

Nikotin Sizi Nasıl Esir Alıyor? Tütün Bağımlılığının Nörobiyolojisi

How Does Nicotine Take You Captive? Neurobiology of Tobacco Addiction

Dr. Mehmet Atilla UYSAL

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

ÖZET

Nikotin, tütünün bağımlılık yapıcı ana maddesidir. Nikotin bağımlılığı, merkezi sinir sistemini etkileyen karmaşık ve çok yönlü bir hastalıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, nikotin bağımlılığının moleküler, hüresel ve genetik mekanizmalarını anlamamızı sağlamıştır. Bağımlılığın modern kavramlar kolinerjik ileti ve nikotinic asetil kolin reseptörleri (nAChR) hakkındaki bilgilere dayanmaktadır. Nikotin bağımlılığı genetik etkileri karmaşık olan bir süreçtir. Genetik etkiler, sigaraya başlama, devam etme, bağımlı olma eğiliminin tüm aşamalarında rol alır. Nikotin bağımlılığının nörobiyolojisi hakkında bilgilerimiz arttıkça, kişilere yönelik hedef tedaviler yakın gelecekte mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nikotin, bağımlılık, nikotinic asetil kolin reseptörleri, moleküler biyoloji.

SUMMARY

Nicotine is the major addictive component of tobacco. Nicotine addiction is a complex and multifactorial disease affecting the central nervous system. Recent studies have led to significant advances in our understanding of molecular, cellular and systems mechanisms of nicotine addiction. The modern concepts of nicotine addiction have based on the knowledge of cholinergic neurotransmission and nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Nicotine dependence is also a complex phenotype with complex genetic influences. Genetic factors operate at all steps of addictions, including vulnerability to initiation, continued use, and tendency to become dependent. Our knowledge of the nicotine dependence neurobiology is being increased; individuated targeted drug therapies will be available in the near future.

Keywords: Nicotine, dependency, nicotinic acetylcholine receptors, genetics, molecular biology.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Mehmet Atilla UYSAL
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
e-posta: dratilla@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2016.006

GİRİŞ

“Nikotin bağımlılığı” ilk kez Amerika Cerrahlar Birliği tarafından tanımlanmıştır⁽¹⁾. O tarihten itibaren tütün içeriğinin esas maddesi olan nikotinin bağımlılık yapıcı özelliği üzerine yoğunlaşmıştır⁽²⁾. Nikotin bağımlılığı bir hastalıktır⁽³⁾. Nikotin bağımlılığı, başta akciğer, kalp, damar hastalıkları olmak üzere tüm organlara zarar vererek ciddi sağlık sorunu oluşturmaktadır. Tütün ve tütün ürünleri kullanımının bırakılması, sağlık risklerini azaltmada önemli faydalar sağlamaktadır⁽²⁾.

Nikotin bağımlılığı üç farklı boyutta incelenebilir: 1. nikotin alımı ve nikotin almaya devam etmek, 2. nikotin alımı kesildiğinde yoksunluk bulgularının ortaya çıkması ve 3. nüklere seyretmesidir⁽²⁾.

Nikotin Alımı ve Nikotin Bağımlılığı

Nikotin, “Nicotiana tabacum” bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloid, renksiz, uçucu, sıvıdır (Şekil 1). Sigara ve diğer tütün ürünleri içildiğinde tütün maddesinden nikotin ayrılır. Sigara dumanındaki nikotin partikülleri akciğerlere ulaşır. Akciğerin ve küçük hava yollarının toplam alanı çok fazla olduğundan hızla sistemik dolaşıma katılarak beyne ulaşır⁽⁴⁾. Ufak molekülü ve lipofilik olduğundan mukozalardan kolaylıkla emilir. Zayıf bazdır, hücre membranından geçişi pH'ya bağlıdır. Alkali ortamda non-iyonizedir, kolay emilir. Asit ortamda iyonizedir, güç emilir. 10-20 saniye içinde yanak mukozası ve alveollerden merkezi sinir sistemine ulaşır. Emilen nikotin; tütün ürününü kişinin çekme hacmine, derinliğine, oda havasındaki dilüsyonuna ve çekme sıklığına bağlıdır^(4,5).

Nikotinin yarı ömrü iki saattir. Düzenli içenlerde plazma nikotin düzeyi 20-40 ng/mL dir. Başlıca metabolize olduğu yer karaciğer, atıldığı organ böbrektir. Metaboliti kotinin olup yarılanma ömrü 14-20

saattir⁽⁵⁾. Nikotin alındıktan sonra hızla beyin dokusuna geçer ve nikotinic asetilkolin reseptörlerine (nAChR) bağlanır (Şekil 2). Nikotinin bu reseptörler üzerindeki etkisi asetilkolinden daha güçlüdür. Kolinerjik bir agonist olan nikotin, kanalın dışına bağlandığında, kanal açılır (ligand gate) ve sodyum ve kalsiyum gibi katyonların içeri girmesine izin verir. Bu katyonlar, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive ederek daha fazla kalsiyumun kanaldan içeri girmesini sağlarlar (Şekil 3)^(6,7).

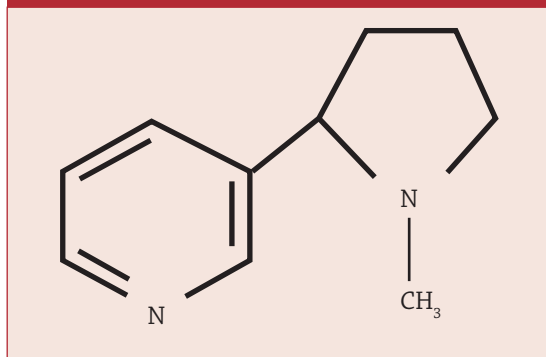
Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sisteminde bulunana nAChR, beş protein alt ünitesinden (subunit) oluşur. 10 α , 4 β alt üniteleri bilinmektedir⁽⁶⁾. En azından 14 farklı nAChR alt tipi vardır. α ve β ünitelerin oluşturduğu heteromik reseptörler olduğu gibi sadece α ünitelerinden oluşan homomerik reseptörler de vardır. nAChR'lerin ACh veya nikotine bağlanabilmesi için iki farklı bağlanma bölgesi vardır. Agonist (Nikotin), asetil kolin reseptörlerini aktive etmede daha güçlüdür ve daha uzun süre etkini gösterir. İnsan beyninde bol bulunan alt reseptörler $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ ve $\alpha 7$ (homomerik) dir. $\alpha 4\beta 2$ insan beyninde en çok bulunan reseptör tipidir ve nikotin bağımlılığında anahtar rolü oluşturduğu düşünülmektedir. $\alpha 4\beta 2$ agonisti olan vareniklin, sistisin, dianiklin gibi moleküller nAChR'lerini duyarsız hale getirir^(2,8).

$\beta 2$ alt ünite geni çıkarılan farelerin nikotin alma isteklerinin kaybolduğu, bu genin ventral tegmental alanda (VTA) tekrar sağlandığında nikotin aşermelerinin geri geldiği gösterilmiştir⁽⁹⁾. $\alpha 4$ alt ünitesinin de nikotine karşı duyarlılıkta önemli olduğu düşünülmektedir⁽¹⁰⁾.

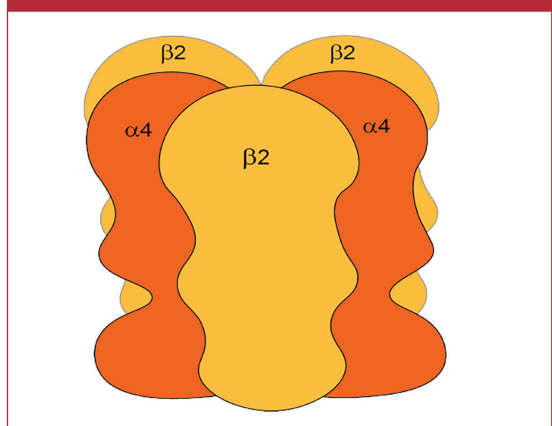
Nikotin Bağımlılığının Biyolojisi

Beyin görüntüleme yöntemleri, nikotinin başlıca etkilerininin prefrontal korteks, talamus ve görme sisteminde olduğunu göstermektedir. Bu sistem

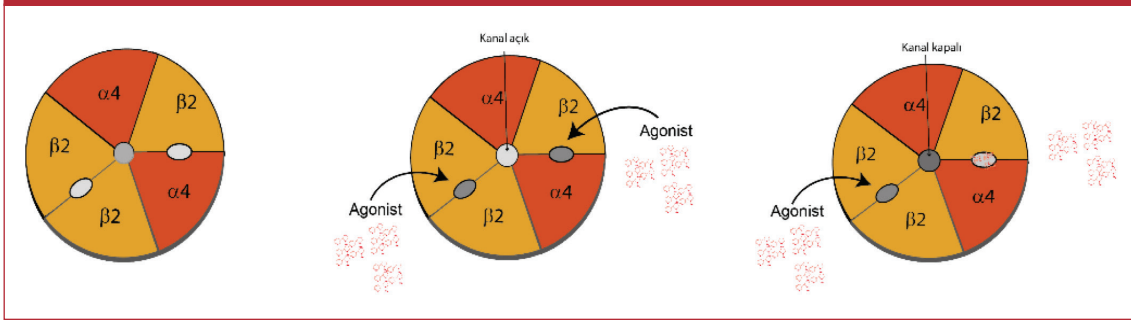
Şekil 1. Nikotin molekülü.



Şekil 2. Nikotinic asetil kolin reseptörleri ($\alpha 4\beta 2$).



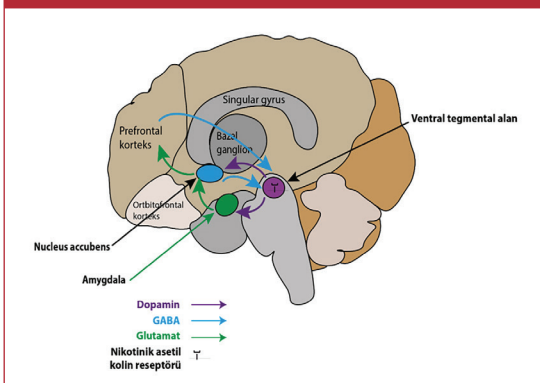
Şekil 3. Nikotinik asetil kolin reseptörlerinin uyarılması (kaynak 2'den değiştirilerek yeniden çizilmiştir).



kortikobazal ganglion talamik beyin yolağının uyarılması ile uyumludur^(4,11). nAChR' lerinin uyarılması başta dopamin olmak üzere birçok nörotransmitterin salınımına yol açar. Mezolimbik alanda, korpus striatumda ve frontal kortekste dopamin salınımı gerçekleşir. Orta beyinde VTA' da yer alan dopaminerjik nöronlar ve nükleus akkubens (accubence) kabuğundan salınan dopaminin nikotinin ödüllendirici sisteminin temelini oluşturmaktadır. Dopamin, haz ve iştah azalmasından sorumludur. Diğer salınan nörotransmitterlerden norepinefrin; zindelik ve iştah azalması, asetil kolin; zindelik, bilişsel fonksiyonlarda artış, glutamat; öğrenme ve hafızada artış, seretonin, duyu durum ve iştahta azalma, β-endorfin ve Gama Aminobutirik Asid (GABA) anksiyete ve gerginlikte azalmadan sorumlu olmaktadır (Şekil 4)^(4,12).

Nörotransmitterlerin çoğu, presinaptik aralıkta nAChR lerinin uyarılması sonucu salınsa da nörotransmitterlerin doğrudan salınımına neden olduğu da düşünülmektedir. Dopamin salınımı, GABA salınımının inhibisyonu ve glutamat salınımı aracılığı sayesinde kolaylaşır. Doğrudan ve doğrudan olmayan nörotransmitter salınımı sonucu (bağımlılarda) beyinde monoamin oksidaz A ve B aktivitesini azalır ve monoaminerjik nörotransmitter dopamin ve sinaptik aralıkta artışa neden olur⁽¹¹⁾.

Şekil 4. Nikotin bağımlılığı yolağı.

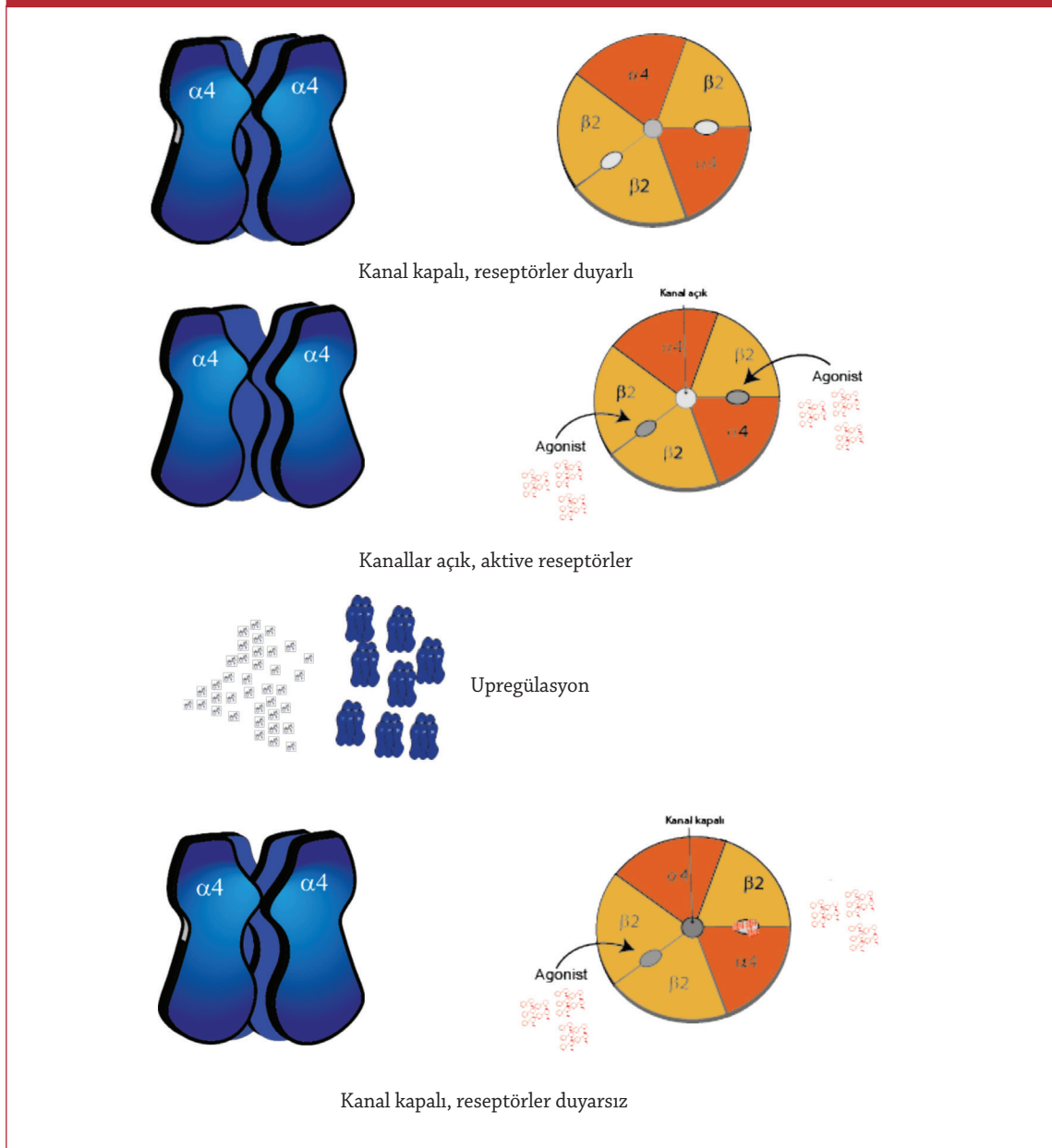


Tolerans; bağımlılık yapıcı bir maddenin tekrarlanan dozlarda alımı ile, ilk dozdan daha az etki görülmesi olarak tanımlanır. Nikotine dolayısı ile sigara sigaraya karşı tolerans gelişir. Yani, aynı etkinin sürekliliği sağlamak için giderek artan dozlarda madde alma gereksinimi oluşur. Nikotine tekrarlayan maruziyeti sonucu, nöroadaptasyon gelişir. Nöroadaptasyon, nAChR lerinin artışına bağlıdır. Bu artış, reseptörlerin nikotin aracılı duyarsızlaşması ve nikotine karşı yanıtta upregülasyonu sonucu oluşur⁽¹³⁾. Duyarsızlaşmanın nikotine karşı toleransta ve bağımlılığın artışında çok önemi bir rolü vardır. Aşırme ve çekilme bulguları, daha önce duyarsız olan α4β2 nACh reseptörlerinin doldurulamadığı veya gece uykusu sonrası oluşur⁽¹⁴⁾. Nikotinin tekrar sağlanması ve bu reseptörlerin duyarsızlaşması ile yoksunluk bulguları azalır. Sigara bağımlılarında nACh reseptörleri duyarsız hale geldiğinden normalde günde içtikleri sigara sayısı ile bu reseptörler doygun halde tutarlar⁽¹¹⁾. Diğer bir deyişle, bağımlılar yoksunluk bulgularından kaçınmak için α4β2 nAChR' lerini duyarsız halde tutmaya çalışırlar (Şekil 5).

Diğer teori ise; bağımlılarda koşullu sigara içiminin beyindeki nACh reseptörlerinin duyarsızlaşma ve doygun halde tutmak için bir davranış biçimi gerçekleştirdiğini öne sürmektedir^(4,15). Aslında, her iki teoride birbirini tamamlamaktadır. Gerçekten de sigara bağımlıları yoksunluk bulgularının ortaya çıkmasını engellemek için nikotin seviyelerini ve nikotinin ödüllendirici etkilerini sabit tutmaya çalışmaktadırlar.

Nikotin ve Nikotin Yoksunluğunun Psikoaktif Etkileri

Nikotin, uyarandır, zevk verir stres ve kaygıyı azaltır. Sigara içiciler günlük hayatlarında duyu durumlarını kontrol etmeye çalışırlar. Sigara, konsantrasyonu ve reaksiyon zamanını arttırarak kişinin performansını arttırır. Bağımlı sigarayı bırakırsa, yoksunluk bulguları ortaya çıkar. Yoksunluk bulguları; irritabilite, depresif duyu durum, huzursuzluk, anksiyete, aile ve arkadaşlarla geçimsizlik, konsantrasyon güçlüğü, iştah artışı,

Şekil 5. Bağımlılarda yoksunluk bulgularından kaçınma mekanizması.

yerinde duramama ve tütün içme arzudur⁽¹⁶⁾. Sigaryayı bırakan kişiler, tedavi edilmezse, bu duygu durum bozukluğu, psikiyatrik hastalıklarda görülen duygu durum bozuklukları kadar şiddetli olabilir⁽¹⁷⁾. Diğer yoksunluk bulguları ise, hayattan ve daha önce zevk aldığı işlerden zevk alamama olabilir. Bu ödüllendirici mekanizmalar ve yoksunluk bulguları kişilerin sigara bağımlısı olmasında en önemli etkenlerdir.

Koşullu Davranış

Bütün madde alımı davranışı koşullara bağlı olarak öğrenilebilir. Maddenin alınımının farmakolojik etkile-

ri sonucu madde alma bir davranış biçimine dönüşür. Madde alımı davranış biçimine döndükçe, maddenin farmakolojik etkileri birbirini tamamlar. Madde alımı ile duygu durum değişikliği de olur ve bu durum çevre faktörleri ile birlikte nikotinin ödüllendirici etkilerini pekiştirir. Yapılan hayvan çalışmaları nikotinin koşullu maruziyetine bağlı olarak kompulsif davranış değişikliği oluştuğunu göstermiştir. Nikotin verildiğinde beyin ödüllendirici eşiği artar ve ödüllendirme yeteneği azalır^(18,19).

Kişiler alışkanlık olarak yemek sonrası, kahve veya çay, alkol ve sigara içen arkadaşlar ile daha fazla sigara

ra içerler. Çevresel faktörler sigara içme davranışı için önemli bir etkidir. Kullanılan tütün çeşidi, tadı ve kokusu da kullanımı etkiler. Sigara içicisinin huzursuz eden durumdan sigara içerek kurtulması inancı da, sigara içme davranışını pekiştirir.

Sigara Bırakmaya Yardım İçin Farmakoterapi Mekanizmaları

Yukarda anlatılan nikotininin farmakolojik etkileri tütün bağımlılığının temelini oluşturur. İlaç tedavisinin temellerini; nikotinin ödüllendirici etkisinin engellenmesi ve yoksunluk bulgularının gelişmesini önlemek veya azaltmak olmalıdır. İlaç tedavisi beyindeki hedef reseptörlere özgü olmalı ve ilacın istenmeyen yan etkileri de az olmalıdır.

Nikotin Bağımlılığına Yatkınlık

Genetik: İkiizlerle yapılan birçok genetik çalışmaların meta-analizi sonucunda sigara bağımlılığının genetik yapı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Sigara içme alışkanlığına başlamada genetik katkının erkeklerde %35, kadınlarda %52, sigara bağımlılığının gelişmesinde ise erkeklerde %45, kadınlarda %60 olduğu düşünülmektedir. Sigara içicilerde genetik farklılıklar; nikotin bağımlılığı düzeyine, sigara bırakma sürecine ve sigara bırakma ilaçlarına yanıtta değişkenlik gösterebilmektedir⁽²⁰⁾.

Sitokrom P450 2A6 (CYP2A6): CYP2A6 enzimi karaciğerde bulunur ve nikotinin kotinine dönüşümünün %90'undan sorumludur⁽²¹⁾. Kotinin ise trans-3'-hidroksikotinin (3HC)'e çevrilir ki, bu dönüşümün tamamından CYP2A6 enzimi sorumludur. 3HC/COT oranı, nikotin metabolit oranı (NMR) olarak da bilinir ve CYP2A6 enzim aktivitesini gösterir⁽⁵⁾. Nikotin metabolizmasında çevresel faktörler de rol oynasa da, CYP2A6'nın genetik farklılık göstermesi sonucunda nikotin metabolizması bireyler arasında oldukça değişkenlik gösterir. CYP2A6'nın 35 adet varyant alleli olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. Genetik farklılıklara bağlı olarak enzim aktivitesinde azalma veya artma olmaktadır. Kan nikotin düzeyi ile nikotin aşermesi arasında negatif korelasyon vardır. Yani kan nikotin düzeyi arttıkça, nikotin arzusu azalmaktadır. Bu nedenle tiryakiler, sigaranın ödüllendirici etkilerini yaşayabilmek için içtikleri sigara miktarı ve derinliğini kontrol ederek nikotinin kan seviyesini sabit tutmaya çalışırlar⁽²³⁾. Günde içilen sigara adedi, inhalasyon yoğunluğu, bağımlılık derecesi, aşermeler ve sigara bırakma başarısı nikotinin farmakokinetiğindeki bu değişikliklere bağlı olabilir. Sigara bağımlılarının büyük bölümü sigara içmeye genç ergenlik döneminde başlarlar. Nikotini CYP2A6 yoluyla yavaş metabolize

eden bireyler, sigara bağımlısı olmada yüksek risk taşırlar. Mekanizması tam olarak bilinmese de nikotin MSS' de uzun süre kalması ve yavaş atılması genotip farklılıklarına bağlanmaktadır. Beyinde nikotinin pozitif pekiştirici etkisinin nikotinin uzun süre beyinde kalması sonucu olabilir⁽²⁰⁾. Sigaranın oluşturduğu ateş basması, hafif sersemlik, bulantı, rahatlama gibi etkilerinin de kişiler arasında farklılık göstermesi, CYP2A6 enzimi aktivitesinin bazı kişilerde yüksek bazı kişilerde düşük olmasına bağlıdır⁽²⁴⁾.

CYP2B6'nın nikotin metabolizmasında rolü %10'dur. Ancak sigara bırakma tedavisinde sık olarak kullanılan Bupropiyonu metabolize etmektedir. Yavaş CYP2B6 metabolize eden sigara bağımlılarda Bupropiyonun sigara bırakmada başarıyı arttırabileceği gösterilmiştir. CYP2B6'nın CYP2B6*5 varyantı, dolayısı ile CYP2B6'nın düşük ekspresyonu sonucu plasebo kullananlarda, bırakma sonrası daha fazla aşerme ve düşük bırakma oranları gösterilmiştir. Bupropiyon kullananlarda ise CYP2B6*5 varyantı taşıyan erkeklerde yoksunlukta azalma gözlenirken, kadınlarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir⁽²⁵⁾. Ancak CYP2B6*5 varyantı konusunda yapılan diğer çalışmalarda farklılıklar bulunmaktadır. Eğer bu allel bupropiyon metabolizmasını azaltırsa, sigara bırakmada başarısı düşecektir. Çünkü bupropiyonun aktif metaboliti olan ve dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe eder hidroksibupropiyonda da azalmaya yol açar⁽²⁶⁾. Yapılan bir çalışmada, yüksek hidroksibupriyon seviyesi olan bağımlıların sigara bırakma başarısının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Ancak farklı çalışmalarda bu bulgu net olarak teyit edilememiştir⁽²⁰⁾.

Cytochrome P450 2A13 (CYP2A13): İnsanlarda nikotini kotinine çevirebilmektedir. Ancak etkinliği çok azdır. CYP2A13 mutasyonlarının akciğer kanseri gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Flavin içeren Monoksijenaz (FMO)'lar: FMO'lar nikotin metabolizmasında rol alırlarsa da etkinliği kısıtlıdır. FMO3 karaciğerde görülen en sık formudur. FMO1 ise böbreklerde bulunur. Bu enzimlerin genetik varyasyonları nikotin metabolizmasını etkileyebileceği düşünülse de, genetik farklılıkların sigara bağımlılığına etkisi gösteren çalışmalar yeterli değildir⁽²⁰⁾.

UDP-Glucuroniltransferaz (UGT)'lar: Nikotin ve kotinin UGT'lar tarafından N-glukuronidasyon yolu ile nikotin ve kotinin glukuronid olarak idrarda atılır. Bireyler arasında nikotinin glukuronidasyonun farklılık gösterdiği bulunmuştur. UGT genlerinde varyasyonlar, sigara içme davranışını etkileyebilirler⁽²⁰⁾.

MSS'deki hedef hücrelerdeki genetik değişiklikler:

Nicotinic acetylcholine reseptörleri: nAChR'in alt ünite (subünit) genetik varyasyonları, sigara başlamada ve sigara başlama yaşı ile ilişki göstermektedir. Örneğin; nAChR $\beta 2$ alt ünitesi sigara başlama yaşı ile yakın ilişkilidir⁽⁹⁾. $\beta 2$ alt ünitesi dopamin salınımına aracılık eder. CHRN2 geni $\beta 2$ alt ünitesini kodlar. $\beta 2$ alt ünitesi varyantları dopamin salınımını azaltarak sigaraya başlamayı önleyebilir. CHRN4 genin Avrupa'da popülasyonunda genç yaşta sigaraya başlama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. $\alpha 4$ nAChR'nün genetik varyasyonunun sigara bağımlılığı için ilişkili olduğu bulunmuştur. Sigara bırakma ilacı olarak kullanılan vareniklinin hedef hücreleri $\alpha 4\beta 2$ 'dir. CHRNA4 (rs3787138, rs2236196, rd6062899), CHRNA5 (rs518425), CHRNA5 (rs518425), CHRNA7 (rs6494121) ve CHRN2 (rs3811450) olan ve vareniklin ile tedavi edilen grupta üç aylık bırakma oranlarının yüksek olduğu gösterilse de bu varyasyonların tedaviye olan etkileri konusunda elimizdeki veriler yeterli değildir⁽²⁰⁾.

Dopamine (DAT) taşıyıcılar: DAT, Na⁺/Cl⁻-bağımlı bir transmembran proteinidir. Presinaptik uçta dopaminin yeniden geri alınımı ve salınımını düzenlerler. DAT aktivitesinde artma veya azalma dopamin geri emilimini düzenleyerek reseptörlere dopamin bağlanmasını değiştirir. DAT, 64 kb DAT1/SLC6A3 geni tarafından kodlanır ve 3'-UTR de 40-bp ardışık değişken tekrarlar (VNTR) polimorfizimlerle en sık gözlenen mutasyonlardır. Bu genlerdeki polimorfizimler DAT aktivitesini arttırabilir veya azaltabilir. SLC6A3 gene varyasyonu nikotin bağımlılığında bazı etnik gruplarda sigara bağımlılığı için risk oluşturduğu gösterilse de farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda bu teyit edilememiştir⁽²⁰⁾.

Dopamin metabolizması: Dopamin, monaminoksidazlar (MAO), catechol-O-metiltransferaz (COMT) ve dopamin β -hidroksilaz (DBH) tarafından metabolize edilir. Bu enzimleri kodlayan genler polimorfizm gösterir. MAO-A varyantlarının sigara bağımlılığı olma riski yarattığı gösterilmiştir. COMT varyantlarının sigara içme riskini azaltabileceği gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Dopamin reseptörleri: Dopamin reseptörlerinin beş (D1-D5) tipi vardır. D1-D5 alt tipleri genler tarafından kodlanır. DRD2 ve DRD4 genleri en sık çalışılan genlerdir. DRD4'ün birçok çalışmada sigara başlama yaşı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DRD1 genin ise ağır sigara içimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DRD2 gen varyasyonlarının da bağımlılıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir^(20,28).

Serotonin sentezi: TPH1 ve TPH2 genleri tarafından kodlanan Triptofan hidrosilaz serotonin sentezinden sorumludur. TPH1 mutasyonlarının sigara bağımlılarında sigara içmeyenlerde daha fazla bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Sonuç olarak, nikotin metabolizması ve MSS yanıtındaki genetik farklılıklar, sigara bağımlılığı gelişimi, sigaraya başlama yaşı, içilen sigara miktarı, sigara bırakma başarısını etkilemektedir. Sigara bırakma tedavilerinde genetik varyasyonların göz önüne alınması, gelecekte kişiselleştirilmiş tedavilerin sigara bırakma başarısını arttırabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. US Department of Health and Human Services. *The health Consequences of Smoking: A report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Cancer for Chrons Disease Prevention and health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
2. Zaveri NT, Rollema H, Gary ES. *Nicotine Dependence*. In: Loddenkemper R, Kreuter M(eds). *The Tobacco Epidemic; 2nd revised and extended edition*. Germany: Karger 2015: 27-57.
3. Hughes JR, Helzer JE, Lindberg SA. Prevalence of DSM/ICD-defined nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2006; 85(2): 91-102.
4. Benowitz NL. *Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment*. *Am J Med*. 2008; 121(4 Suppl 1): S3-10.
5. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P, 3rd. *Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers*. *Handb Exp Pharmacol*. 2009(192): 29-60.
6. Dani JA, De Biasi M. *Cellular mechanisms of nicotine addiction*. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001; 70(4): 439-46.
7. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. *Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling*. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25(6): 317-24.
8. Zaveri NT, Bertrand S, Yasuda D, Bertrand D. *Functional characterization of AT-1001, an alpha3beta4 nicotinic acetylcholine receptor ligand, at human alpha3beta4 and alpha4beta2 nAChR*. *Nicotine Tob Res*. 2015; 17(3): 361-7.
9. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, Lena C, Marubio LM, Pich EM, et al. *Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine*. *Nature*. 1998; 391(6663): 173-7.
10. Maskos U, Molles BE, Pons S, Besson M, Guiard BP, Guilloux JP, et al. *Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors*. *Nature*. 2005; 436(7047): 103-7.
11. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D, et al. *Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors*. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(8): 907-15.

12. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005; 8(11): 1445-9.
13. Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005; 48(3): 420-37.
14. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron.* 1996; 16(5): 905-8.
15. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a pre-clinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected]. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6(6): 899-912.
16. *Diagnostic and Statistical Manual Manual of Mental Disorders- Forth Edition.* Washington, DC:American Psychiatric Association 1994.
17. Hughes JR. Clinical significance of tobacco withdrawal. *Nicotine Tob Res.* 2006; 8(2): 153-6.
18. Olausson P, Jentsch JD, Taylor JR. Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 173(1-2): 98-104.
19. Kenny PJ, Markou A. Conditioned nicotine withdrawal profoundly decreases the activity of brain reward systems. *J Neurosci.* 2005; 25(26): 6208-12.
20. Tanner JA, Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015; 23: 37-86.
21. Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 282(3): 1608-14.
22. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2a6.htm>. Erişim tarihi: Kasım 2016
23. McMorrow MJ, Foxx RM. Nicotine's role in smoking: an analysis of nicotine regulation. *Psychol Bull.* 1983; 93(2): 302-27.
24. Audrain-McGovern J, Al Koudsi N, Rodriguez D, Wileyto EP, Shields PG, Tyndale RF. The role of CYP2A6 in the emergence of nicotine dependence in adolescents. *Pediatrics.* 2007; 119(1): e264-74.
25. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Pinto A, Hawk L, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics.* 2002; 12(8): 627-34.
26. Carroll FI, Blough BE, Mascarella SW, Navarro HA, Lukas RJ, Damaj MI. Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. *Adv Pharmacol.* 2014; 69: 177-216.
27. Zhu AZ, Cox LS, Nollen N, Faseru B, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, et al. CYP2B6 and bupropion's smoking-cessation pharmacology: the role of hydroxybupropion. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(6): 771-7.
28. Laucht M, Becker K, Frank J, Schmidt MH, Esser G, Treutlein J, et al. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 47(6): 673-81.