testine göre p değerleri

a: p < 0.05; kontrol grubunun sigara + alkol grubuyla karşılaştırılması

b: p < 0.05; kontrol grubunun sigara grubuyla karşılaştırılması

Ortalama Kalp Hızı (atım/dk)

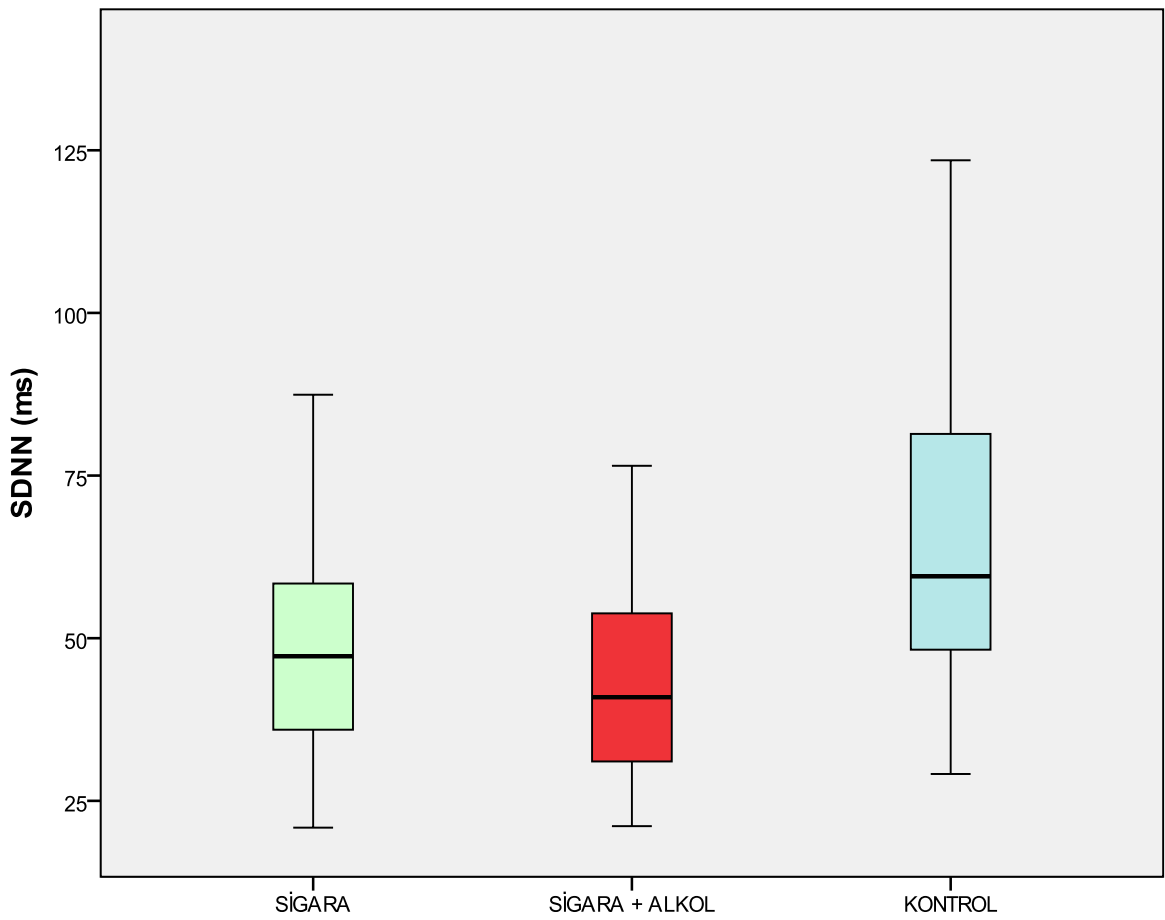
Madde bağımlılığı ile ortalama kalp hızı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0.015$). Sigara ve alkol kullananlarda ortalama kalp hızı, kontrol grubuna göre daha yüksektir ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.008$). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile kontrol grubu arasında ve sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.050$, $p=0.326$).



Grafik 1. Gruplar arasında ortalama kalp hızı ilişkisi

SDNN (ms)

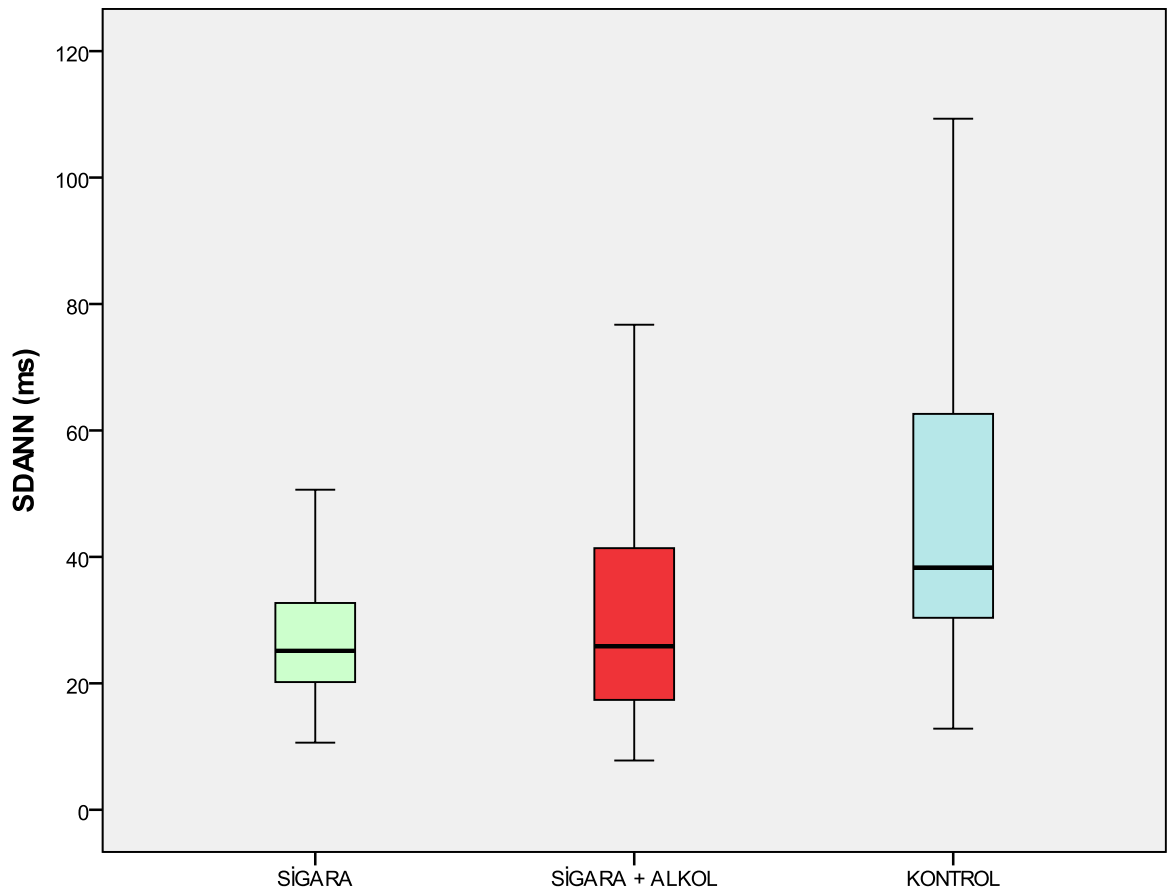
Madde bağımlılığı ile SDNN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0.001$). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda SDNN, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.013$, $p<0.001$). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.257$).



Grafik 2. Gruplar arasında SDNN ilişkisi

SDANN (ms)

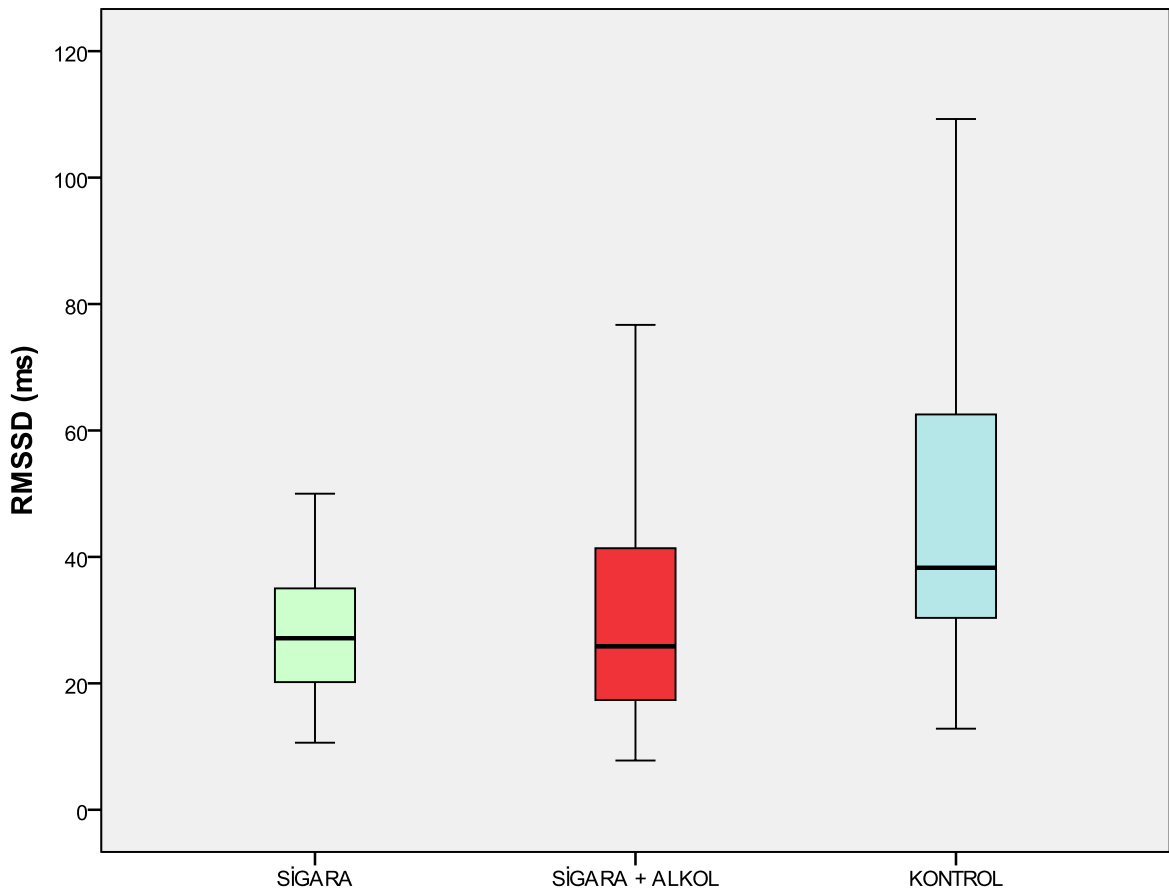
Madde bağımlılığı ile SDANN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0.013$). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda SDANN, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.010$, $p=0.023$). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.940$).



Grafik 3. Gruplar arasında SDANN ilişkisi

RMSSD (ms)

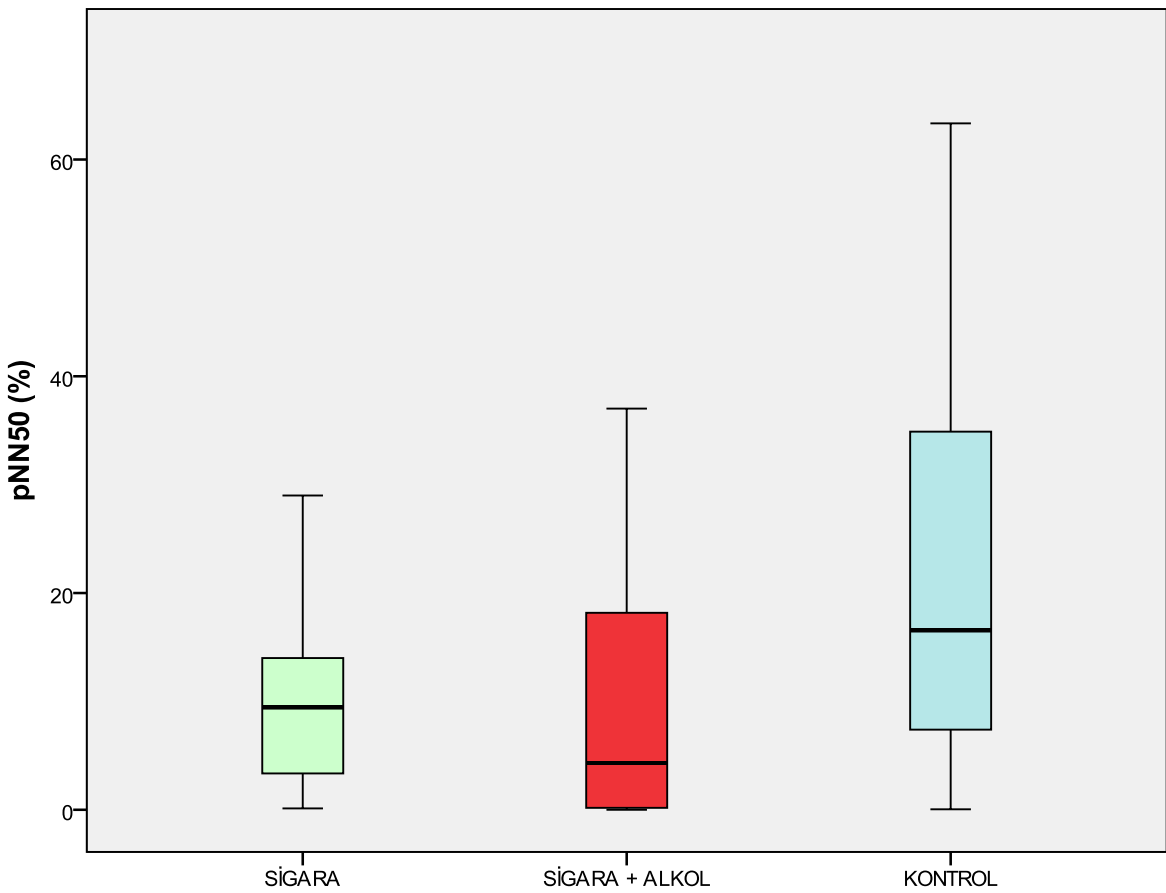
Madde bağımlılığı ile RMSSD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0.013$). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda RMSSD, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.010$, $p=0.023$). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.940$).



Grafik 4. Gruplar arasında RMSSD ilişkisi

pNN50 (%)

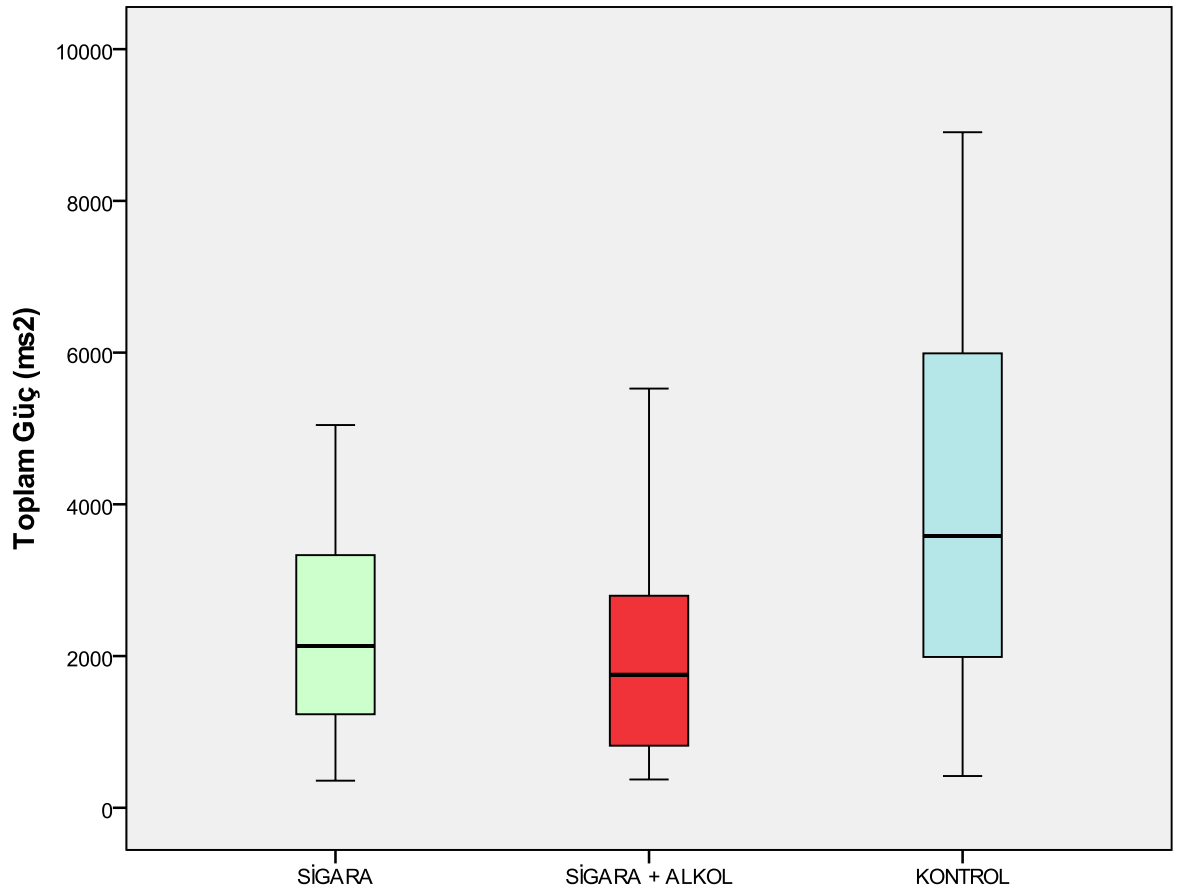
Madde bağımlılığı ile pNN50 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0.014$). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda pNN50, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.016$, $p=0.016$). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.782$).



Grafik 5. Gruplar arasında pNN50 ilişkisi

Toplam Güç (ms²)

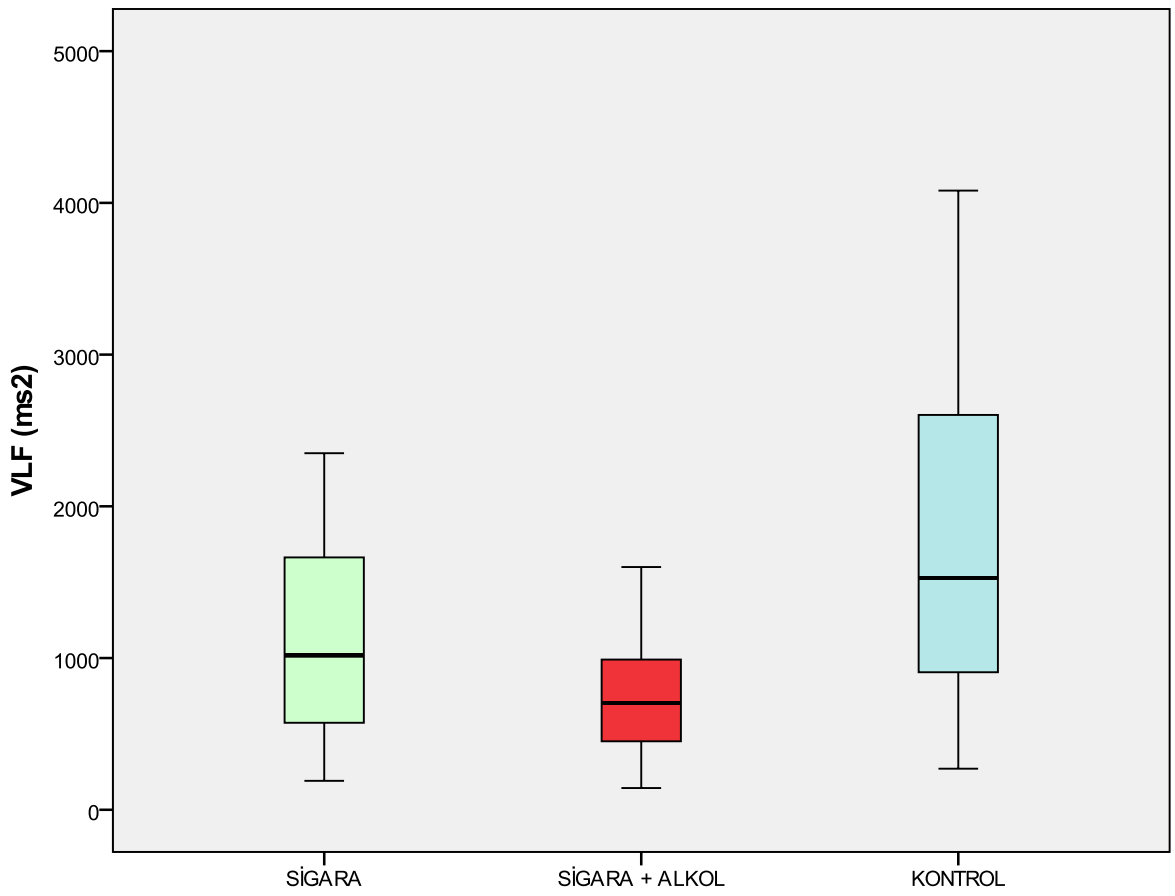
Madde bağımlılığı ile toplam güç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p=0.005). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda toplam güç, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.020, p=0.003). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.529).



Grafik 6. Gruplar arasında toplam güç ilişkisi

VLF (ms²)

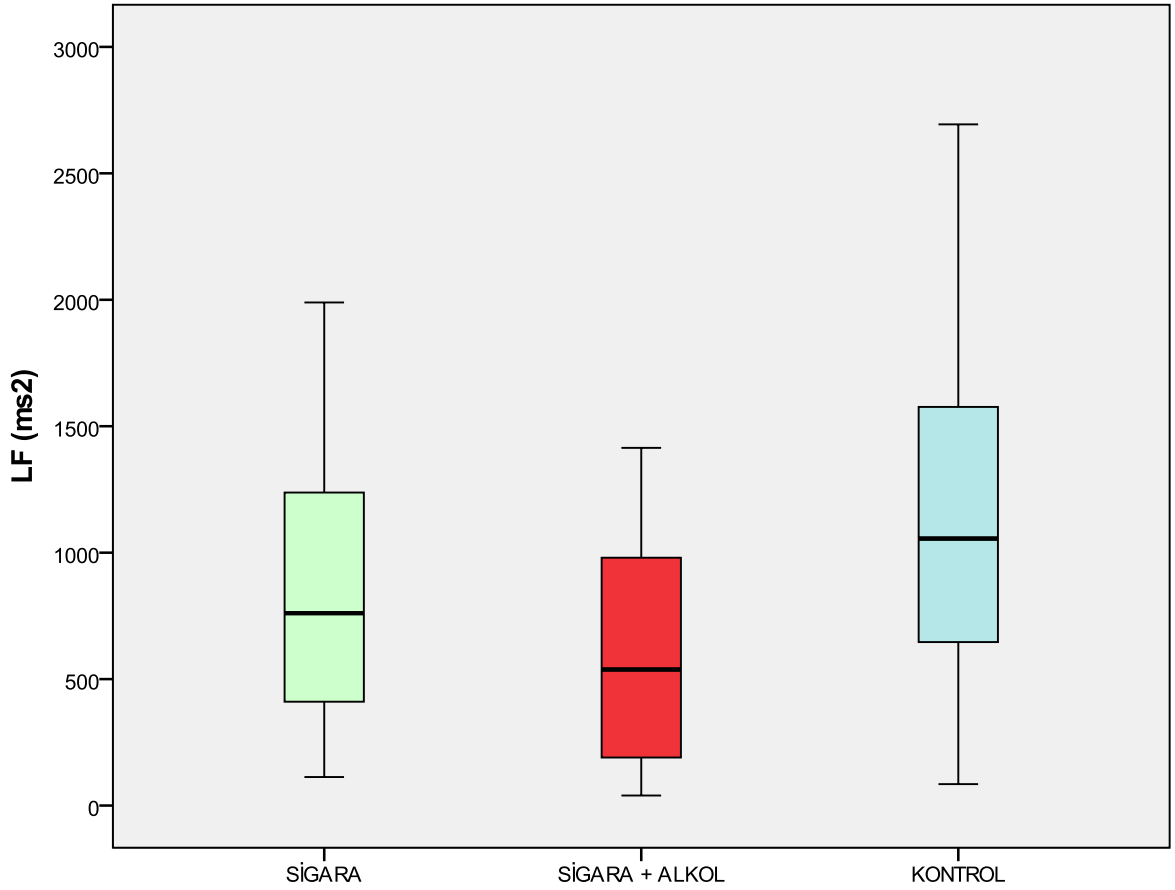
Madde bağımlılığı ile VLF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p=0.004). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda VLF, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.029, p=0.002). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.237).



Grafik 7. Gruplar arasında VLF ilişkisi

LF (ms²)

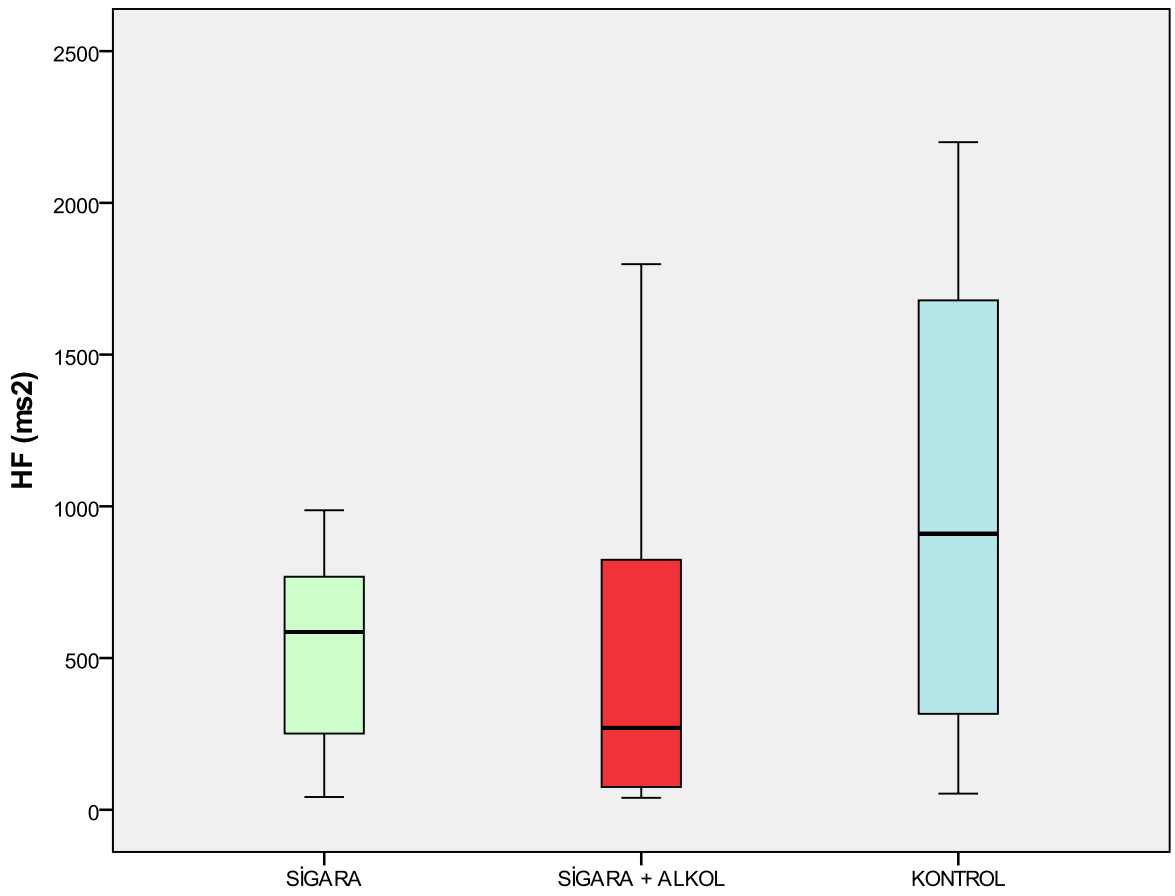
Madde bağımlılığı ile LF arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0.006). Sigara ve alkol kullananlarda LF, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile kontrol grubu arasında ve sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.070, p=0.199).



Grafik 8. Gruplar arasında LF ilişkisi

HF (ms²)

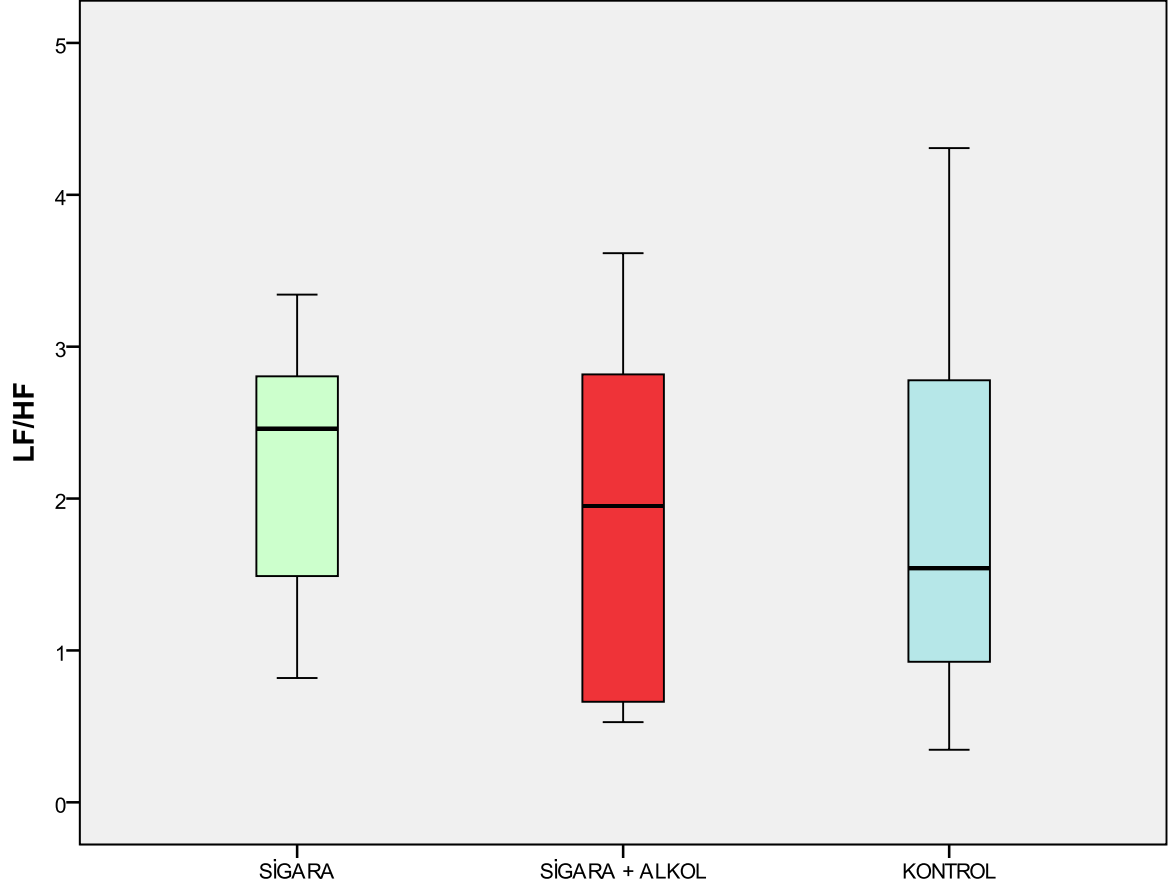
Madde bağımlılığı ile HF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p=0.014). İkili karşılaştırmalarda sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlarda HF, kontrol grubuna göre daha düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.009, p=0.025). Sigara kullananlar ile sigara ve alkol kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.821).



Grafik 9. Gruplar arasında HF ilişkisi

LF/HF

Madde bağımlılığı ile LF/HF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0.247$).



Grafik 10. Gruplar arasında LF/HF ilişkisi

5. TARTIŞMA

Ani ölüm, KAH, inme gibi kardiyovasküler hastalıkların engellenebilir en önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımınıdır (160). Kullanımının bırakılmasıyla sigaranın sebep olduğu bu riskin hızla azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (28, 161). Sigaranın otonom sinir sistemi üzerindeki fizyopatolojik etkisiyle ani ölüme neden olduğu bilinmektedir (162).

KHD ölçümü EKG kaydı üzerinde ardışık R dalgalarının ilişkisine dayanan kardiyak otonom aktivite hakkında önemli bilgiler sağlayan bir analizdir. Kalp hızı değişkenliğinin yüksek olması kalbin anormal değişikliklere karşı dayanıklılığını yansıtır. Tersine azalmış KHD ise vagal tonusun azalması ve sempatik tonusun artışı demektir; bu da hemen her zaman kötü prognoza işaret etmektedir. Çünkü azalan KHD, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm riskinde artış anlamına gelir. KHD' nin azalması sağlıklı erişkinlerde mortalitede artışa neden olduğu; ani ölüm için de bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (17, 163).

Sigara kullanımının ortalama kalp hızını artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (164). Bizim çalışmamızda da, kontrol grubuna göre sigara kullananların ortalama kalp hızı yüksekken, sigara ve alkol kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu durum ortalama kalp hızının sigara kullanımıyla arttığını, sigaraya ilaveten alkol kullanımının ortalama kalp hızını daha da artırdığını göstermektedir ve kalp hızındaki bazal seviyenin yükselmesi kardiyak mortalite açısından önemlidir.

Sigara kullanımının KHD üzerine etkileri hakkında yapılan çalışmalarda, sigara kullanımının kalp hızını artırdığı ve KHD' ni azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte

zaman ve frekans alanlı parametrelerin düzeyleri arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır (28).

SDNN otonomik fonksiyonun parasempatik bileşenini yansıtmaktadır. SDNN' deki azalmanın, sinüs nodunun azalmış vagal aktivitesini ve artmış sempatik aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir (136). Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla sigara kullananlarda ortalama SDNN ve SDANN değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken; sigara ve alkol kullanıcılarında daha düşük olduğu görülmektedir. Buna göre sigaranın kalbin sempatik aktivitesinde artışa neden olduğu bunu alkolün daha da uç noktaya taşıdığı gözlenmektedir. Bu da mortalite ve ani ölüm riskinde artış anlamına gelmektedir.

Kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösteren RMSSD ve pNN50 parametreleri hemen daima vagal aktiviteyi yansıtarak otonom tonus değişikliklerini gösterirler. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar. RMSSD, pNN50' ye göre daha stabildir ve klinikte daha sık kullanılırlar (129, 130). Sigara kullananlar ile hem sigara hem alkol kullananlarda ortalama RMSSD ve pNN50 değerleri birbirine çok yakın; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuştur. Dolayısıyla bu bulgu da sigara ve alkol kullanımının vagal aktiviteyi inhibe ettiğini destekler. Vagal aktivitenin azalması ise kardiyak aritmilere zemin hazırlar.

Frekans alanlı parametrelerden VLF' nin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemekle birlikte (86, 139, 140) çalışmamızda, diğer parametrelerle paralel olarak, kontrol grubuna kıyasla sigara kullananlarda ortalama VLF değerleri istatistiksel olarak

anlamli derecede d bulunmuş; sigara ve alkol kullanicilarında bu değerin daha d olduğu tespit edilmiştir.

Bazı araştırmacılar LF' yi sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul ederken bazıları da LF' nin hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi birlikte yansıtığını düşünmektedir. Bununla birlikte deneysel ve klinik çalışmalarda HF' nin, parasempatik aktiviteye bağlı kalp hızı değişikliğinin temel belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bazı durumlarda sempatik eksitasyonla, HF bileşeni ile birlikte LF bileşeninde de azalma gözlenmesi bu tartışmaya neden olmaktadır. Fakat sempatik aktivasyon sonucu gelişen taikardiye, genellikle toplam güçte bir azalmanın olduğu, tersi bir durumun ise vagal aktivasyon sırasında gözlemlendiği unutulmamalıdır. Ayrıca toplam güçteki bir değişiklik LF ve HF bileşeninde aynı yönde bir değişikliğe neden olmaktadır (86, 141-146).

Bu çalışmaya göre kontrol grubuna kıyasla sigara kullananlarda ortalama LF değerleri d bulunmuş; sigara ve alkol kullananlarda bu değer istatistiksel olarak anlamli derecede daha d bulunmuştur. Buna göre LF genel olarak sağlıklı insanlara göre madde bağımlılarında azalmıştır. Ortalama HF değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli derecede d olduğu tespit edilmiştir. Bu noktada sigara ve alkol kullanicılarının ortalama HF değerleri diğer iki gruba göre en d seviyededir. Buna göre HF' nin azalması madde kullanımıyla direk ilişkili olarak sempatik inhibisyona neden olabilir. Ayrıca bu noktada ortalamaların alkol kullanan gruplarda daha da d olması dikkat çeken bir durumdur.

Bu ana bileşenler dışında ele alınması gereken bir başka parametre LF ile HF arasındaki ilişkiyi gösteren LF/HF oranıdır. Bu oran sempatovagal dengeyi yansıtır ve

bu dengenin bir ölçütü olarak kullanılabilir. LF/HF oranındaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiği vurgulanmıştır. Dinlenme durumundaki normal bir erişkinde bu oran genel olarak 1-2 arasındadır (129). Bizim çalışmamızda toplam 10 parametreden sadece bu parametrede istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır. Bu durum madde bağımlısı grupta vaka sayısının azlığı ile ilgili olabilir. Fakat yine de gruplar arası ortalama farklılıklar göz önüne alındığında madde bağımlılarında LF/HF oranının 2' yi aştığı ve kontrol grubundan daha da yüksek olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu bulgu diğer bulgulara paralel bir şekilde madde bağımlılığının sempatik aktivasyon ve parasempatik inhibisyona neden olduğu tezimizi destekler.

Sonuçta hem zaman alanlı hem frekans alanlı KHD parametrelerinin seviyeleri genel olarak sigara kullanımıyla azalmış, sigara kullanımına ilaveten alkol kullanımıyla aşırı şekilde düşmüştür. Bulgularımıza göre sigara kullanımının KHD azalttığı; sigarayla birlikte alkol kullanımının sadece sigara kullanımına oranla KHD' ni daha da düşürdüğü söylenebilir. Sigara ve alkol bağımlısı olan olgularda parasempatik aktivite baskılanarak kalbin otonomik dengesi sempatik aktivite lehine kaymıştır. Dolayısıyla bu durum sigara ve alkol bağımlılığının sempatik aktivasyon ve parasempatik inhibisyona neden olduğu tezimizi destekler. Bu da başta ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler mortalite riskinde artış anlamına gelir.

6. SONUÇLAR

Kalp bir metronom gibi sabit hızda çalışmaz. Sağlıklı bir erişkinde ortalama kalp hızı 60-100 atım/dakika arasında dalgalı bir seyir gösterir. Kişinin içinde bulunduğu bedensel ruhsal ve çevresel etkenler akut dönemde kişinin kalp ritmi üzerinde etkilidir. Biz bu çalışmada bedensel etkenlerin en önemlilerinden otonom sinir sisteminin etkisini; çevresel veya ruhsal etkenlerden sigara ve alkol kullanımını incelemeyi amaçladık.

Madde bağımlılarında KHD azalması kalbin otonom kontrolünün sempatik eksene kayması anlamına gelmektedir ve bu da kalp sağlığı açısından risk anlamı taşır. Sigara ilk kullanılmaya başlandığında akciğerler ve beyindeki etkileriyle şiddetli bir sempatik uyarı yapabilir. Kronik kullanım, sigaranın yaşamın bir parçası haline getirilmesiyle sempatik etkinin sürdürülmesi demektir. Bu da kalp hızı dalgalanmalarının daha da daralması ve normal ortalama ritimden daha yüksek olması demektir. Bu da kalbin yukarıda sayılan etkenlere karşı uyum sağlama kapasitesini düşürür. Özellikle ek kardiyak patoloji, aile geçmişi ve diğer kardiyak risk faktörleri de varsa kişinin beklenmedik bir ritim bozukluğu sonucu ani kardiyak ölümlerle hayatının son bulması kaçınılmaz olabilir.

Alkol kullanımı hakkında bazı alkollü içeceklerin günlük belli bir seviyede tüketildiğinde kalp sağlığı açısından yararlı olabileceği hakkında yaygın bir görüş vardır (120-125). Ancak, çalışmamızda da görüldüğü gibi alkol, sigara ile birlikte kullanılıncaya sigaranın kalp üzerindeki istenmeyen etkilerini daha da şiddetlendirmektedir.

Genç erişkinlerde yapılan birçok çalışmada sigara kullanımıyla alkol tüketimi arasında pozitif bir ilişki vardır (165-167). Buna göre özellikle ülkemizde alkol kullanım sıklığının sigaradan daha düşük olduğu; bununla birlikte sigara kullanımına her zaman alkol kullanımı eşlik etmezken, alkol tüketimine sıklıkla sigara kullanımının eşlik ettiği anlaşılmıştır. Mckee ve arkadaşları çalışmalarında öğrencilerin %74' ünün alkolle birlikte sigara da kullandıklarını rapor etmişlerdir (168). Dolayısıyla sigara kullanımı, alkol bağımlılığının ilk basamağı gibi görünmektedir.

Alkol kullanımı, bağımlılık oluşturma etkisi de göz önüne alındığında çok masum değildir. KHD' de önemli derecede azalmaya neden olarak kalbin ritmik dengesini bozar ve kalbin tolerans kabiliyetini azaltır. Bu olayın sadece kalbin otonomik işlevine bakan yönüdür. Bununla birlikte alkolün sebep olduğu birçok tıbbi hastalıklar ve sosyal problemler de söz konusudur.

Nikotin, dopamin salınımını uyardığı gibi alkolün de dopamin salgısını artırdığı düşünülmektedir. Dopamin ve norepinefrin salınımı zevk almayı sağlar (8, 41). Ayrıca dopamin ve kalp hızı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (169). Dolayısıyla alkolün küçük dozlarda alımı bile nikotinin keyif verici etkisini güçlendirir. Sigara ve alkolün birlikte kullanılması birbirlerinin keyif verici etkilerinde artışa ve istenmeyen etkilerinde azalmaya neden olabilir. Sigara içen kişiler alkol alırken daha fazla sigara içme eğilimine girerler.

Bulgularımıza paralel olarak sigara ve alkolün birlikte kullanılmalarının birbirlerinin zararlı etkilerini daha da şiddetlendirdiği söylenebilir. Çalışma bulgularımız da bu sonuçla paraleldir. Bu nedenle birinin bağımlılık haline gelmesi

diğerine davetiye çıkardığı gibi; birinin bırakılması diğerinin bırakılmasına yardımcı da olabilir. Bağımlılığı daha yaygın olan sigaranın bırakılmasında, alkol kullanımı da sorgulanarak alkolden uzak durulmasının sağlanması sigara bırakmayı biraz daha kolaylaştırabilir. Sonuçta kalp sağlığına bakan yönüyle sigaranın zararlı olduğu çok iyi bilinirken, alkolün özellikle sigara kullanımıyla oluşan zararlı etkileri göz ardı edilmemelidir.

7. ÖZET

Sigara kullanımıyla vücutta değişen akut sempatik ve hemodinamik cevaplar; miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm gibi akut ve ölümcül kardiyovasküler olaylara neden olabilmektedir. Aşırı alkol tüketimi, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi ateromatöz damar hastalıklarının; kalp yetmezliği ve kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedenleri arasında sayılmıştır. Dolayısıyla sigara ve alkol kullanımından etkilenen otonom kardiyak aktivite, birtakım kardiyak ritim bozukluklarına zemin hazırlar.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) kalbin otonomik kontrolünü araştırmak için kullanılan standart bir yöntemdir. Kalp hastalıklarının tanısı ve prognozu ile yakından ilişkilidir. Bazı KHD parametreleri ile miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmiler ve atriyal fibrilasyon arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca alkol kullanımı ve sigara içilmesi gibi bazı risk faktörleri KHD' ni doğrudan veya dolaylı yolla etkiler.

Bu çalışmada, sigara ve alkol bağımlılığının kardiyak aktivitenin otonomik yönü üzerine etkileri incelendi. Bu amaçla DSM-IV-TR kriterlerine göre madde bağımlılığı tanısı almış sigara ve alkol kullanıcılarıyla; hiç sigara ve alkol kullanmamış sağlıklı bireyler KHD yönünden karşılaştırıldı. Çalışmaya 20-40 yaş arası 42 sigara ve alkol bağımlısı ile hiçbir bağımlılığı olmayan 34 gönüllü erkekte alındı. Uygun koşullarda 30 dakikalık EKG kaydı alınarak KHD analizi yapıldı.

Sonuç olarak çalışmamızda sigara kullanımının KHD' ni azalttığı; sigarayla birlikte alkol kullanımının sadece sigara kullanımına oranla KHD' ni daha da düşürdüğü söylenebilir. Sigara ve alkol bağımlısı olan olgularda parasempatik aktivite baskılanarak kalbin otonomik dengesi sempatik aktivite lehine kaymıştır. Dolayısıyla

bu durum sigara ve alkol bağımlılığının sempatik aktivasyon ve parasempatik inhibisyona neden olduğu tezimizi destekler. Bu da başta ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler mortalite riskinde artış anlamına gelir.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, sigara bağımlılığı, alkol bağımlılığı.

8. SUMMARY

Acute sympathetic and hemodynamic responses triggered by smoking may lead to acute and fatal cardiovascular conditions such as myocardial infarction, ventricular fibrillation and sudden death. Excessive drinking of alcoholic beverages is the main cause of atheromatous vascular diseases such as coronary disease and cerebrovascular disease and cardiovascular conditions such as cardiac failure and cardiac arrhythmia. Therefore, smoking and drinking alcohol affect the autonomic cardiac activity and predispose a number of disorders of cardiac rhythm.

In this study we investigated the effects of smoking and alcohol dependence on the autonomic aspect of cardiac activity. We made a comparison in terms of HRV between smokers-alcohol consumers who were diagnosed with substance dependence according to DSM-IV-TR and healthy individuals who never smoked or consumed alcohol. The study was conducted on 34 volunteer males with no addiction and 42 tobacco and alcohol addicts. Subjects in both groups were between 20 and 40 years. ECG was recorded for 30 minutes in optimal conditions and HRV analysis was performed.

Heart rate variability (HRV) is a standard method for studying the autonomic nervous system in heart control. It is often related with the diagnosis and prognosis of cardiac diseases. Several patterns observed from HRV dynamics are often related with myocardial infarction, cardiac arrhythmias and atrial fibrillation. Additionally there are some risk factors that affect HRV directly or indirectly, such as alcohol and smoking.

It can be concluded in our study that, smoking decreases HRV; smoking and alcohol consumption together decreases HRV to a greater degree compared to

smoking alone. Parasympathetic activity is suppressed in tobacco and alcohol addicts and autonomic balance of the heart is disrupted causing an increase in sympathetic system activity. Thus, this finding supports our opinion that tobacco and alcohol addiction causes sympathetic activation and parasympathetic inhibition. Consequently, cardiovascular mortality risk especially including sudden cardiac death is increased.

Keywords: Heart rate variability, smoking addiction, alcohol addiction.

9. KAYNAKLAR

1. Yorgancıoğlu A, Esen A. Sigara bağımlılığı ve hekimler. Türk Toraks Dergisi. 2000;1(1):90-5.
2. Uğurlu TT, Şengül CB, Şengül C. Bağımlılık psikofarmakolojisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2012;4(1):37-50.
3. Coşkun F. Gaziantep Üniversitesi merkez kampüsündeki lisans öğrencilerinde alkol ve madde kullanma durumu (Uzmanlık Tezi). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
4. Çifter I. 23. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi. Konferans 15-20, 1987.
5. Koroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.
6. Tosun M. Madde bağımlılığına genel bakış. 2008.
7. Kesim Y. Sigaranın farmakolojik etkileri. Sigaranın sağlığa etkileri ve bırakma yöntemleri: Samsun Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.; 1995:29-53.
8. Demir T. Sigara bağımlılığı, 2008.
9. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: The MPOWER package. Popul Dev Rev 2008: 581.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Plos Med. 2006;3(11).
11. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. The New England journal of medicine. 1986;314(5):271-5.
12. Donald W, Goodwin MD. Alcoholism and Alcoholic Psychoses. In: H.I. Kaplan BJS, Baltimore, editor. Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV1985. p. 1016-26.
13. Adasal R. Alkolizm ve psikozları. Ruh Hastalıkları A. Ü. Tıp Fakültesi; 1973. p. 113-22,.
14. Aydınalp K. Alkolizm. Tedavi ağırlıklı klinik; temel tedavi. 1983. 600-4.
15. Bayar MR, Yavuz M. Alkol bağımlılığı. 2008.
16. Walden R, Tomlinson B. Cardiovascular Disease. In: Benzie IFF W-GS, editor. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition ed: CRC Press; 2011.
17. Budak MM. Kalp hızı değişkenliğinin tip II diyabetes mellitusu olan ve olmayan akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalardaki banzerliği ve prognostik önemi [Uzmanlık tezi]. Ankara: SSK. Ankara Eğitim Hastanesi; 2001.
18. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Heart Rate Variability. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol. 2001;29:238-45
19. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 1995;70(10):955-64.
20. Malik M. Heart rate variability. Current opinion in cardiology. 1998;13(1):36-44.
21. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP JI, editor. Cardiac electrophysiology From cell to bedside. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p. 330-43.
22. Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, et al. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Tob Control. 2002;11(1):44-6.
23. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. Chest. 2007;131(5):1557-66.
24. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Fox BJ, Goldstein MG, et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence - A US Public Health Service report. Jama-J Am Med Assoc. 2000;283(24):3244-54.
25. Peters MJ, Morgan LC. The pharmacotherapy of smoking cessation. The Medical journal of Australia. 2002;176(10):486-90.

26. Britton J, Jarvis M, McNeill A, Bates C, Cuthbertson L, Godfrey C. Treating nicotine addiction - Not a medical problem? *Am J Resp Crit Care*. 2001;164(1):13-5.
27. Preventing tobacco use among young people. A report of the surgeon general. Executive summary. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 1994;43(RR-4):1-10.
28. Özyiğit SLP. Sigara bırakmanın kalp hızı değişkenliği ve koroner akım üzerine etkileri [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; 2009.
29. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş IV. Baskı (DSM-IV-TR). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
30. Benowitz NL. Pharmacologic Aspects of Cigarette-Smoking and Nicotine Addiction. *New Engl J Med*. 1988;319(20):1318-30.
31. Caponnetto P, Polosa R. Common predictors of smoking cessation in clinical practice. *Resp Med*. 2008;102(8):1182-92.
32. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2010. p. 11-22, 75-6.
33. Wipfli H, Samet JM. Global Economic and Health Benefits of Tobacco Control: Part 1. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(3):263-71.
34. Bilir N CB, Dağlı E, Ergüder T, Önder Z. Tobacco Control in Turkey. Denmark: The Regional Office for Europe of the World Health Organization; 2009.
35. TÜİK Aile yapısı araştırması 2006. Ankara: T.C. Başbakanlık Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü 2006.
36. Marmot MG W Wilkinson RG. Social determinants of health. Oxford University Press. 2006:224.
37. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. European Medical Association Smoking or Health (EMASH). 1997;52(3):282-4.
38. Demir T. Sigara ve Bırakma Tedavileri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları Dizisi-5. 1 ed. İstanbul2005. p. 127-37.
39. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology; 9th Edition. McGraw-Hill: Lange Medical Books; 2004.
40. Nicotine replacement for smokers. *Lancet*. 2001;357(9260):897. Epub 2001/04/06.
41. Muehlig S. Tobacco Addiction. In: Uehara T, editor. *Psychiatric Disorders – Trends and Developments2011*. p. 403-28.
42. Tomkins DM, Sellers EM. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Can Med Assoc J*. 2001;164(6):817-21.
43. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1996;36:597-613.
44. Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Harris KJ. Pharmacotherapy of smoking cessation. *Archives of family medicine*. 2000;9(3):270-81.
45. Walton R, Johnstone E, Munafo M, Neville M, Griffiths S. Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends in molecular medicine*. 2001;7(2):70-6.
46. de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(3):453-5.
47. Fagerstrom KO. Measuring Degree of Physical-Dependence to Tobacco Smoking with Reference to Individualization of Treatment. *Addict Behav*. 1978;3(3-4):235-41.

48. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
49. Haddock CK, Lando H, Klesges RC, Talcott GW, Renaud EA. A study of the psychometric and predictive properties of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence in a population of young smokers. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 1999;1(1):59-66.
50. Uysal MA, Kadakal F, Karsidag C, Bayram NG, Uysal O, Yilmaz V. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tuberkuloz ve toraks*. 2004;52(2):115-21.
51. Shiffman S, Waters A, Hickcox M. The nicotine dependence syndrome scale: a multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2004;6(2):327-48.
52. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J*. 1976;1(6017):1058-61.
53. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *British journal of addiction*. 1989;84(7):791-9.
54. Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Treating tobacco dependence in light of the 2008 US Department of Health and Human Services clinical practice guideline. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2009;84(8):730-5; quiz 5-6.
55. Tür A. Sigarayı bırakma yöntemleri. In: Tür A, editor. *Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri: Samsun Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.*; 1995. p. 194-209.
56. Chapman S. Recent advances - Tobacco control. *Brit Med J*. 1996;313(7049):97-100.
57. Schwartz JL. Methods of Smoking Cessation. *Med Clin N Am*. 1992;76(2):451-76.
58. Sutherland G. Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62:53-61.
59. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD000165.
60. Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R. Update on pharmacologic and nonpharmacologic therapies for smoking cessation. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2008;54(7):994-9.
61. Pekşen Y. Sigara içiminin nedenleri, epidemiyolojisi, pasif içicilik. In: Tür A, editor. *Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri: Samsun Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.*; 1995. p. 1-28.
62. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *Am J Med*. 2008;121(4):S20-S31.
63. Crofton J, Bjartveit K. Smoking as a Risk Factor for Chronic Airways Disease. *Chest*. 1989;96(3):S307-S12.
64. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer*. 1997;17(1):1-60.
65. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *European heart journal*. 2005;26(17):1765-73.
66. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA)2006.

67. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA)2004.
68. Alyan O, Kaçmaz F, Özdemir O, Karahan Z, Taşkesen T, Iyem H, et al. High levels of high-sensitivity C-reactive protein and impaired autonomic activity in smokers. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir.* 2008;36(6):368-75.
69. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a Risk Factor for Recurrence of Sudden Cardiac-Arrest. *New Engl J Med.* 1986;314(5):271-5.
70. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases.* 2003;46(1):11-29.
71. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tob Control.* 2005;14(5):315-20.
72. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
73. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E, Jr., Niggemann EH, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation.* 1986;73(4):662-7.
74. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, et al. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *The New England journal of medicine.* 1994;330(7):454-9.
75. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994;90(1):248-53.
76. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in cardiovascular diseases.* 2003;46(1):91-111.
77. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43(10):1731-7.
78. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science.* 1984;226(4671):180-2.
79. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;29(7):1422-31.
80. Eliasson M, Lundblad D, Hagg E. Cardiovascular risk factors in young snuff-users and cigarette smokers. *Journal of internal medicine.* 1991;230(1):17-22. Epub 1991/07/01.
81. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Progress in cardiovascular diseases.* 2003;46(1):31-8.
82. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2003;326(7380):84.
83. The Health Benefits of Smoking Cessation. U.S. Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416; 1990.
84. Twardella D, Kupper-Nybelen J, Rothenbacher D, Hahmann H, Wusten B, Brenner H. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements. *European heart journal.* 2004;25(23):2101-8.
85. Oren S, Isakov I, Goltzman B, Kogan J, Turkot S, Peled R, et al. The influence of smoking cessation on hemodynamics and arterial compliance. *Angiology.* 2006;57(5):564-8.

86. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17(3):354-81.
87. Ongun B. Alkol ve madde bağımlılarında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri [Yüksek Lisans Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi; 2010.
88. Schuckit MA. Alcohol-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1168-88.
89. Kaptanoğlu C, Yenilmez Ç, Seber G, Tekin D. Alkol bağımlılarında ruhsal belirtiler, evlilik sorunları ve aile tutumları. *Düşünen Adam*. 1997;10(1):57-60.
90. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Cilt 1. Ankara 1997.
91. Akvardar Y. Alkol ile ilişkili bozuklukların epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi (Psikiyatri Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı)*. 2005:5-9.
92. Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 5. Baskı ed. Ankara 1994.
93. WHO Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse; 2004. p. 10-3.
94. Özel MA GC, editor. Kronik alkolizm epidemiyolojisi üzerine bir çalışma. 23 Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, Kongre Kitapçığı; 1987; İstanbul.
95. Alkol ve trafik kazaları. T C İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü, Trafik Eğitim ve Araştırma Dairesi Başkanlığı 2003 İstatistikleri.
96. 1923-2005 İstatistik göstergeleri. Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası: T. C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu; 2006.
97. Ögel K, Tamar D, Çakmak D. Türkiye'de madde bağımlılığı. *AMATEM'in 1997 Yılı Çalışmalarının Derleme Raporu*. 1997:8-43.
98. Rutter M, Taylor E, Hersov L. *Child and adolescent psychiatry: Modern approach*. 3rd edition ed. London: Blackwell Publishing; 1994. p. 16-27.
99. Coşkunol H. Alkol bağımlılığı tanı ve tedavisi. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*. 1996:11-54.
100. Kasatura I, editor. Gençlikte bağımlılıkların meydana gelme aşamaları ve kişilik özellikleri. V Ulusal Psikoloji Kongresi; 1990: Psikoloji-Semmer Dergisi Özel Sayısı.
101. İlhan İÖ, Yıldırım F, Demirbas H, Doğan YB. Bir Üniversite Örneğinde Alkol Kullanım Yaygınlığı ve Alkol Kullanım Örüntüleri. 42 Ulusal Psikiyatri Kongresi Kongre Kitabı; İstanbul 2006. p. 318-9.
102. İliçin G, Ünal S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*. Cilt 1. 1997. p. 19-28.
103. Songar A. *Psikobiyoloji ve Ruh Hastalıkları*. 4. Baskı: İstanbul; 1980. 417-66 p.
104. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(14):1905-7.
105. Arıkan Z, Özdemir YD, Candansayar S, Işık E, editors. *SMAST ve CAGE tarama testlerinin alkolizmin tanısal önemi üzerine bir çalışma*. 27 Ulusal Psikiyatri Kongresi; 1991; Antalya.
106. İlhan OI, Demirbas H, Dogan YB. [A study on alcohol use among working youth who are continuing apprenticeship training]. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2005;16(4):237-44.
107. Schorling JB, Buchsbaum D. Screening for alcohol and drug abuse. *The Medical clinics of North America*. 1997;81(4):845-65.
108. Özsoy SD. Erken ve Geç Alkol Yoksunluğunda HPA Eksen Aktivitesi, Nörosteroidler ve Bunların Agresyon Eğilimi ile ilişkisi [Uzmanlık Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2005.

109. Işık E. Erişkinlerde klinik psikofarmakoloji. In: Işık E, Uzbay T, editors. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. İstanbul: Golden Medya Baskı; 2009. p. 337-59.
110. Uluğ B. Alkol kullanımı ile ilişkili bozukluklar. In: Güleç C, Köroğlu E, editors. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. p. 161-72.
111. Nasrallah HA. Vulnerability to disulfiram psychosis. *The Western journal of medicine.* 1979;130(6):575-7.
112. Johnson BA. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence. *Therapeutics and clinical risk management.* 2007;3(5):741-9.
113. Kosaka K. Trends in study of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Psychiatria et neurologia Japonica.* 2007;109(6):509-15.
114. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol.* 2009;44(2):148-54.
115. Navarro JF, Noriega S. Marchiafava-Bignami disease. *Revista de neurologia.* 1999;28(5):519-23.
116. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2010;16(39):4905-12.
117. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Revista do Hospital das Clinicas.* 2004;59(6):375-82. Epub 2005/01/18.
118. Evrard SG. [Diagnostic criteria for fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders]. *Archivos argentinos de pediatria.* 2010;108(1):61-7.
119. daLuz PL, Coimbra SR. Alcohol and atherosclerosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias.* 2001;73(1):51-5.
120. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. Expert review of cardiovascular therapy. 2009;7(5):499-506.
121. Seiler C. [Alcohol, the heart and cardiovascular system]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique.* 2000;57(4):200-4. Epub 2000/05/11. Alkohol, Herz und Kreislauf.
122. Ijiri I. [Biological actions of acetaldehyde]. *Nihon hoigaku zasshi = The Japanese journal of legal medicine.* 1999;53(3):285-95.
123. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002;957:7-15.
124. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 1994;23(3):586-90.
125. Klatsky AL GE. Alcohol and hypertension. In: Mohler ER, Townsend RR, editors. *Advanced Therapy in Hypertension and Vascular Disease.* USA2006. p. 108–17.
126. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanism Controlling Cardiac Autonomic Function. In: Clarke MD, Martin NS, editors. *The Heart and Cardiovascular System.* (2nd ed) ed. New York: Raven Pres; 1986. p. 1343-403.
127. Turgut T. Obez Kadınlarda Aerobik Egzersizin Kalp Hızı Değişkenliğine Etkisinin Araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
128. Altuncu ME. Obez çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve metabolik sendrom [Uzmanlık tezi]. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007.
129. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
130. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss medical weekly.* 2004;134(35-36):514-22.

131. Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. *European heart journal*. 1998;19 Suppl F:F72-80.
132. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International journal of cardiology*. 2005;103(3):238-47.
133. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1987;59(4):256-62.
134. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(6):1539-46.
135. Chippis DR, Kraegen EW, Zelenka GS, McNamara ME, Chisholm DJ. Cardiac beat to beat variation: age related changes in the normal population and abnormalities in diabetics. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1981;11(6):614-20.
136. Açıkgöz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji*. 1996;3:275-8.
137. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
138. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*. 1990;81(2):537-47.
139. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, Kubicki S. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiology & behavior*. 1997;62(5):1037-43.
140. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(9):533-40.
141. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(6):1394-7.
142. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clinics in chest medicine*. 1992;13(3):399-416.
143. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *The American review of respiratory disease*. 1982;126(4):640-5.
144. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(5):1192-5.
145. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *The American review of respiratory disease*. 1990;141(5 Pt 1):1228-31.
146. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American journal of physiology*. 1985;248(1 Pt 2):H151-3.
147. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998;98(6):528-34.
148. Hausberg M, Mark AL, Winniford MD, Brown RE, Somers VK. Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy nonsmokers. *Circulation*. 1997;96(1):282-7.
149. Karakaya O, Barutcu I, Kaya D, Esen AM, Saglam M, Melek M, et al. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology*. 2007;58(5):620-4.

150. Felber Dietrich D, Schwartz J, Schindler C, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Tschopp JM, et al. Effects of passive smoking on heart rate variability, heart rate and blood pressure: an observational study. *International journal of epidemiology*. 2007;36(4):834-40.
151. Zeskind PS, Gingras JL. Maternal cigarette-smoking during pregnancy disrupts rhythms in fetal heart rate. *Journal of pediatric psychology*. 2006;31(1):5-14.
152. Levin FR, Levin HR, Nagoshi C. Autonomic functioning and cigarette smoking: heart rate spectral analysis. *Biological psychiatry*. 1992;31(6):639-43.
153. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Eryasar N, Kaya V, Canga A, et al. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2009;14(4):327-32.
154. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, Tomono Y, Katayama A, Ando H, et al. Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *American heart journal*. 1998;135(6 Pt 1):1004-9.
155. Munjal S, Koval T, Muhammad R, Jin Y, Demmel V, Roethig HJ, et al. Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2009;14(3):192-8.
156. Kim GM, Woo JM. Determinants for heart rate variability in a normal Korean population. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(10):1293-8.
157. Quintana DS, McGregor IS, Guastella AJ, Malhi GS, Kemp AH. A Meta-Analysis on the Impact of Alcohol Dependence on Short-Term Resting-State Heart Rate Variability: Implications for Cardiovascular Risk. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012.
158. Bates ME, Buckman JF, Vaschillo EG, Fonoberov VA, Fonoberova M, Vaschillo B, et al. The redistribution of power: neurocardiac signaling, alcohol and gender. *PloS one*. 2011;6(12):e28281.
159. Garland EL, Franken IH, Howard MO. Cue-elicited heart rate variability and attentional bias predict alcohol relapse following treatment. *Psychopharmacology*. 2012;222(1):17-26.
160. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *American Heart Association. Circulation*. 1992;86(5):1664-9.
161. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. *The New England journal of medicine*. 1991;324(23):1619-25.
162. Robertson D, Tseng CJ, Appalsamy M. Smoking and mechanisms of cardiovascular control. *American heart journal*. 1988;115(1 Pt 2):258-63.
163. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study. Circulation*. 1996;94(11):2850-5.
164. Trap-Jensen J. Effects of smoking on the heart and peripheral circulation. *American heart journal*. 1988;115(1 Pt 2):263-7.
165. Abdullah AS, Fielding R, Hedley AJ. Patterns of cigarette smoking, alcohol use and other substance use among Chinese university students in Hong Kong. *Am J Addict* 2002;11:235-46.
166. Reed MB, Wang R, Shillington AM, et al. The relationship between alcohol use and cigarette smoking in a sample of undergraduate college students. *Addict Behav* 2007;32:449-64.

167. Tanrikulu AC, Carman KB, Palancı Y, Cetin D, Karaca M. The Prevalence of Cigarette Smoking among University Students in Kars and Risk Factors. *Tur Toraks Der* 2009;11:101-6.
168. McKee SA, Hinson R, Rounsaville D, Petrelli P. Survey of subjective effects of smoking while drinking among college students. *Nicotine Tob Res* 2004;6:111-7.
169. Pasaoglu T, Güclü B. Comparing the neuroendocrine hormone levels and psychophysiological parameters between excessive game players and normal people. 15th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), 2010.