

Sigara Bırakmada Diğer Farmakolojik Tedaviler ve Gelişmekte Olanlar/ Nikotin Aşısı

Other Pharmacological and Developing Treatments in Smoking Cessation/Nicotine Vaccines

Dr. Banu SALEPÇİ

Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Sigara bırakma tedavisinde birinci basamaktaki ilaçların başarısız olduğu veya kullanılmadığı durumlarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. İkinci basamakta en çok kullanılanlar, klonidin, cysticine ve nortriptilindir. Santral sinir sistemi uyaranları, nikotin reseptör agonist ve antagonistleri, antidepresanlar, anksiyolitikler, solunum yolları iritanları ve caydırıcı tedaviler de ikinci basamakta denenmiş diğer tedavilerdir. Kullanılmakta olan tedavilerle uzun süre içmemeyi sürdürme oranları düşük olduğu için yeni ilaçlarla ilgili araştırmalar da devam etmektedir. Sigara bırakmada etkili bir tedavi yönteminin hem nikotinin güçlendirici pozitif etkisini hafifletecek, hem eksiklik belirtilerini ortadan kaldıracak hem de relapsları önleyecek bir tedavi olması gereklidir. Nikotin beyinde kolinerjik reseptörlere bağlandığı zaman başlıca dopamin, gama-amino bütirik asit (GABA) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salgılanmasına yol açar. Dopamin, nikotinin pozitif güçlendirici etkisine yol açarken GABA ve glutamat dopaminin salınımını düzenleyerek etkilerini gösterirler. Yeni ilaç çalışmaları, dopamin reseptör agonistleri ve antagonistleri, GABA erjik ve glutamaterjik bileşiklerin yanı sıra yeni nikotin reseptör agonist ve antagonist arayışları ile devam etmektedir. Nikotin aşısı ise tüm bu ilaçlardan farklı olarak reseptörleri ve nörotransmitterleri değil direk serumda dolaşan nikotini hedef almaktadır. Bu tedavi yöntemi, nikotine karşı gelişmiş veya geliştirilmiş antikoların serumda dolaşan nikotini bloke ederek beyne ulaşmasını engelleme prensibine dayanır. Böylece sigara içildiği zaman kişinin zevk alması engellenerek sigarayı azaltabileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte klinik çalışmalarda yeterli antikor düzeylerine ulaşılmadığı için nikotin aşısı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Diğer yandan gelecekte sigara bırakmada etkili kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedaviler geliştirilebilmesi için sigara bırakma üzerine etki eden genetik varyantlar ve gen-gen etkileşimleri ile ilgili prospektif klinik çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara bırakma, ikinci basamak sigara bırakma tedavileri, nikotin aşısı.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Banu SALEPÇİ
Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
e-posta: bsalepci@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2016.017

SUMMARY

Second-line medicines for smoking cessation treatment are used when first-line medicines are ineffective or their use are contraindicated. Clonidine, cystidine and nortriptylin are the most common medicines used as second-line therapy. Central nervous system stimulants, drugs acting on nicotinic receptors, anxiolytics, antidepressants, upper respiratory tract irritants and deterrant therapies are other second-line medicines. Research on new treatments has been going on because of the lower success rates in terms of long-term quitting with currently available treatments. An effective smoking cessation treatment should reduce positive effects of nicotine and withdrawal symptoms and also should prevent relapses. Neurotransmitters such as dopamine, gamma-amino butyric acid (GABA) and glutamate are released when nicotine attaches to cholinergic receptors in the brain. Dopamine causes positive reinforcing effects of nicotine, whereas GABA and glutamate work by regulating the release of dopamine. There are many studies being conducted with the compounds acting on GABA and glutamate receptors and also with dopamine receptor agonists and antagonists. Nicotine vaccines target directly nicotine in the bloodstream, not receptors or neurotransmitters. By that method, nicotine-specific antibodies prevent the passage of nicotine to the brain by binding with circulating nicotine. Thus, by reducing the pleasurable effects of smoking it causes patient to lose her desire to smoke. The research is still ongoing because although there are positive results in lab, effective antibody levels could not be reached in clinical trials. Prospective clinical trials to identify associations of genetic variants and gene-gene interactions on smoking cessation are needed to effectively develop more individualized and targeted therapy approaches in the near future.

Keywords: Smoking cessation, second-line smoking cessation therapies, nicotine vaccines.

GİRİŞ

Sigara içme alışkanlığı, halen dünyada erkek ölümlerinin %25'i, kadın ölümlerinin %15'inden sorumlu olan önlenebilir hastalık ve ölüm sebebidir. Sadece içen kişileri değil, pasif içicilik, çevre kirliliği, ekonomik gelişmeyi önleme gibi diğer etkileri nedeni ile de tüm dünyayı tehdit etmektedir⁽¹⁾. Sigara bırakmada kanıtlanmış ve tüm dünyada kullanılmakta olan en etkin yöntem, psikolojik, davranışsal ve farmakolojik tedavilerin birlikte uygulandığı multidisipliner yaklaşımdır^(2,3).

Sigara, eroin ve kokain kadar bağımlılık yaptığı bilinen nikotin içermekte olup, sigara bırakmada kullanılan mevcut farmakolojik tedaviler de nikotin eksikliğini gidermeye yönelik tedavilerdir. Sigara bırakmada kullanılan birinci basamak tedavileri, nikotin yerine koyma tedavisi (NRT), bupropion ve varenicline oluşturmaktadır⁽²⁻⁵⁾. Bu tedavilerin başarısız olduğu veya kullanılamadığı durumlarda tercih edilebilecek ikinci basamak tedaviler de mevcuttur. Kullanılmakta olan tedavilerle uzun süre içmemeyi sürdürme oranları düşük olduğu için yeni tedavilerle ilgili araştırmalar da günümüzde devam etmektedir⁽³⁾.

Sigara Bırakmada Kullanılan İkinci Basamak Tedaviler

İkinci basamakta kullanılan ilaçlar, sigara bırakmada etkili olduğu kanıtlanmış, fakat muhtemel yan etkileri nedeniyle ilk basamak ilaçlara göre daha sınırlı kullanımı olan ve FDA (Food and Drug Administration)

tarafından sigara bırakma tedavisi olarak onay alınmış ilaçlardır⁽³⁻⁵⁾. Bu ilaçlar birinci basamakta yer alan ilaçlarla sigara bırakmayı başaramayan veya birinci basamak ilaçlara kontrendikasyon olduğu zaman tercih edilirler. İkinci basamakta yer alan ilaçlar^(3,4);

1. Santral sinir sistemi uyarıcıları; Efedrin, kafein, metilfenidat
2. Nikotin reseptör parsiyel agonistleri; Cystisine, dianicline, lobeline
3. Nikotin reseptör antagonistleri; Mecamylamine, opioid antagonistleri (naloksan, naltrexone, buprenorphine), phenylpropanolamine
4. Nikotin eksikliği belirtilerine etkili ilaçlar;
 - Klonidin
 - Antidepresanlar; Selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI), nortriptilin ve monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI)
 - Anksiyolitikler; Benzodiazepinler, buspiron, doxepin, mebroamate, ondansetron, β -blokerler (metoprolol, oxprenolol, propanolol)
5. Caydırıcı farmakolojik tedavi; gümüş asetat.
6. Üst solunum yollarını irrite eden maddeler; İnhaler kara biber ekstresi, sitrik asit, askorbik asit.
7. Nikotinik olmayan diğer tedaviler; oral dekstroz, simetidin, vigabatrin, baclofen, glisin-glutamin, methoxsalen, nicobrevin.

İkinci basamak ilaçlar içinde en çok denenmiş olanlar; Klonidin, nortriptilin ve cystisine'dir⁽²⁻⁵⁾.

1. Santral Sinir Sistemi Uyarıcıları

Bu grupta bulunan efedrin ve kafeininin sigara bırakma üzerine etkileri ile ilgili bir çalışmada olumlu etkileri gösterilememiştir⁽⁶⁾. Bu grupta en çok metilfenidat ile ilgili çalışma mevcuttur. Metilfenidat, dikkat bozukluğu ve hiperaktivite sendromu (ADHD) tedavisinde kullanılan santral sinir sistemi (SSS) uyarıcısıdır. SSS'de dopamin geri alımını engelleyerek uyarıcı etkisini gösterir. Metilfenidatın bu etki mekanizmasına dayanarak sigara bırakmada etkisini inceleyen bir çalışmada bu ilacı kullananlar sigarayı daha rahat bıraktıklarını ifade etmişlerdir⁽⁷⁾. Fakat 2000'li yıllarda yapılan çalışmalarda metilfenidatın düşünülenden aksine sigara içme isteğini arttırdığı gösterilmiştir (8).

2. Nikotin Reseptör Parsiyel Agonistleri

Nikotin vücuttaki etkisini nikotinik asetil kolin reseptörlerine (nAChR) bağlanarak gösterir. Nikotinin bu reseptörlere bağlanması ile SSS'de dopamin, noradrenalin, asetil kolin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterler salınır. Bu reseptörlerin 12 izoformu mevcuttur. $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ve $\beta 2$ - $\beta 4$. Bu reseptörler içinde $\alpha 2$, $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ ve $\beta 2$, nikotinin güçlendirici ve davranışsal özelliklerinden, $\alpha 5$ reseptör ise nikotinin caydırıcı etkisinden sorumludur. Bilinen nikotin reseptör parsiyel agonistleri en çok $\alpha 4\beta 2$ reseptörler üzerinden etkilerini gösterirler⁽⁹⁾. Nikotin reseptörlerinin parsiyel agonisti olarak bilinen ilaçlar arasında birinci basamakta kullanılan varenicline dışında cystisine, dianicline ve lobeline bulunmaktadır. Varenicline cystisine'den sonra geliştirilmiş olmakla birlikte birinci basamak tedavide yer almaktadır. Cystisine'in sigara bırakmadaki etkileri üzerine yapılmış randomize kontrollü üç çalışma, dianicline ve lobeline ile yapılmış placebo kontrollü birer çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda da dianicline ve lobeline'in uzun süreli sigara bırakma başarısı gösterilemediği gibi lobeline ile bulantı, kusma ve boğaz irritasyonu gibi yan etkiler de bildirilmiştir^(4,10,11). Cystisine: cystis laburnum bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir ve nikotin reseptör parsiyel agonistidir. Cystisine ile yapılan çalışmalarda cystisine'in plaseboya oranla sigara bırakmada daha etkili olduğu (3.98 kat fazla) ve güvenle kullanılabilceği gösterilmiştir. Dispepsi, bulantı, baş ağrısı ve gastro intestinal semptomlar gibi yan etkiler plaseboya göre biraz daha fazla bulunmuştur (%13.8'e karşın %8.1)^(4,5,9). Cystisine, ucuz olması nedeni ile 1960'lardan beri

Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde 1.5-9 mg/gün dozlarında sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda Rusya, Polonya ve Bulgaristan'da ruhsatlı olarak kullanılmaya başlanmıştır⁽⁴⁾. Cystisine'in NRT ile kıyaslandığı geniş popülasyonlu bir çalışmada altı aylık sigara bırakma başarısı açısından NRT tedavisine göre daha etkisiz bulunmamış olup, ucuz olması nedeniyle de NRT ve diğer birinci basamak ilaçları kullanmak istemeyen sigara içicilerde tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır (12).

3. Nikotin Reseptör Antagonistleri

Mecamylamin ve opioid antagonistleri bu grupta yer alır. Mecamylamine: Antihipertansif bir ilaçtır ve nonselektif bir nikotin reseptör antagonistidir. Nikotinin olumlu etkilerini antagonize ederek sigara içme isteğini azaltır. Mecamylamine ile NRT ve placebo kontrollü iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda mecamlaminin sigara bırakmada başarıyı arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte uyusukluk, hipotansiyon ve konstipasyon gibi yan etkilerinin de placeboya göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir⁽⁴⁾.

Opioid antagonistleri: Bu grupta bulunan naltrexone, eroin ve morfinin etkilerini körleştiren uzun etkili bir opioid antagonistidir. Nikotin bağımlılığını da tedavi edebileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda sigara bırakmada kullanılabilceğine dair yeterli kanıt elde edilememiştir^(4,13). Naloksan ve buprenorphine ile yapılan çalışmalarda da yeterli kanıt bulunamamış olup şu anda sigara bırakma tedavisinde kullanımları önerilmemektedir⁽¹³⁾.

4. Nikotin Eksikliği Belirtilerine Etkili İlaçlar

a. Klonidin: Alfa2-adrenerjik ve imidazolin reseptör agonistidir. Seksenli yıllarda öncelikle antihipertansif olarak kullanılmaya başlanan klonidin, aynı yıllarda alkol ve opiat bağımlılığı tedavisinde de kullanılmıştır⁽¹⁴⁾. Sigara bırakmadaki etkileri ile ilgili çalışmalar da 1980'li yıllarda başlamış olup, bu çalışmalarda nikotin eksikliği belirtilerini azalttığı ve sedatif etkisi nedeni ile de anksiyeteyi giderdiği gösterilmiştir^(2,5,14). Placebo kontrollü çalışmalarda sigara bırakmada ortalama 1.63 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Kadınlarda erkeklere göre daha etkili olduğu ileri sürülmekle birlikte bir çalışmada klonidin sigara bırakmadaki başarı oranı erkek ve kadınlarda benzer (%31'e karşın %32) bulunmuş olmasına rağmen placebo ile kadınlarda bırakma başarısı daha az (%20'ye karşın %31) olduğu için yazarlar yanlışlıkla kadınlarda daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Tip 2 hata)^(14,15). Yapılan çalışmalarda klonidin istenmeyen yan etkileri placeboya göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur

(ortalama placebo ile %28, klonidin ile %72)⁽¹⁴⁾. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, uyku hali, sersemlik, sedasyon ve kabızlıktır. Antihipertansif etkisi nedeni ile postural hipotansiyona yol açtığı gibi ilaç bırakıldıktan iki-dört gün sonra rebound hipertansiyon da gelişebilir. Yan etkileri doz bağımlıdır^(2,5,14). Oral yolla 0.15-0.75 mg/gün veya transdermal 0.10-0.20 mg/gün 3-10 hafta süre ile kullanılması önerilmektedir. Etkinliğini gösteren az sayıda çalışma olması ve yan etkilerinin fazla olması nedeni ile sadece yoksunluk belirtileri şiddetli olan hastalarda ve aşırı anksiyetesi olan hastalarda ikinci basamak tedavide kullanılması önerilmektedir. Hamilelerde ve emziren kadınlarda kullanımı önerilmez^(2,5,14).

Antidepresan ilaçlar: Bu grupta FDA tarafından onaylanmış ve birinci basamak tedavide yer alan bupropion dışında en çok çalışılan ilaç bir trisiklik antidepresan olan nortriptilin'dir. Diğer antidepresan ilaçlar , trisiklik antidepresanlar; imipramine ve doxepin, SSRI; fluoxetine, paroxetine ve sertraline, MAOI; moclobemide ve selegiline, atipik antidepresan ; venlafaxine ile çok az sayıda çalışma mevcuttur ve sigara bırakmada etkileri kanıtlanmamıştır^(4,16).

Nortriptilin: Trisiklik antidepresandır, sigara bırakmada etkisini gösteren dokuz çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda nortriptilinin sigara bırakmadaki başarısı, %4 ile 12 arasında bulunmuştur ki bu oranlar bupropion ve NRT tedavisine benzerdir (15). Önerilen doz, bırakma gününden 10-28 gün önce günde 25 mg ile başlanarak ortalama 75-100 mg dir. Üç-altı aylık kullanım önerilir. Günlük 150 mg üstüne çıkılırsa letal olabilir. En yaygın yan etkileri, ağız kuruluğu, sedasyon, bulanık görme, üriner retansiyon, sersemlik ve tremordur. Aritmi ve miyokard kontraktilesini bozabileceği için kardiovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebe ve süt veren kadınlarda kullanımı önerilmez^(2,5,16).

Anksiyolitik ilaçlar: Bu grupta bulunan başlıca ilaçlar, buspirone; diazepam; doxepin; meprobamate; ondansetron ve beta-blokerler; metoprolol, oxprenolol and propranololdür.

Anksiyolitiklerle yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Nikotin eksikliği belirtilerinden biri anksiyete olduğu için bu ilaçların sigara bırakmada faydası olabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan az sayıda çalışma sonuçlarında anksiyolitiklerin sigara bırakmada etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı gibi yan etkileri ve bağımlılık yapma riski yönünden şu anda sigara bırakma tedavisinde kullanımları önerilmemektedir^(4,17).

5. Caydırıcı Farmakolojik Tedavi

Gümüş asetat: Sigara ile birlikte alındığında hoş olmayan metalik bir tat bırakarak sigara içme isteğini azaltır. Gümüş asetat ile yapılmış NRT ve placebo kontrollü iki çalışma mevcut. Bu çalışmalarda gümüş asetatın sigara bırakmada çok küçük katkısı olduğu gösterilmiş olup henüz sigara bırakma tedavisinde kullanımı için kanıtlar yetersiz bulunmuştur (4,18).

6. Üst Solunum Yollarını İrrite Eden Maddeler

Asorbik asit ve sitrik asit: Doksanlı yıllarda yapılan çalışmalarda inhaler askorbik ve sitrik asit ile trakeal irritasyon yaratılarak sigara içme isteğinin azaldığı ve bunun sürdürülebildiği gösterilmiş olmakla birlikte literatürde bu inhalerler ile ilgili 2000'li yıllara ait çalışma sonucu mevcut değildir⁽¹⁹⁻²¹⁾.

7. Nikotinik Olmayan Diğer Tedaviler

Nicobrevin: Kinin, mentol, kamfor ve okaliptus içerir. Nicobrevin ile yapılmış placebo kontrollü iki çalışma mevcut olup bu çalışmalarda uzun süreli sigara bırakmadaki etkinliği kanıtlanmamış olduğu için ve içerdiği kinin ile kamforun yan etkileri nedeniyle 2011'de İngiltere'de lisansı iptal edilmiştir^(4,22).

YENİ FARMAKOLOJİK AJANLAR

Sigara bırakmada etkili bir tedavi geliştirilebilmesi için nikotin bağımlılığından sorumlu nöral mekanizmaların iyi anlaşılması gereklidir. Nikotin bağımlılığını oluşturan üç faz mevcuttur⁽²³⁾;

1. Nikotin alımının başlaması ve pozitif güçlendirici etkisine bağlı olarak alımının sürdürülmesi.
2. Nikotin alınmadığı zaman yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması.
3. Relapslara eğilim olması.

Etkili bir tedavi yönteminin hem nikotinin güçlendirici pozitif etkisini hafifletecek hem eksiklik belirtilerini ortadan kaldıracak hem de relapsları önleyecek bir tedavi olması gereklidir. Birinci aşamada nikotin ilk alındığı zaman beyindeki kolinerjik reseptörlere bağlanarak pek çok nörotransmitterin salınımına yol açar. Bu nörotransmitterlerin en önemlileri, dopamin, gama-amino bütirik asit (GABA) ve glutamattır. Dopamin, nikotinin pozitif güçlendirici etkisini artırır. GABAerjik ve glutamaterjik uyarılar da dopamin aktivitesini düzenlerler. GABA, dopamin salınımını inhibe ederken glutamat uyarıcı etkiye sahiptir. Son yıllarda sigara bırakma tedavisinde öncelikle bu nörotransmitterlerin salınımını düzenleyen kolinerjik nikotin reseptörlerine etkili yeni parsiyel

agonistler ve antagonistlerin yanı sıra direk dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik sistemler üzerine etkili bileşiklerle ilgili deneysel çalışmalar mevcuttur. Nikotin reseptörlerinin uyarılması ile opioidler, serotonin, oreksin ve kannabinoidler gibi diğer nörotransmitterler de ortaya çıkmaktadır, fakat bu bileşiklerin nikotin bağımlılığındaki rolünü gösteren çok fazla çalışma mevcut değildir⁽²³⁾.

Çalışılmakta olan yeni tedaviler^(3,4,23);

- Yeni selektif nikotin kolinerjik reseptör agonistleri ve antagonistleri,
- Dopamin D3 reseptör antagonistleri ve parsiyel agonistleri,
- Glutamaterjik bileşikler,
- GABAerjik bileşikler,
- Tip I kannabinoid reseptör antagonistleri (CBI); Rimanobant, taranabant,
- İmmunoterapi,
- Gen tedavisi; Genetik polimorfizm.

1. Yeni Selektif Nikotin Kolinerjik Reseptör Agonistleri ve Antagonistleri

CC4: Son yıllarda cystisine'in bir dimer'i ve selektif $\alpha4\beta2/ \alpha6\beta2$ -nAChR reseptör agonisti olan CC4 ile yapılan deneysel çalışmada nikotinin ödüllendirici etkisini azalttığı ve sigara bırakmada kullanılabileceği gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Allosteric bileşikler: Nikotin reseptörlerine agonist ve antagonistlerin bağlandığı bölgeden farklı bir bölgeye bağlanarak reseptörlerin nikotine cevabını azaltır veya arttırmalar. Birkaç allosteric bileşik ile farelerde yapılan bir çalışmada bu bileşiklerin nikotin reseptörlerini bloke ederek nikotinin güçlendirici etkisini ve eksiklik belirtilerini azaltabileceği ve relapsları önleyebileceği gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

2. Dopaminerjik D3 Reseptör Antagonistleri ve Dopaminerjik Reseptör Parsiyel Agonistleri

Birinci basamak tedavide kullanılan bupropion, beyinde dopamin geri alımını inhibe ederek etkisini gösteren bir ilaçtır. Son yıllarda dopamin reseptörlerine direk etki eden ilaçlarla ilgili deneysel çalışmalar mevcut olup özellikle D1, D2, D3 dopaminerjik reseptörlerin blokajı ile nikotin alımının azaltılabileceği gösterilmiştir. D1 ve D2 reseptör antagonistlerinin yan etkileri olması nedeni ile çalışmalar D3 reseptör antagonistleri üzerinde yoğunlaşmıştır (23).

Dopamin D3 reseptör antagonistleri (DRD3):

DRD3 reseptörleri, beyinde ilaç bağımlılığına bağlı davranışları kontrol eden bölgede lokalizedir. DRD3 reseptörlerine yüksek duyarlılık gösteren ve antagonist olarak hareket eden ligandlar ile yapılan hayvan çalışmalarında nikotinin motivasyonel etkilerini azaltarak nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir (26,27).

Dopamin agonistleri:

Aripiprazol: Yeni bir antipsikotik ilaç olup parsiyel dopamin agonistidir. Bir vaka bildirisinde suicide nedeniyle aripiprazol verilen alkol ve nikotin bağımlısı hastada ilacı aldığı süre içinde nikotinin pozitif güçlendirici etkilerinin bloke olduğu ve eksiklik belirtilerinin de azaldığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Başka bir çalışmada ise şizofrenik hastalarda aripiprazolün nikotin bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Bromokriptin: Bir çalışmada dopaminerjik agonist olan bromokriptinin sigara içme isteğini azalttığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Başka bir çalışmada ise dopamin antagonisti olan halloperidolün bromokriptine göre sigara içme isteğini arttırdığı gösterilmiştir olup yazarlar bu ilaçlarla sigara içme davranışının düzenlenebileceği sonucuna varmışlar⁽³¹⁾. Bu sonuçlar, dopamin reseptörleri üzerinden etkili olabilecek ilaçlar ile ilgili çalışmaların devamının gerekli olduğunu göstermektedir.

3. Glutamaterjik Bileşikler

Glutamat reseptörlerine etki eden bileşikler ile yapılan prelinik deneysel çalışmalarda postsinaptik reseptörlerin bloke edilmesi ya da presinaptik inhibitör reseptörlerin aktive edilmesi ile nikotine bağlı dopamin salınımı engellenerek nikotinin pozitif güçlendirici etkisinin ortadan kaldırılabilirliği gösterilmiştir⁽³²⁻³⁴⁾. Bunun yanı sıra nikotin alınmadığı zaman beyinde glutamatın azalması eksiklik belirtilerine yol açmaktadır. Glutamaterjik bileşikler ile nikotin eksikliği belirtilerinin giderilmesi konusunda da çalışmalar devam etmektedir⁽³⁵⁾.

4. GABAerjik Bileşikler

GABA, sinir sisteminin major inhibitör nörotransmitteri olup, dopaminerjik nöron aktivitesini de azaltır. Akut nikotin maruziyeti, GABA aktivitesini arttırarak nikotinin pozitif güçlendirici etkisini azaltır. Fakat kronik nikotin maruziyeti, GABAerjik reseptörler üzerine desensitize edici etki gösterir. Desensitizasyon sonucu teorik olarak nikotine bağlı GABA salınımı azalır, buna bağlı dopaminerjik aktivite artışı olur ve nikotinin pozitif güçlendirici etkisi artar⁽²³⁾. Bu mekanizmalara dayanarak yapılan deney-

sel çalışmalarda GABAerjik sistemi aktive eden bileşikler alındığı zaman nikotinin pozitif güçlendirici etkisi ortadan kalktığı ve nikotin alımının azaldığı gösterilmiştir⁽³⁵⁻³⁷⁾.

5. Selektif Tip 1 Kannabinoid Reseptör Antagonistleri

Kannabinoid reseptörler, iştah, ağrı, duygu durumu ve hafıza gibi pek çok fizyolojik süreçten sorumlu olan endokannabinoid sistemin parçasıdır⁽³⁸⁾. Kronik nikotin alımına bağlı olarak bu sistemde harabiyet olduğu ve selektif tip 1 kannabinoid reseptör antagonistleri ile sistemin yeniden yapılandırılabilceği düşünülmektedir. Bu reseptörlerden rimonabant ile 3, tarabant ile 1 adet randomize kontrollü çalışma mevcuttur^(4,39). Tarabant ile yapılan çalışmada sigara bırakma konusunda placeboya üstünlüğü gösterilememiştir. Rimonabant ile yapılan ilaç şirketlerine ait çalışmalarda 5 mg/gün dozlarda sigara bırakmaya katkısı olmadığı, 20 mg/gün dozda kullanıldığında ise 5 mg'lık doza ve placeboya göre sigara bırakma ile kilo alımının belirgin oranda daha az olduğu ve sigara bırakma oranını placeboya göre 1.5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bulantı ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir^(4,39). Rimonabant 2008 yılında mental hastalıklara yol açtığı gerekçesi ile üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir⁽³⁹⁾.

6. Immunoterapi (Nikotin Aşısı)

Mevcut sigara bırakma tedavileri, nikotin reseptörleri veya nikotinin beyinde salgılanmasına yol açtığı nörotransmitterler üzerinden etkili ilaçlardır. Nikotin aşısı ise, direk nikotinin kendisini hedef alan tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi, nikotine karşı gelişmiş veya geliştirilmiş antikorların serumda dolaşan nikotini bloke ederek beyne ulaşmasını engelleme prensibine dayanır. Böylece sigara içildiği zaman kişinin zevk alması engellenerek sigarayı azaltabileceği düşünülmektedir. Sigara içildiği zaman nikotin 10-20 saniyede beyne ulaşarak pozitif güçlendirici etkisini göstermeye başlar. Nikotine spesifik antikorlar verildiği zaman serumda nikotine bağlanarak büyük bir molekül oluşturduğu için nikotin kan-beyin bariyerini aşamaz ve eliminasyonu için geçen süre de yavaşlar. Normalde nikotinin yarı ömrü iki saattir ve karaciğerde metabolize olarak kotinine dönüşür. Antikorlara bağlandığı zaman nikotinin yarı ömrü altı saate kadar uzar, beyne ulaşması engellenir ve böylece bir sonraki sigara içme isteği için geçen süre de uzar. Aktif ve pasif olmak üzere iki aşılama yöntemi mevcuttur. Aktif yöntemde direk nikotin tekrarlayan dozlarda verilerek serumda antikor oluşması

sağlanır, pasif yöntemde ise hayvanlara immunojen verilerek veya in vitro olarak oluşturulan antikorlar purifiye halde verilir. Nikotin düşük molekül ağırlıklı bir madde olduğu için tek başına vücutta immunojenik cevap oluşturmaz, bu nedenle aktif aşılarda nikotini bağlayarak daha yüksek molekül ağırlıklı (hapten) hale gelmesini sağlayan bazı taşıyıcı proteinler (peptidler, kolera toksini, pseudomonas eksotoksini, virüs benzeri partiküller ve bakteriofajlar.....) kullanılır. Nikotin bu taşıyıcı proteinlere süksinik asit gibi bağlayıcılarla bağlanır. Bu yapının tamamına konjuge aşı denir. Bu haptenler, antijen bağlayan APC (dentrytik hücreler ve makrofajlar) hücreleri tarafından lenfositlere sunularak humoral mekanizma ile serumda nikotin spesifik antikor oluşması sağlanır. Aktif aşılama yüksek serum antikor seviyeleri elde edebilmek ve bunu aylarca sürdürebilmek için üç-dört ay iki-dört hafta aralıklarla enjeksiyon yapmak gerekir, pasif aşılama ise tek dozda yüksek serum düzeylerine erişmek mümkündür fakat daha pahalı bir yöntemdir⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Nikotin normalde serum proteinlerine %10 oranında bağlanır fakat deneysel çalışmalarda farelerde nikotinin antikorlara %80-99 oranında bağlandığı ve aşılamanın etkilerinin serumda oluşturdukları yüksek antikor titreleri ile ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda nikotin antikorlarının nikotine bağlanması sonucunda kendiliğinden nikotin alımı gibi nikotin bağımlılığı ile ilişkili davranışlarda azalma olduğu gösterilmiştir^(43,44). Bağımlılık (kokain, eroin...) tedavisinde immunolojik yaklaşımlarla ilgili ilk çalışmalar 40 yıl önce başlamıştır. İlk nikotin aşısı da 1973 yılında denenmiştir. İki binli yıllarda da ilaç endüstrisi nikotin aşısı ile ilgili klinik çalışmalara başlamıştır^(45,46). İlk yıllarda çalışılan aşılarda bakteri ve virüs toksinleri gibi taşıyıcı proteinler kullanılmıştır. Bu aşılarda hayvanlarda etkili sonuçlar alınmış olmasına rağmen klinik çalışmalarda aynı etki elde edilemediği için sonraki yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda nikotini bağlayan farklı bileşikler denenmeye başlanmıştır (örn sentetik nanopartiküller, doğada eriyebilen polimerler gibi). Birden fazla immunojenle kombine edilen multivalan nikotin aşısının da (örneğin; polisakkarid Pneumo 23 pnömone aşısı gibi) geliştirilebileceği düşünülmektedir. Multivalan aşılarda ilgili henüz hiç klinik çalışma yoktur⁽⁴⁶⁾. Nikotin aşısı ile yapılan deneysel çalışmalarda nikotinin beyne geçişinin azaldığı ve yarı ömrünün de uzadığı gösterilmiş olmakla birlikte nikotinin beyne ulaşması tamamen engellenememiş ve klinik çalışmalarda deneysel çalışmalarda elde edilen yüz güldürücü sonuçlar alınamamış, nikotin aşısının uzun süreli sigara bırakmadaki etkisi de zayıf bulunmuş-

tur^(45,46). Bunun pek çok nedeni olabilir. Öncelikle deney hayvanlarında ulaşılan yüksek antikor titrelerine klinik çalışmalarda ulaşılamamıştır. Normalde bir tek sigara içildiğinde serumda 1-1.5 mg (5-7 µmol) nikotin düzeyi oluşur ve bunu bloke edebilecek minimum nikotin spesifik antikor düzeyi 50-100 µg/mL'dir. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda davranışsal değişiklik sağlayacak antikor düzeyleri ise 100-500 µg/mL bulunmuştur. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda ulaşılabilen serum nikotin antikor düzeyi 1-5 µg/mL'dir. Bu nedenle de insanlarda etkili olabilecek serum nikotin antikor düzeyine ulaşmak henüz mümkün görünmemektedir⁽⁴⁶⁾. Deneysel çalışmalarda antikorun serum düzeyinin yanı sıra nikotine olan duyarlılığının da etkinliğini etkilediği gösterilmiştir. Bu duyarlılık, çözünürlük sabit katsayısı olan Kd ile gösterilir. Serum nikotin konsantrasyonu, bu Kd katsayısından yüksek olduğu zaman antikorun nikotini bağlama kapasitesi tama yakın kullanılmış olacağı için açıkta kalan nikotin nedeni ile etkinliği az olur, eğer serum nikotin konsantrasyonu, antikor Kd katsayısına yakın ya da daha az olursa o zaman antikor daha etkili düzeyde nikotini bağlayabilir. Etkili düzeydeki antikorlar, 10-100 nM Kd düzeyine (nikotini kolayca bağlayabilecek kadar yüksek, kolayca salabilecek kadar düşük düzeye) sahip olmalıdır^(41,44). Tütünde bulunan nikotin dışındaki diğer bileşikler de nikotin aşısının etkinliğini etkiliyor olabilir. Taşıyıcı proteinlere bağlayıcı bağların uzunluğu da aşılarda duyarlılığını etkileyebilir. Ayrıca, nikotin aşılarda serumda nikotin mevcutken onun akut etkilerini etkilemektedir fakat nikotin yokken ortaya çıkan nikotin eksikliği belirtilerine olan etkisi henüz tam bilinmemektedir^(41,46). Öte yandan nikotinin tamamını bağlayabilecek yeterli moleküler düzeyde antikor olsa bile nikotinin beyne ulaşmasını tamamen engelleyemeyebilir⁽⁴⁷⁾. Aşının etkili olabilmesi için antijenik epitoplara bağlı bulunduğu B ve T hücreleri tarafından tanınması ve B, T hücreleri, antijen bağlayan diğer APC hücreleri, folliküler ve dentritik hücreler, nötrofiller, NKT (naturel-killer T) hücreleri arasındaki koordinasyon da önemlidir⁽⁴⁸⁾. Deneysel çalışmalarda kişisel genetik farklılıkların da aşılarda etkinliğini değiştirebileceği gösterilmiştir^(41,46). Aşının uygulanma yolu da önemlidir. İntradermal uygulanan aşılarda intramüsküler yoldan uygulanana göre daha fazla immünolojik cevap oluşturduğu da deneysel çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾.

Piyasada birkaç firmaya ait nikotin aşısı bulunmakla birlikte henüz hiç biri sigara bırakma tedavisinde kullanılmak üzere lisans almamıştır. Bu aşılarda yapılan

faz II ve faz III çalışmalarda aşılarda serumda yeterince antikor oluşturamadığı tespit edilmiştir^(41,45,46). Bu aşılarda kullanılan nikotin bağlayıcı bileşikler pseudomonas aeruginosa eksotoksini, rekombinan kolera B toksini, virüs benzeri protein ve sentetik nanopartiküllerdir⁽⁴¹⁾.

Pasif aşılama ile aktif aşılamaya göre cevap daha çabuk oluşur fakat daha yüksek maliyet gerektirir, yarı ömrü daha kısadır, daha erken yoksunluğa yol açabilir. En önemli farkı da pasif aşılama ile kalıcı hafıza oluşmaz. İmmün yetmezlik olan hastalarda pasif aşılama tercih edilebilir^(41,46). Aktif ve pasif aşılamaların birlikte kullanıldığı bir deneysel çalışmada bu aşılarda tek başlarına kullanımından daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir^(41,49). Nikotin bağlayıcı antikorlar, sadece nikotine spesifik olup diğer moleküller, reseptörler ve nörotransmitterlere bağlanmazlar ve beyinde değil kanda dolaşan nikotine bağlanırlar. Bu nedenlerle çok fazla yan etki beklenmemektedir. Klinik çalışmalarda en fazla bildirilen yan etkileri aşı uygulanan yerde lokal hassasiyet, ağrı, şişlik ve endüryasyondur. Bu yan etkilerin %81'i hafif düzeyde bulunmuştur⁽⁴¹⁾. Bildirilen en fazla sistemik yan etkiler ise ağız kuruluğu, ağızda kötü tat, halsizlik, yorgunluk, miyalji ve baş ağrısı olup bunların da %85'i hafif düzeydedir^(41,50). Aşılarda ilgili yoksunluk belirtileri de bildirilmemiştir⁽⁴⁶⁾. Klinik çalışmalarda bildirilmiş bir tane şiddetli anafilaktik reaksiyon vardır, o da penisilin alerjisi olan bir kişidir⁽⁴⁶⁾. Sigara bırakma tedavisinde kullanılan tedavilerle ilgili son verilerin toplandığı Cochrane meta analizinde yer alan 4 nikotin aşısı çalışmasından ikisi endüstriye aittir. Bu 4 çalışmada da nikotin aşısı ile uzun süreli sigara bırakma başarısı placebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmamıştır⁽⁴⁾. Faz I ve II diğer klinik çalışmalarda da nikotin aşısının etkinliği gösterilememiştir. Henüz yayınlanmamış iki tane Faz III çalışma sonucunda da yüz güldürücü sonuç alınmamıştır^(41,46). Tek başına nikotin aşılarda yapılan klinik çalışmalar ile olumlu sonuç alınmadığı için diğer sigara bırakma tedavileri ile kombine edildiği çalışmalar da yapılmıştır. Nikotin aşısı ile vareniklin kombinasyonunun kullanıldığı Faz II çalışmalarda nikotin aşısının varenikline eklenmesi ile çok sınırlı bir etki elde edilebilmiş ve çok düşük antikor titrelerine ulaşılabilmıştır^(46,51,52). Nikotin reseptör antagonisti mecamylamine ile nikotin aşısının kombine edildiği çalışmada da nikotin aşısının ek katkısı gösterilememiştir⁽⁴⁶⁾. Nikotinin metaboliti olan kotinin, nAChR nikotin reseptörlerinin parsiyel agonisti olduğu için beyinde nikotine karşı antagonist etki de göstermek-

tedir. Eğer kotinin aşuları ile kotininin beyine ulaşması engellenebilirse beyinde daha az miktarda nikotin ile aynı sonuç elde edilebileceği için içilen sigara adenin azaltılabileceği düşünülmektedir^(41,53). Gebe farelerde yapılan deneysel çalışmalarda hem aktif hem de pasif aşılama ile nikotinin fetus beyine ulaşması engellenerek fetusu sigaranın yan etkilerinden koruyabileceği öngörülmüş olup, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir⁽⁴¹⁾. Teorik olarak nikotin aşularının, bağımlılığı ve relapsları azaltmasının yanı sıra adolesanlarda bağımlılığı önleyebileceği de varsayılmaktadır. Aşuların maliyet etkinliği de tartışılmaktadır. Çünkü henüz etkinlikleri kanıtlanmamıştır ve aşularla ilgili çalışmaların maliyetleri de oldukça yüksektir. Tüm bu sonuçlar aşularla ilgili çalışmaların devam etmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çünkü deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi eğer yüksek antikör düzeylerine ulaşılabilirse aşı etkili olmaktadır. Serumda antikör titresini etkili düzeyde arttırabilecek farklı bileşiklerle, farklı formlarda, farklı dozlarda hazırlanan aşuların ve diğer bırakma tedavileri ile kombinasyonlarının daha başarılı sonuçlar sağlayabileceği ümit edilmektedir. Yan etkilerinin az olması da çalışmaların devamını cesaretlendirmektedir^(41,46).

7. Gen Tedavisi

İkizlerde yapılan çalışmalarda sigaraya başlama ve içmeyi sürdürmenin %46-84, nikotin bağımlılığı değişkenliğinin de %75 genetik olduğu gösterilmiştir (54). Başka çalışmalarda da yoksunluk belirtilerinin %29-53, bırakma başarısının %51-54 genetik özelliklere bağlı olduğu gösterilmiştir^(55,56). Bu nedenle son yıllarda sigara bırakma ile ilgili çalışmalarda genetik etkiler üzerine yoğunlaşmıştır. İnsanlarda yapılan genetik çalışmalarda $\beta 2$ ve $\alpha 5/\alpha 3/\beta 4$ nAChR kolinerjik reseptörleri kodlayan genlerde tek bir nükleotid polimorfizminin sigara bırakmada etkisi olduğu gösterilmiştir. Fakat bu etki, çok küçüktür ve tekrar gösterilememiştir. Nikotin metabolizmasında rol oynayan CYP2A6 enzim aktivitesinin genotipik ve fenotipik özelliklerine bağlı olarak nikotin metabolizma hızı ile sigara bırakma başarısı ve sigara bırakma tedavileri (NRT, bupropion) arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok klinik ve tekrarlayan çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmaların çoğu küçük populasyonlarda ve belli etnik gruplarda yapılmıştır, henüz anlaşılma- mış pek çok genetik varyant mevcuttur. Gelecekte sigara bırakmada etkili kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedaviler geliştirilebilmesi için sigara bırakma üzerine etki eden genetik varyantlar ve gen-gen etkileşimleri ile ilgili prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁵⁷⁾.

KAYNAKLAR

1. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh FI, Drope J. *The Tobacco Atlas Fifth Edition*. Atlanta, USA: American Cancer Society and World Lung Foundation, 2015.
2. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline 2008 Update*, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service 2008.
3. Miranda JAR, Ruiz CAJ, Rebollo JCS. *Smoking cessation: update*. *Clin Pulm Med* 2013;20:129-36.
4. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. *Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5: CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
5. *Avrupa Sigara Bırakma Kılavuzu*. 2012 European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP), Türkiye Solunum Araştırma Derneği (TÜSAD). İstanbul, Golden Print Matbaacılık ve Tic. A.Ş. 2013.
6. Nørregaard J, Jørgensen S, Mikkelsen KL, Tønnesen P, Iversen E, Sørensen T, et al. *The effect of ephedrine plus caffeine on smoking cessation and postcessation weight gain*. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:679-86.
7. Robinson MD, Anastasio GD, Little JM, Sigmon JL Jr, Menscer D, Pettice YJ, et al. *Ritalin for nicotine withdrawal: Nesbitt's paradox revisited*. *Addict Behav* 1995;20:481-90.
8. Rush CR, Higgins ST, Vansickel AR, Stoops WW, Lile JA, Glaser PE. *Methylphenidate increases cigarette smoking*. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181:781-9.
9. Dani JA, and Bertrand D. *Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:699-729.
10. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
11. Stead LF, Hughes JR. *Lobeline for smoking cessation*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2: CD000124. doi: 10.1002/14651858.CD000124.pub2.
12. Walker N, Howe C, Bullen C, McRobbie H, Glover M, Parag V, et al. *Study protocol for a non-inferiority trial of cytosine versus nicotine replacement therapy in people motivated to stop smoking*. *BMC Public Health* 2011;11:880.
13. David SP, Lancaster T, Stead LF, Evins AE, Cahill K. *Opioid antagonists for smoking cessation (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD003086. doi:10.1002/14651858.CD003086.pub3.
14. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N. *Clonidine for smoking cessation (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4.
15. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Rivelli SK, Fleiss J, Cooper TB. *Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers*. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:670-679.
16. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. *Antidepressants for smoking cessation (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8.

17. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation (Review). *The Cochrane Database Syst Rev* 2011;8.
18. Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation (Review). *The Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD000191. doi: 10.1002/14651858.CD000191.pub2.
19. Levin ED, Behm F, Carnahan E, LeClair R, Shipley R, Rose JE. Clinical trials using ascorbic acid aerosol to aid smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*. 1993;33:211-23.
20. Levin ED, Rose JE, Behm F. Development of a citric acid aerosol as a smoking cessation aid. *Drug Alcohol Depend* 1990;25:273-9.
21. Behm FM, Schur C, Levin ED, Tashkin DP, Rose JE. Clinical evaluation of a citric acid inhaler for smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*. 1993;31:131-8.
22. Stead LF, Lancaster T. Nicobrevin for smoking cessation (Review). *The Cochrane Database Syst Rev* 2009;2.
23. D'Souza MS, Markou A. *Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments*. *Addict Sci Clin Pract* 2011;6:4-16.
24. Sala M, Braida D, Pucci L, Manfredi L, Marks MJ, Wageman CR, et al. CC4, a dimer of cytosine, is a selective partial agonist at $\alpha 4\beta 2/\alpha 6\beta 2$ nAChR with improved selectivity for tobacco smoking cessation. *Br J Pharmacol* 2013;168:835-49.
25. Yoshimura RF, Hogenkamp DJ, Li WY, Tran MB, Belluzzi JD, Whittemore ER, et al.
 - a. Negative allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors blocks nicotine self-administration in rats. *J Pharmacol Expl Ther* 2007;323:907-15.
26. Le Foll B, Goldberg SR, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor ligands for the treatment of tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:45-57.
27. Diaz J, Pilon C, Le Foll B, Gros C, Triller A, Schwartz JC, et al. Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *J Neurosci* 2000;20:8677-84.
28. Ramaswamy S, Bhatia SC. Aripiprazole Therapy for Nicotine Dependence. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8:47-9.
29. Kim SH, Han DH, Joo SY, Min KJ. The effect of dopamine partial agonists on the nicotine dependency in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:187-90.
30. Jarvik ME, Caskey NH, Wirshing WC, Madsen DC, Iwamoto-Schaap PN, Elins JL, et al. Bromocriptine reduces cigarette smoking. *Addiction* 2000;95:1173-83.
31. Caskey NH, Jarvik ME, Wirshing WC, Madsen DC, Iwamoto-Schaap PN, Eisenberger NI, et al. Modulating tobacco smoking rates by dopaminergic stimulation and blockade. *Nicotine Tob Res* 2002;4:259-66.
32. Liechti ME, Markou A. Role of the glutamatergic system in nicotine dependence: Implications for the discovery and development of new pharmacological smoking cessation therapies. *CNS Drugs* 2008;22:705-24.
33. Fu Y, Matta SG, Gao W, Brower VG, Sharp BM. Systemic nicotine stimulates dopamine release in nucleus accumbens: Re-evaluation of the role of N-methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:458-65.
34. Li X, Semenova S, D'Souza MS, Stoker AK, Markou A. Involvement of glutamatergic and GABAergic systems in nicotine dependence: Implications for novel pharmacotherapies for smoking cessation. *Neuropharmacology* 2014; 76:554-65.
35. Kenny PJ, Gasparini G, Markou A. Group II metabotropic and -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)/kainate glutamate receptors regulate the deficit in brain reward function associated with nicotine withdrawal in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306:1068-76.
36. Markou A. Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363:3159-68.
37. Vlachou S, Guery S, Froestl W, Banerjee D, Benedict J, Finn MG, et al. Repeated administration of the GABAB receptor positive modulator BHF177 decreased nicotine self-administration, and acute administration decreased cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 215:117-28.
38. Mackie K. "Cannabinoid receptors: where they are and what they do". *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:10-4.
39. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD005353.
40. LeSage MG, Keyler DE, Pentel PR. Current Status of Immunologic Approaches to Treating Tobacco Dependence: Vaccines and Nicotine-specific Antibodies. *The AAPS Journal* 2006;8: E66-75.
41. Goniewicz ML, Delijewski M. Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013;9:13-25.
42. Özge C. Sigara Bırakma Tedavisinde Yeni Tedavi Seçeneği: "Nikotin Aşısı". *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2006;18:231-4.
43. Pentel PR, Malin DH, Ennifar S, et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:191-8.
44. Keyler DE, Roiko SA, Benlhabib E, LeSage MG, St Peter JV, Stewart S, et al. Monoclonal nicotine-specific antibodies reduce nicotine distribution to brain in rats: dose and affinity-response relationships. *Drug Metab Dispos* 2005;33:1056-61.
45. Kinsey B. Vaccines against drugs of abuse: where are we now? *Ther Adv Vaccines* 2014;2: 106-17.
46. Pentel PR, LeSage MG. New Directions in Nicotine Vaccine Design and Use. *Adv Pharmacol* 2014;69:553-80.
47. Hicks MJ, Rosenberg JB, De BP, Pagovich OE, Young CN, Qiu JP, et al. AAV-directed persistent
 48. expression of a gene encoding anti-nicotine antibody for smoking cessation. *Sci Transl Med* 2012;4:140ra87.
 49. McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development.
 50. *Annu Rev Immunol* 2005;23:487-513.
 51. Cornish KE, Harris AC, LeSage MG, Keyler DE, Burroughs D, Earley C, et al. Combined active and passive immunization against nicotine: minimizing monoclonal antibody requirements using a target antibody concentration strategy. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1809-15.

52. Wagena EJ, de Vos A, Horwith G, van Schayck CP. The immunogenicity and safety of a nicotine vaccine in smokers and nonsmokers: results of a randomized, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Nicotine Tob Res* 2008;10:213-8.
53. Hoogsteder PH, Kotz D, van Spiegel PI, Viechtbauer W, Brauer R, Kessler PD, et al. The efficacy and safety of a nicotine conjugate vaccine (NicVAX(R)) or placebo co-administered with varenicline (Champix(R)) for smoking cessation: Study protocol of a phase IIb, double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMC Public Health* 2012;12:1052.
54. Tonstad S, Heggen E, Giljam H, Lagerback PA, Tonnesen P, Wikingsson LD, et al. Nicotine(R), a nicotine vaccine, for relapse prevention: A Phase II, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1492-501.
55. Oliver JL, Pashmi G, Barnett P, Mettens P, Biemans R, Monteyne P, et al. Development of an anti-cotinine vaccine to potentiate nicotine-based smoking cessation strategies. *Vaccine* 2007;25:7354-62.
56. Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 2005;35:397-406.
57. Pergadia ML, Heath AC, Martin NG, Madden PA. Genetic analyses of DSM-IV nicotine withdrawal in adult twins. *Psychol Med* 2006;36:963-72.
58. Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Lyons MJ, Tsuang M, True WR, et al. The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit. *Nicotine Tob Res* 2003;5:245-54.
59. Gold AB, Lerman C. Pharmacogenetics of smoking cessation: Role of nicotine target and metabolism genes. *Hum Genet* 2012. doi:10.1007/s00439-012-1143-9.