

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİGARA BAĞIMLILIĞINDA NİKOTİNİK KOLİNERJİK  
RESEPTÖRLER VE CYP2A6, CYP2B6, İLAÇ TAŞIYICI  
PROTEİNİ MDR1, NÖRONAL NİTRİK OKSİT SENTAZ  
GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİ**

**Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU**

**Tıbbi Farmakoloji Programı**

**Doktora Tezi**

**ANKARA**

**2019**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİGARA BAĞIMLILIĞINDA NİKOTİNİK KOLİNERJİK  
RESEPTÖRLER VE CYP2A6, CYP2B6, İLAÇ TAŞIYICI  
PROTEİNİ MDR1, NÖRONAL NİTRİK OKSİT SENTAZ  
GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİ**

**Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU**

**Tıbbi Farmakoloji Programı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU**

**İkinci Danışman  
Prof. Dr. Alper B. İSKİT**

**ANKARA  
2019**

**SİGARA BAĞIMLILIĞINDA NİKOTİNİK KOLİNERJİK RESEPTÖRLER VE CYP2A6,  
CYP2B6, İLAÇ TAŞIYICI PROTEİNİ MDR1, NÖRONAL NİTRİK OKSİT SENTAZ GENETİK  
POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİ**

**Ahmet MÜDERRİSOĞLU**

**Danışman: Prof. Dr. Melih Ö. BABAĞLU**

**İkinci Danışman: Prof. Dr. Alper B. İSKİT**

Bu tez çalışması 17/01/2019 tarihinde jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Programı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

*Prof. Dr. M. Yıldırım SARA*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

**Üye:**

*Prof. Dr. Halit Sinan SÜZEN*

*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

**Üye:**

*Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS*

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

**Üye:**

*Prof. Dr. Ümit YAŞAR*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

**Üye:**

*Doç. Dr. Güray SOYDAN*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

31 Ocak 2019

*Prof. Dr. Diclehan ORHAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

17/01/2019

Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU



i

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metodların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU*



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU'na ve eş danışman hocam Sayın Prof. Dr. Alper Bektaş İSKİT'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim süresince görüşlerinden faydalandığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalının değerli hocaları Prof. Dr. Atilla BOZKURT, Prof. Dr. Ümit YAŞAR, Prof. Dr. Mehmet Yıldırım SARA, Doç. Dr. Ahmet Mert ERTUNÇ ve Doç. Dr. Güray SOYDAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen ve hastaların toplanmasını sağlayan Hacettepe Hastaneleri Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne, Doç. Dr. Elif BABAOĞLU ve Dr. Elif Tuğçe KORKMAZ'a teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sırasında birlikte çalıştığım Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve çalışanlarına teşekkür ederim. Bana çalışmalarım sırasında büyük bir özveri ile yardımcı olan Dr. Said Nuri KALKIŞIM'a teşekkür ederim.

Bana destek olan arkadaşım İlker GÜRCAN'a teşekkür ederim.

Benden karşılıksız maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, ablama ve kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Müderrişoğlu, A. Sigara Bağımlılığında Nikotinik Kolinerjik Reseptörler ve CYP2A6, CYP2B6, İlaç Taşıyıcı Proteini MDR1, Nöronal Nitrik Oksit Sentaz Genetik Polimorfizmlerinin Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2019.** Sigara ve tütün kullanımı sağlık sorunlarına yol açar. Buna rağmen sigara kullanımı yaygındır. Bunun nedeni sigarada bulunan nikotinin bağımlılığa yol açmasıdır. Sigara bağımlılığının tedavisinde nikotin, bupropion ve vareniklin kullanılmaktadır. İlaçlı tedaviler sigara bırakma oranlarını ilaçsız girişimlere göre arttırmakla birlikte halen başarı oranları düşüktür. Sigara bıraktırma tedavilerinin başarısını arttırmak için farmakogenomik optimizasyon gerekebilir. Nikotin, beyinde nikotinik kolinerjik reseptörleri etkiler ve CYP2A6 enziminin önce kotinine, ardından trans-3'-hidroksikotinine çevrilerek metabolize edilir. CYP2B6 enzimi de nikotin metabolizmasına katkıda bulunur. İlaç taşıyıcı proteini MDR1 kan-beyin bariyerinde yaygın bulunan bir dışa-atım pompasıdır. Nöronal nitrik oksit sentaz sinir dokusunda nitrik oksit sentezinden sorumludur. Bu çalışmadaki amaç; *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, \*9, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503- rs2032582-rs1045642, *nNOS* ekzon 18-ekzon 29 polimorfizmlerinin Türk toplumunda sigara bağımlılığını ve sigara bırakma tedavilerinin başarı oranlarını nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır. Sigara içen ve bu amaçla ilaç kullanan 130 birey ve sigara kullanmayan 130 birey çalışmaya dahil edildi. Nikotin bağımlılık düzeyleri Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi ile saptandı. Sigara kullanan 130 bireyden 70'si ağır nikotin bağımlısı, 60'sı orta ve hafif nikotin bağımlısı idi. Sigarayı bıraktırma amacıyla 40 bireye nikotin replasman tedavisi, 47 bireye bupropion, 15 bireye bupropion+nikotin replasman tedavisi, 28 bireye vareniklin tedavisi başlandı. Tedaviden 12 hafta sonra bireyler telefon ile aranarak sigarayı bırakıp bırakmadıkları soruldu. Genetik analizler polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon analizi yöntemleri kullanılarak yapıldı. Nikotin metabolit oranı yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanılarak ölçüldü. *CHRNA4* rs1044396 AA genotipi (p=0,02), *CHRNA5* rs16969968 A aleli (p=0,003), *MDR1* rs1128503 T aleli (p=0,01) ve *MDR1* rs2032582 T/A aleli (p=0,018), *MDR1* TT-TT-TT haplotipi (p= 0,047) nikotin bağımlılığının orta ve hafif olması ile ilişkili bulundu. *CHRNA3* rs578776 T aleli bupropion+NRT tedavisinde bırakma oranının azalması ile ilişkiliydi (p=0,033). *nNOS* ekzon 29 TT genotipi bupropion tedavisinde sigara bırakma oranının yüksek olması ile ilişkili bulundu (p=0,034). Bu bulgular *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396, *CHRNA5* rs16969968, *MDR1* rs1128503, *MDR1* rs2032582, *nNOS* ekzon 29 polimorfizmlerinin sigara bağımlılığı tedavisinin farmakogenomik optimizasyonunda yeni biyobelirteçler olarak katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sigara, nikotin, bupropion, vareniklin, polimorfizm

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TSA-2017-12810).



## ABSTRACT

**Muderrisoglu, A. Effects of Genetic Polymorphisms of Nicotinic Cholinergic Receptors and CYP2A6, CYP2B6, Efflux Protein MDR1, Neuronal Nitric Oxide Synthase on Cigarette Dependence, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Philosophy of Doctorate (PhD) Thesis in Medical Pharmacology, Ankara, 2019.** Smoking causes health problems. Yet, cigarette use is common because of nicotine in cigarettes which causes dependence. Currently, nicotine itself, bupropion and varenicline are used in smoking cessation therapies. Although drug therapy increases the chance of smoking cessation as compared to interventions without drugs, cessation rates are still low. Pharmacogenomic optimization of smoking cessation therapies may increase the success rates. Nicotine acts on nicotinic cholinergic receptors. CYP2A6 metabolizes nicotine first to cotinine and then to trans-3'-hydroxycotinine. CYP2B6 contributes to metabolism. MDR1 is an efflux protein which is widely expressed in central nervous system. Neuronal nitric oxide synthase is responsible for synthesis of nitric oxide which is a neurotransmitter in central nervous system. Our aim in this study is to investigate the effects of *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, \*9, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642, *nNOS* exon 18 and exon 29 polymorphisms on nicotine dependence and smoking therapy outcomes. 130 smokers who applied to a clinic for smoking cessation and 130 non-smokers were recruited. Severity of nicotine dependence in smokers were determined by the Fagerström test for nicotine dependence. 70 smokers were highly nicotine dependent, whereas 60 were moderately or low dependent. For smoking cessation, 40 smokers used nicotine replacement therapy, while 47 used bupropion, 15 used bupropion plus nicotine replacement therapy and 28 used varenicline. After 12 weeks of treatment, the subjects were re-contacted for asking if they were able to quit smoking or not. Genotyping was performed by polymerase chain reaction and restriction analysis. Nicotine metabolite ratios were determined by using liquid chromatography. AA genotype of *CHRNA4* rs1044396 (p=0.02), A allele of *CHRNA5* rs16969968 (p=0.003), T allele of *MDR1* rs1128503 (p=0.01), T/A allele of *MDR1* rs2032582 (p=0.018) and *MDR1* TT-TT-TT haplotype (p= 0.047) were found to be associated with moderate or low dependency. There was an association between T allele of *CHRNA3* rs578776 and low cessation rates of bupropion plus NRT treatment (p=0.033). In addition TT genotype of *nNOS* exon 29 polymorphism was associated with higher cessation rates in bupropion treatment (p=0.034). According to these findings; *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396, *CHRNA5* rs16969968, *MDR1* rs1128503, *MDR1* rs2032582, *nNOS* exon 29 polymorphisms may contribute to pharmacogenomic optimization of nicotine dependence treatment as new biomarkers in the Turkish population.

**Keywords:** Cigarette, nicotine, bupropion, varenicline, polymorphism

This study is supported by Hacettepe University Research Fund (TSA-2017-12810).

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
ŞEKİLLER	xvi
FORMÜLLER	xviii
TABLolar	xix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	5
2.1. SİGARANIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ	5
2.2. SİGARA KULLANIM PREVALANSI	12
2.3. SİGARA KULLANIMINI AZALTMA ÇALIŞMALARI	13
2.4. SİGARA BAĞIMLILIK TEDAVİLERİNDE KULLANILAN İLAÇLAR	14
2.4.1 NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİSİ	15
2.4.2. BUPROPİON	16
2.4.3. VARENİKLİN	17
2.4.4. KOMBİNE TEDAVİ	18
2.5. NİKOTİNİN BAĞIMLILIK YAPMA MEKANİZMASI	18
2.5.1. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ NİKOTİNİK RESEPTÖRLERİ	18
2.5.2. BAĞIMLILIK MEKANİZMASI	20
2.5.3. NİKOTİNİK RESEPTÖR GENETİK POLİMORFİZMLERİ VE NİKOTİN BAĞIMLILIĞINA ETKİSİ	22
2.6. NİKOTİNİN FARMAKOKİNETİĞİ	25
2.6.1 NİKOTİNİN EMİLİMİ	25
2.6.2. NİKOTİNİN DOKULARA DAĞILIMI	26
2.6.3. NİKOTİNİN METABOLİZMASI VE ATILIMI	26
2.6.4. CYP2A6 ENZİMİ VE ENZİM AKTİVİTESİNİ DEĞİŞTİREN ETKENLER	28

2.6.5. <i>CYP2A6</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN NİKOTİN BAĞIMLILIĞINA ETKİSİ	34
2.6.6. <i>CYP2B6</i> ENZİMİ, GENETİK POLİMORFİZMLERİ VE NİKOTİN BAĞIMLILIĞINA ETKİSİ	35
2.7. ÇOKLU İLAÇ DİRENCİ PROTEİNİ (MDR1, ABCB1: ATP-BAĞLAYICI KASET 1 PROTEİNİ, P-GLİKOPROTEİN), GENETİK POLİMORFİZMLERİ VE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİSİ	36
2.8. NNOS GENETİK POLİMORFİZMLERİ VE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİSİ	38
2.9. HİPOTEZ	39
2.10. AMAÇ	39
<b>3.YÖNTEMLER</b>	40
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	40
3.2. <i>CHRNA</i> , <i>CYP2A6</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>MDR1</i> VE <i>NNOS</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ANALİZLERİ	42
3.2.1. GENOTİPLEME İÇİN KULLANILAN ARAÇLAR VE MALZEMELER	42
3.2.2. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI	42
3.2.3. KANDAN DNA İZOLASYONU	42
3.2.4. <i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968, <i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4, <i>CYP2B6</i> rs2279343, <i>MDR1</i> rs1128503- rs2032582- rs1045642, <i>NNOS</i> EKZON 18-29 GENETİK POLİMORFİZMLERİ İÇİN ANALİZ YÖNTEMLERİ	43
3.2.5. <i>CYP2A6</i> *9 GENETİK POLİMORFİZMİ İÇİN ANALİZ YÖNTEMİ	43
3.3. PLAZMADAN TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN ÖLÇÜMÜ	51
3.3.1. YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOGRAFI (HPLC) SİSTEMİ	51
3.3.2. KİMYASAL MADDELER VE ÇÖZELTİLER	51
3.3.3. TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN KONSANTRASYONLARININ SAPTANMASI	51
3.3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	54

<b>4. BULGULAR</b>	55
4.1. HASTALARA AİT DEMOGRAFİK BİLGİLER	55
4.2. TEDAVİ SONUCUNDA SİGARA BIRAKMA ORANLARI	55
4.3. SİGARA KULLANANLARDA NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİNE GÖRE TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ VE NMR'NİN KARŞILAŞTIRILMASI	58
4.4. SİGARA BIRAKMA ORANLARI İLE TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ VE NMR'NİN KARŞILAŞTIRILMASI	59
4.5. <i>CHRNA</i> , <i>CYP2A6</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>MDR1</i> , <i>NNOS</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN ALEL FREKANLARI	60
4.6. <i>CHRNA</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI VE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	63
4.6.1. <i>CHRNA</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	63
4.6.2. <i>CHRNA</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	65
4.6.3. <i>CHRNA</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	68
4.7. <i>CYP2A6</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI VE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	70
4.7.1. <i>CYP2A6</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	70
4.7.2. <i>CYP2A6</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	71
4.7.3. <i>CYP2A6</i> ENZİM HIZINA GÖRE TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ VE NMR	72

4.8. <i>CYP2B6</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI VE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	74
4.8.1. <i>CYP2B6</i> GENETİK POLİMORFİZMİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	74
4.8.2. <i>CYP2B6</i> GENETİK POLİMORFİZMİ İLE TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	75
4.8.3. <i>CYP2B6</i> GENETİK POLİMORFİZMİ İLE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	76
4.9. <i>MDR1</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI VE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	77
4.9.1. <i>MDR1</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	77
4.9.2. <i>MDR1</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	80
4.9.3. <i>MDR1</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ VE NMR'NİN KARŞILAŞTIRILMASI	83
4.10. <i>NVOS</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI VE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	85
4.10.1. <i>NVOS</i> EKZON 18-29 GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIK DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	85
4.10.2. <i>NVOS</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	86
4.10.3. <i>NVOS</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE PLAZMA TRANS-3'-HİDROKSİKOTİNİN, KOTİNİN DÜZEYLERİ, NMR ARASINDAKİ İLİŞKİ	88
4.11. BULGULARIN ÖZETİ	90

<b>5. TARTIŞMA</b>	92
5.1. <i>CHRNA</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI, PLAZMA NİKOTİN METABOLİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	93
5.2. <i>CYP2A6</i> , <i>CYP2B6</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ, <i>CYP2A6</i> ENZİM AKTİVİTESİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI, PLAZMA NİKOTİN METABOLİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	97
5.3. <i>MDR1</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI, PLAZMA NİKOTİN METABOLİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	99
5.4. <i>NNOS</i> GENETİK POLİMORFİZMLERİ İLE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI, TEDAVİ SONRASI SİGARA BIRAKMA ORANLARI, PLAZMA NİKOTİN METABOLİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	101
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	104
<b>7. KAYNAKLAR</b>	105
<b>8. EKLER</b>	130
EK-1. ONAM FORMLARI	
EK-2. ETİK KURUL İZİNİ	
EK-3. PROJE KABUL MEKTUBU	
EK-4. HASTA TAKİP FORMU	
EK-5. DİJİTAL MAKBUZ	
EK-6. EKLAN GÖRÜNTÜSÜ	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>3HC</b>	Trans-3'-Hidroksikotinin
<b><math>\alpha</math></b>	Nikotinik Asetilkolin Reseptör Alt Birimi Alfa
<b>ABCB1</b>	ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi B
<b>AKR1D1</b>	Aldo-Keto Redüktaz 1D1
<b>AOX</b>	Aldehit Oksidaz
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b><math>\beta</math></b>	Nikotinik Asetilkolin Reseptör Alt Birimi Beta
<b>bç</b>	Baz Çifti
<b>C</b>	Kotinin
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	Kalsiyum
<b>CAR</b>	Androjen Reseptörü
<b>CHRNA</b>	Kolinerjik Nikotinik Alfa Reseptörü (Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha)
<b>CO</b>	Karbon Monoksit
<b>CYP</b>	Sitokrom P450
<b>D2</b>	Dopamin Reseptörü 2
<b>D4</b>	Dopamin Reseptörü 4
<b>DRD2</b>	Dopamin Reseptörü 2 Geni
<b>DRD4</b>	Dopamin Reseptörü 4 Geni
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>df</b>	Serbestlik Derecesi (Degrees of Freedom)
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ERE</b>	Östrojen Cevap Elementi
<b>FMO3</b>	Flavin İçeren Monooksijenaz 3
<b>FNBT</b>	Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi
<b>GA</b>	Güven Aralığı
<b>HPLC</b>	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
<b>HS nAChRs</b>	Yüksek Hassasiyete Sahip Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri
<b>HNF4<math>\alpha</math></b>	Hepatosit Nükleer Faktör 4 Alfa Reseptörü
<b>K<sup>+</sup></b>	Potasyum
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

<b>LTP</b>	Uzun Süreli Potansiyel Artışı (Long Term Potentiation)
<b>MAO</b>	Monoamin Oksidaz
<b>MDR1</b>	Çoklu İlaç Direnci Proteini 1
<b>mRNA</b>	Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodyum
<b>nACHRs</b>	Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri
<b>NMR</b>	Nikotin Metabolit Oranı
<b>nNOS</b>	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
<b>NRT</b>	Nikotin Replasman Tedavisi
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>OCT2</b>	Organik Katyon Taşıyıcısı 2
<b>OD</b>	Göreceli Olasılıklar Oranı (Odds Ratio)
<b>ORT/ort</b>	Ortalama
<b>P</b>	Polimorfik Alel
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	Peroksizom Proliferatörü Tarafından Aktive Edilen $\gamma$ Koaktivaktör 1 $\alpha$ Reseptörü
<b>P-gp</b>	P-glikoprotein
<b>ppm</b>	Metreküpteki Partikül Sayısı
<b>POR</b>	Sitokrom p450 Redüktaz
<b>PXR</b>	Pregnan X Reseptörü
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RFLP</b>	Sınırlayıcı Enzim Parça Uzunluk Çeşitliliği (Restriction Fragment Length Polymorphism)
<b>SLC6A4</b>	Madde Taşıyıcı Ailesi 6 Üye 4 (Solute Carrier Family 6 Member 4)
<b>OSH/osh</b>	Ortalamanın Standart Hatası
<b>UGT</b>	Uridin Difosfat Glukuronil Transferaz
<b>VNTR</b>	Değişen Sayıda Gen Tekrarı (Variable Number Tandem Repeat)
<b><math>\chi^2</math></b>	Ki-Kare Testi



## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1 Sigaranın sağlık üzerine etkileri	9
2.2 Dünya genelinde 2016 yılında sigara nedeniyle olan prematür ölümlerin sayısı	9
2.3 Dünya genelinde 2016 yılında pasif içicilik nedeniyle olan prematür ölümlerin sayısı	10
2.4 Dünya genelinde sigara kaynaklı ölümlerin sayısı	11
2.5 Kötüye kullanımı olan maddelerin zarar verme puanlarına göre sıralaması	11
2.6 2015 yılında erkekler arasında sigara kullanım prevalansı	12
2.7 2015 yılında kadınlar arasında sigara kullanım prevalansı	13
2.8 Bupropion ve majör metabolitleri	17
2.9 Nikotinik reseptörlerin yapısı	18
2.10 Kolinerjik sistem	19
2.11 Nikotin metabolizması	28
3.1 <i>CHRNA3</i> rs578776 genetik polimorfizmi kesim sonucu	47
3.2 <i>CHRNA4</i> rs1044396 genetik polimorfizmi kesim sonucu	47
3.3 <i>CHRNA4</i> rs1044397 genetik polimorfizmi kesim sonucu	47
3.4 <i>CHRNA5</i> rs16969968 genetik polimorfizmi kesim sonucu	48
3.5 <i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4 genetik polimorfizimleri kesim sonucu	48
3.6 <i>CYP2B6</i> rs2279343 genetik polimorfizmi kesim sonucu	49
3.7 <i>MDR1</i> rs1128503 genetik polimorfizmi kesim sonucu	49
3.8 <i>MDR1</i> rs2032582 (T) genetik polimorfizmi kesim sonucu	50
3.9 <i>MDR1</i> rs2032582 (A) genetik polimorfizmi kesim sonucu	50
3.10 <i>MDR1</i> rs1045642 genetik polimorfizmi kesim sonucu	50
3.11 <i>nNOS</i> ekzon 18 genetik polimorfizmi kesim sonucu	51
3.12 <i>nNOS</i> ekzon 29 genetik polimorfizmi kesim sonucu	51
3.13 <i>CYP2A6</i> *9 genetik polimorfizmi alel spesifik PCR sonucu	51
3.14 HPLC yöntemi ile elde edilen örnek trans-3'-hidroksikotinin, kotinin pikleri	53

4.1	Çalışmaya katılan 130 bireyin verilen tedaviye göre sigara bırakma oranları	56
4.2	Ağır nikotin bağımlılarında verilen tedaviye göre sigara bırakma oranları	57
4.3	Orta-hafif nikotin bağımlılarında verilen tedaviye göre sigara bırakma	58
4.4	<i>CHRNA4</i> rs1044396 GG+GA, AA genotiplerinin ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında ve sigara kullanmayanlarda dağılımı	64
4.5	<i>CHRNA5</i> rs16969968 G, A alellerinin ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında ve sigara kullanmayanlarda dağılımı	65
4.6	Bupropion+NRT alan bireylerde <i>CHRNA3</i> rs578776 genetik polimorfizmi alel sıklıkları	66
4.7	<i>CHRNA4</i> rs1044396 genotiplerinde kotinin düzeyleri	70
4.8	CYP2A6 enzim hızına göre gruplardaki kotinin düzeyleri	73
4.9	CYP2A6 enzim hızına göre gruplardaki nikotin metabolit oranları	74
4.10	<i>CYP2B6</i> rs2279343 genotiplerinde kotinin düzeyleri	76
4.11	<i>MDR1</i> rs1128503 genetik polimorfizmde nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplarda alel sıklıkları	78
4.12	<i>MDR1</i> rs2032582 genetik polimorfizmde nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplarda alel sıklıkları	79
4.13	<i>MDR1</i> haplotiplerinde nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplarda haplotip sıklıkları	80
4.14	<i>MDR1</i> rs2032582 genotiplerinde kotinin düzeyleri	84
4.15	Bupropion tedavisi alan bireylerde <i>nNOS</i> ekzon 29 genetik polimorfizmi CC+CT ve TT genotiplerinin dağılımı	87
4.16	<i>nNOS</i> ekzon 29 genotiplerinde kotinin düzeyleri	89
4.17	<i>nNOS</i> ekzon 29 genotiplerinde NMR	89

**FORMÜLLER**

<b>Formül</b>		<b>Sayfa</b>
3.1	%95 güven aralıklarının hesaplanmasında kullanılan formül	54

## TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1	Sigara kullanımının kesin risk artışı yaptığı kanserler	7
2.2	Sigara kullanımının muhtemel risk artışı yaptığı kanserler	8
2.3	Nikotin replasman tedavileri	16
2.4	Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nikotinik reseptörler	20
2.5	<i>CYP2A6</i> geninde %1'den fazla sıklıkta görülen polimorfizmler, <i>CYP2A6</i> enzim aktivitesi üzerine etkileri ile etnik gruplardaki sıklıkları	30
2.6	<i>MDR1</i> genetik polimorfizmleri ve klinik etkileri	37
3.1	Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi	41
3.2	<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968, <i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4, *9, <i>CYP2B6</i> rs2279343, <i>MDR1</i> rs1128503-rs2032582-rs1045642, <i>nNOS</i> ekzon 18-29 genetik polimorfizmleri için PCR koşulları	44
3.3	<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968, <i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4, <i>CYP2B6</i> rs2279343, <i>MDR1</i> rs1128503- rs2032582- rs1045642, <i>nNOS</i> ekzon 18-29 genetik polimorfizmleri için ampfilikasyon koşulları	44
3.4	<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968, <i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4, <i>CYP2B6</i> rs2279343, <i>MDR1</i> rs1128503- rs2032582- rs1045642, <i>nNOS</i> ekzon 18-29 genetik polimorfizmleri için PCR primerleri, kesim enzimleri ve kesim ürünleri	45
4.1	Çalışmaya katılmış kişilerin demografik bilgileri ve sigara kullananlarda nefes CO düzeyleri	55
4.2	Nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki düzeylerine HPLC sonuçları	59
4.3	Sigarayı bırakabilenlerde ve bırakamayanlarda trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeyleri ve NMR	59
4.4	Genetik polimorfizmlerin alel sıklıkları	60

4.5	Çalışmaya katılmış 260 kişide Hardy-Weidenberg eşitliği analiz sonuçları	61
4.6	<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968 genetik polimorfizmlerinin sırasıyla ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında, sigara kullanmayanlarda genotip sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları	63
4.7	<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968 genetik polimorfizmlerinin sırasıyla ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında, sigara kullanmayanlarda alel sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları	64
4.8	Tedavi gruplarında <i>CHRNA3</i> rs578776 genetik polimorfizmi analiz sonuçları	66
4.9	Tedavi gruplarında <i>CHRNA4</i> rs1044396 genetik polimorfizmi analiz sonuçları	67
4.10	Tedavi gruplarında <i>CHRNA4</i> rs1044397 genetik polimorfizmi analiz sonuçları	67
4.11	Tedavi gruplarında <i>CHRNA5</i> rs16969968 genetik polimorfizmi analiz sonuçları	68
4.12	<i>CHRNA</i> genetik polimorfizmleri ile plazma 3HC, C düzeyleri, NMR arasındaki ilişki	69
4.13	<i>CYP2A6</i> genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılık düzeyine göre gruptaki dağılımı	71
4.14	Enzim hızına göre <i>CYP2A6</i> analiz sonuçları	72
4.15	<i>CYP2A6</i> enzim hızına göre gruptaki ort+osh olarak trans-3'-hidroksikotinin, kotinin, NMR düzeyleri	73
4.16	<i>CYP2B6</i> rs2279343 genetik polimorfizmi AA, AG, GG genotiplerinin ve A, G alellerinin nikotin bağımlılık düzeyine göre gruptaki dağılımı	75
4.17	<i>CYP2B6</i> rs2279343 genetik polimorfizmi analiz sonuçları	75
4.18	<i>CYP2B6</i> genetik polimorfizmi ile plazma 3HC, C düzeyleri, NMR arasındaki ilişki	76

4.19	<i>MDR1</i> rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri için genotip sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları	77
4.20	<i>MDR1</i> rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri için alel sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları	78
4.21	<i>MDR1</i> rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri haplotip sıklıkları ve istatistiksel analiz sonucu	79
4.22	Tedavi gruplarında <i>MDR1</i> rs1128503 genetik polimorfizminin analiz sonuçları	81
4.23	Tedavi gruplarında <i>MDR1</i> rs2032582 genetik polimorfizminin analiz sonuçları	81
4.24	Tedavi gruplarında <i>MDR1</i> rs1045642 genetik polimorfizminin analiz sonuçları	82
4.25	Tedavi gruplarında <i>MDR1</i> haplotip analiz sonuçları	82
4.26	<i>MDR1</i> genetik polimorfizmlerinde trans-3'-hidroksikotinin, kotinin, NMR düzeyleri	83
4.27	<i>MDR1</i> haplotiplerine göre HPLC Sonuçları	84
4.28	<i>nNOS</i> ekzon 18 nokta mustasyonu genotip, alel sıklıklarının nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki dağılımı	85
4.29	<i>nNOS</i> ekzon 29 nokta mustasyonu genotip, alel sıklıklarının nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki dağılımı	85
4.30	Tedavi gruplarında <i>nNOS</i> ekzon 18 genetik polimorfizminin analiz sonuçları	86
4.31	Tedavi gruplarında <i>nNOS</i> ekzon 29 genetik polimorfizminin analiz sonuçları	87
4.32	<i>nNOS</i> genetik polimorfizmleri ile plazma 3HC, C düzeyleri, NMR arasındaki ilişki	88
4.33	Çalışmada anlamlı bulunan genotip-sıklık ilişkileri	91

## 1. GİRİŞ

Sigara bağımlılığı ülkemizde ve dünyada önde gelen sağlık sorunlarından birisidir. Dünya genelinde 1 milyardan fazla insan sigara kullanmakta ve bu insanların %80'ininden fazlası sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde yaşamaktadır (1). Türkiye'de ise genel nüfusun %26,5'i sigara kullanmaktadır (2). Sigara kullanımı akciğer, kalp hastalıkları, kanser gibi çok sayıda sağlık sorununa yol açmakta ve her yıl çocuklar da dâhil olmak üzere 6 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine yol açmaktadır (1, 3).

Sigaranın yakılması ile birlikte ortaya çıkan diğer maddeler sağlık sorunlarının çoğuna yol açmakta olsa da sigarada bulunan nikotin bağımlılığa neden olmaktadır. Nikotin beyindeki nikotinic reseptörlere etki ederek dolaylı olarak mezokortikolimbik sistemdeki dopaminerjik nöronları aktive eder ve dopamin düzeyinde artışa yol açar. Nikotinin bu etkisi sigara kullananlarda ödüllendirme hissi olarak ortaya çıkar ve stresle başa çıkılmasını kolaylaştırır. Sigara kullanımının kesilmesi sinaptik aralıktaki dopaminin geri çekilmesine yol açarak sigara kullanan bireylerde sigara içme arzusunun ortaya çıkmasına neden olur. Böylelikle nikotin bağımlılığa yol açar (4).

Sosyal politikalar ile sigara kullanımını azaltılmaya çalışılmaktadır. Sigara kullanımına çevresel kısıtlamaların getirilmesi sigara kullanan birey sayısında azalmaya yol açmakla birlikte bu düşüş istenilen orandan düşüktür. 2014 yılında Türkiye'de sigara kullanan kişilerin genel nüfustaki oranı %27,3 iken bu oran 2016 yılında %26,5'e düşmüştür. Ancak aynı yıllar arasında kadın sigara kullanıcılarının oranı %13,1'den %13,3'e yükselmiştir (2).

Türkiye'de sigaranın bırakılabilmesi amacıyla verilen tedavilerde nikotin (bant ya da sakız), serotonin-dopamin geri alım inhibitörü olan bupropion ve  $\alpha 4\beta 2$  nikotinic reseptör parsiyel agonisti- $\alpha 7$  nikotinic reseptör tam agonisti vareniklin kullanılmaktadır. Bupropion ve nikotin birlikte kullanılarak kombine tedavi de uygulanmaktadır. İlaçsız bırakma girişimlerine göre nikotin replasman tedavisi sigara bırakma oranlarını %50-70 (5), bupropion %80, vareniklin ve kombine tedavi %100 arttırmaktadır (6). Bu artışa rağmen sigara bırakma oranları istenilenden uzaktır. Farmakoterapi sonrası sigaranın kesin bir şekilde bırakılarak tekrardan başlanmaması oranları tedaviye bağlı olarak %5-35 arasında değişmektedir (7). 405 sigara kullanan

bireyin katıldığı bir çalışmada, 1 yıl sonunda vareniklin kullanan bireylerde sigara bırakma oranı %20,5, bupropion kullanan bireylerde %18,6 olarak saptanmıştır (8). Başka bir çalışmada ise koroner by-pass ameliyatı sonrasında sigara kullanan bireylerin oranı %57 olarak saptanmıştır (9). Sigara bırakma tedavilerinin düşük başarı oranları nikotinin kuvvetli bağımlılığa yol açmasına bağlanabilir (4). Sigarayı deneyen kişilerin %23,8'inin günlük sigara kullanıcılarına döndüğü saptanmıştır. Bu oran diğer nikotin ürünlerinde daha düşüktür (10).

Nikotin bağımlılığında kalıtımın (~%50) rolü gösterilmiştir (11, 12). Sigara bırakma tedavilerin daha etkili yapılabilmesi için farmakogenetik optimizasyon gerekli olabilir.

Nikotin etkilerini nikotinic reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Nikotinic reseptörler beş alt birimden oluşan katyon kanallarıdır. Nikotinic reseptörler  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  alt birimlerinden meydana gelir (13). 15. Kromozom üzerinde bulunan *CHRNA* geni nikotinic reseptörlerin  $\alpha$  alt birimlerinin sentezinden sorumlu iken *CHRNA* geni  $\beta$  alt birimlerinin sentezinden sorumludur. *CHRNA3-A5-B4* gen ailesindeki genetik polimorfizmlerin, özellikle *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968 polimorfizmlerinin bazı çalışmalarda nikotin bağımlılığının düzeyini etkilediği gösterilmişken sigara bağımlılık tedavilerinin sonuçlarını tam olarak nasıl etkilediği henüz açık olarak gösterilmiş değildir (14).

Nikotin başlıca CYP2A6 enziminin kotinine metabolize edilir. CYP2B6 ve CYP2E1 enzimlerinin de nikotin metabolizmasında az da olsa rolü bulunmaktadır. Sitokrom enzimleri dışında UGT1A4-1A9-2B10 enzimleri de glukuronidasyon ile nikotinin az bir kısmını metabolize etmektedir (15). Nikotinin majör metabolizörü olan CYP2A6 enziminin aktivitesi, içilen sigara miktarı ve buna bağlı olarak gelişen hastalıklarla ilişkilidir (16, 17). Asyalılarda ve Afrikalılarda CYP2A6 enzim aktivitesi beyaz ırka göre daha düşük saptanmıştır. Yine Asyalılarda düşük enzim aktivitesine bağlı olarak içilen sigara miktarının azalması ile akciğer kanseri riski beyaz ırka oranla daha düşük saptanmıştır (18, 19). CYP2A6 enzim aktivitesi yabanıl tip \*1/\*1 (\*1A, \*1B) genotipinde hızlı (tam) kabul edilirken, \*1/\*9, \*1/\*12 genotiplerinde orta hızda (%80) kabul edilmektedir. \*1/\*2, \*1/\*4, \*2/\*4, \*2/\*9, \*4/\*9, \*9/\*9, \*9/\*12 genotiplerinde ise enzim aktivitesi yavaş (%50) kabul edilmektedir. \*4 alelinde gen



delesyonu mevcuttur. Buna bağılı olarak \*4/\*4 genotipinde enzim aktivitesi mevcut değildir (16). Bu kişilerde nikotin metabolizmasında glukuronidasyon enzimleri öne çıkmaktadır. CYP2B6 ayrıca nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılan bupropionu metabolize eden başlıca enzimdir (20).

MDR1 (ABCB1, P-glikoprotein) hücre içine giren yabancı molekülleri hücre dışına pompalayan bir proteindir. Fenitoin, diltiazem, siklosporin, klozapin gibi ABCB1 substratı olan ilaçlar bu dışa atım pompasının aktivitesinden etkilenmektedir. *MDR1* genetik polimorfizmlerinden 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) klinik olarak önemi gösterilmiş olanlardır (21). Nikotin ile MDR1 arasındaki ilişki incelendiğinde; bir çalışmada nikotinin MDR1 ekspresyonunu arttırdığını gösterilmişken (22), başka bir çalışmada nikotinin ve kotininin MDR1'e afinitesi olmadığı gösterilmiştir (23). Literatürde MDR1 ile nikotin, kotinin ve nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılan bupropion, vareniklinin ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalara rağmen (23-25), nikotin kullanımını takiben kotininin beyinde yaygın dağılımının nasıl olduğunun tam olarak anlaşılammış olması (26) ve MDR1'in kan-beyin bariyerindeki öneminden ötürü sigara bağımlılığında MDR1'in rolünün daha ayrıntılı incelenmesi faydalı olacaktır.

NO sinir sisteminde nörotansmitter olarak görev yapmaktadır ve nöron plastisitesinde önemi bulunmaktadır. nNOS sinir sisteminde NO'yu sentezleyen enzimdir. nNOS'un kokain bağımlılığındaki etkisi gösterilmiştir (27, 28). Nikotin ile nNOS arasındaki ilişki incelendiğinde, bir çalışma Parkinson hastalarında nNOS ekzon 18 ve 29'daki polimorfizmlerin sigara kullanımı ile ilişkisi olduğunu saptamıştır (29). Sigara kullanan sağlıklı bireylerde nNOS'un etkisini araştırmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; nikotidik reseptör alt birimleri *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044397-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968; nikotin metabolizörü *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, \*9, *CYP2B6* s2279343; dışa atım pompası *MDR1* 1236C>T-2677G>T/A-3435C>T; nörotansmitter NO'yu sinir dokuda sentezleyen *nNOS* ekzon 18, 29 genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılık düzeyini ve sigara bırakma tedavilerinin başarısını nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır. Ülkemizde bilinmeyen *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044397-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968,

*CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, \*9, *CYP2B6* s2279343, *nNOS* ekzon 18, 29 genetik polimorfizmlerinin sıklıklarının da bu çalışmada saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sigaranın Sağlık Üzerine Etkileri

Sigara; içilebilmesi amacıyla tütün bitkisinin (*Nicotiana tabacum*) yapraklarının kurutulup fermente edildikten sonra silindir şeklinde sarılması ile elde edilen bir üründür. Bir ucundan yakılarak ve filtre bulunan diğer ucundan nefes ile çekilerek kullanılır.

Sigara dumanının akciğerlere çekilmesi ile birlikte kana karışan nikotin merkezi sinir sisteminde dopamin salıverilmesine yol açarak ödüllendirici etki yapar. Bu ödüllendirici etki nikotinin bağımlılık yapmasına yol açar (4).

Sigarada bulunan nikotin bağımlılığa yol açsa da sigaranın sağlık üzerindeki kötü etkilerine sigarada bulunan diğer maddeler büyük oranda yol açmaktadır. Sigara dumanına uzun süre maruz kalınması ile birlikte akciğerde kronik inflamasyon ortaya çıkmakta, alveoller elastikiyetini kaybetmektedir. Bu durum inatçı öksürük, nefes darlığı, hırlama olarak klinikte kendisini göstermekte ve amfizem, KOAH, kronik bronşit gibi akciğer hastalıklarına yol açmaktadır (3).

Sigaranın başlıca neden olduğu hastalıklar arasında kalp ve damar hastalıkları yer almaktadır. Sigara dumanı böbrek üstü bezlerinden adrenalini salıverilmesine yol açarak dakikalar içerisinde kan basıncını yükseltir, kalp atış hızını artırır. Yüksek kan basıncı damarları zedeler ve ateroskleroz gelişimine yol açar (3). Ayrıca, sigara fibrinojen ve platelet düzeylerinde artışa yol açarak kanın damar içerisinde pıhtılaşma riskini artırır. Sigara dumanında bulunan karbon monoksitin hemoglobine geri-dönüşümsüz bağlanması ile alyuvarların oksijen taşıma kapasitesi azalır. C vitamini gibi antioksidan maddelerin sigara etkisi ile azalmasıyla oksidatif stres artar (30). Kronik arter hastalığı, inme, yüksek tansiyon, periferik arter hastalığı için sigara risk faktörüdür. 40 yaş altı sigara kullanan kişilerde kalp krizi riski 5 kat artmaktadır (31). Sigara kullanımı ayrıca penil kan akımının azalmasına yol açarak erektil disfonksiyona yol açmaktadır (32).

Sigaranın yol açtığı yüksek kan basıncı böbrekte kronik hasara yol açabilmekte ve diabetik nefropatinin gelişim hızını arttırmaktadır (33).

Sigara kullanan kişilerde ortaya çıkan immün yetmezlik enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığını artırır (2-4 kat). Özellikle akciğer ve solunum yolu enfeksiyonları sigara kullananlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Buna, sigara dumanının solunum yollarındaki silier aktiviteyi baskılaması yol açmaktadır (34). Sigaranın neden olduğu C vitamini eksikliği immün yetmezliğe yol açmaktadır.

Sigara kullanımı diş etinde ve ağız mukozasında lezyonlara yol açmaktadır ve tedaviye dirençli periodit vakalarının %90'ı sigara kullanıcılarıdır (35). Diş kaybı sigara kullananlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir (36). Bunlara ek olarak sigaranın yol açtığı ağız kokusu ve dişlerde sararma açıktır (36).

Kadınlarda sigara folikülogenez, embriyonun endometriuma tutunması gibi üreme basamaklarını olumsuz yönde etkilemekte ve infertiliteye neden olmaktadır. Sigara kullanan kadınlarda infertilite riski %60 artmaktadır (37). Ayrıca sigara kullanımı gebe kadınlarda düşüklere, prematür doğumlara, düşük doğum ağırlığına yol açmakta ve ani bebek ölümü sendromu riskini 2 kat arttırmaktadır (3).

Sigarada saptanmış olan 600 adet kimyasal madde, sigaranın yakılması ile birlikte 7000 adet kimyasal maddenin ortaya çıkmasına yol açar. Başta polisiklik aromatik hidrokarbonlar olmak üzere bu kimyasallardan 69'u kanserojendir (38). Benzopiren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlar sigaranın yakılması ile ortaya çıkarlar ve DNA'ya geri-dönüşümsüz olarak bağlanırlar. Bu bağlanma ile DNA metilasyonu bozularak çift zincir kırıkları ortaya çıkar. Ayrıca asetilasyon artışı ile histon yapısı bozulur (39). p53 gibi tümör supresör genlerin de baskılanması ile mutasyon ortaya çıkar ve ilerleyen dönemlerde tümör gelişimi başlar (40). Sigara dumanında bulunan akroleinin de benzer etkileri bulunmaktadır (41). Akciğer kanserlerinin %90'nına, akciğer kanserinin alt tipi olan küçük hücreli akciğer kanserinin neredeyse tamamına sigara yol açmaktadır (42). Akciğer kanserine ek olarak sigara böbrek, mesane, larinks, özofagus, pankreas, mide, karaciğer, böbrek üstü bezi, kolorektal, endometrium, serviks kanserlerine de yol açmaktadır (42). Hastalık risklerinde artış kişinin ne kadar süre ve miktar sigara kullanmış olduğu ile orantılıdır (3). Sigara kullanımının neden olduğu kanserler Tablo 2.1 ve 2.2'de gösterilmiştir. Sigaranın sağlık üzerindeki etkileri Şekil 2.1'de, dünya geneli sigara kaynaklı ölümler Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

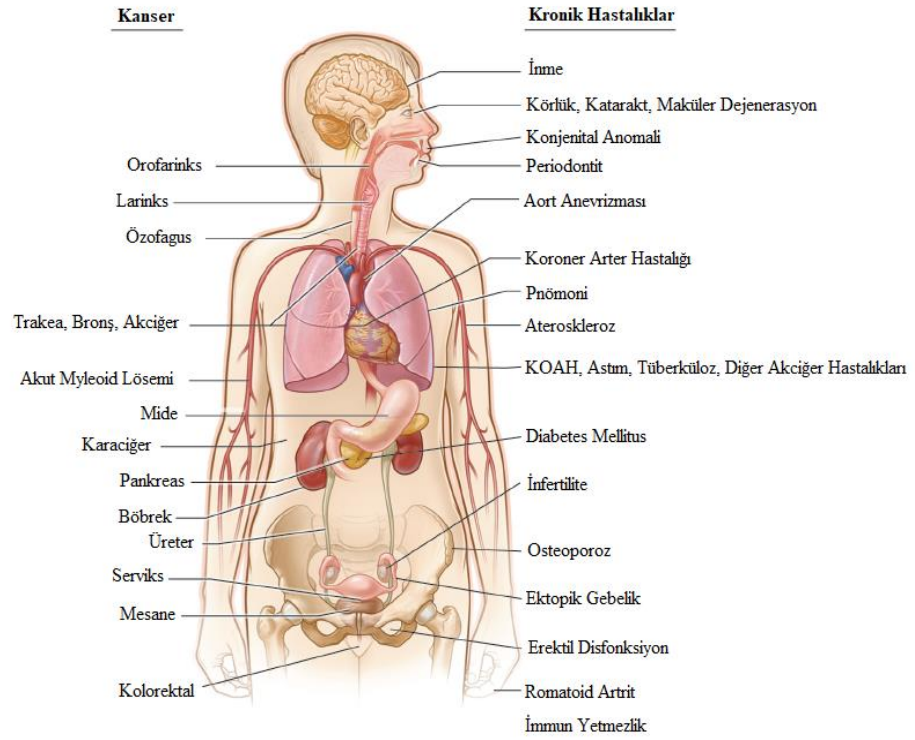
**Tablo 2.1.** Sigara kullanımının kesin risk artışı yaptığı kanserler ((42) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

Kanser tipi	Risk artışı	Atfedilebilir risk	Doz-cevap	Sigaranın bırakılması sonrası	Tütün çeşidi
Akciğer	Küçük ve Skuamoz hücreli kanserler için 15 kat, Adenokarsinom için 3-5 kat	Sigara içen erkeklerin %85'i, kadınların %46'ı	İçilen sigara miktarı ve süresi, süre ile daha ilişkili	Riskte azalma, özellikle gençlerde	İçilen her türlü tütün ürünü, dumansız tütün ürünlerinde risk artışı mevcut değil.
Larinks	10-15 kat	Erkeklerin %67'si, kadınların %28'i	Miktar ve süre	Riskin ortadan kalkması	Tüm tütün ürünleri
Mesane	3 kat	Erkeklerin %37'si, kadınların %14'ü	Miktar ve süre	Riskin %60 azalması	Sigarlarda puro ve pipoya göre daha çok risk artışı, dumansız tütün ürünlerinde risk artışı mevcut değil.
Özofagus	Skuamoz hücreli kanser için 2-5 kat, adenokanser için 2 kattan az	Erkeklerin %45'si, kadınların %11'ü	Miktar ve süre	Riskte azalma	Yakılarak içilen tüm tütün ürünleri
Pankreas	2-4 kat	Erkeklerin %27'si, kadınların %11'ü	Miktar ve süre	Riskin yarıya düşmesi	Sigara ve puro
Böbrek	Renal hücreli karsinom için 2 kat, renal pelvis kanseri için 3 kat	Erkeklerin %38'si, kadınların %4'ü	Miktar ve süre	Uzun dönemde riskin %25 azalması	Sigara

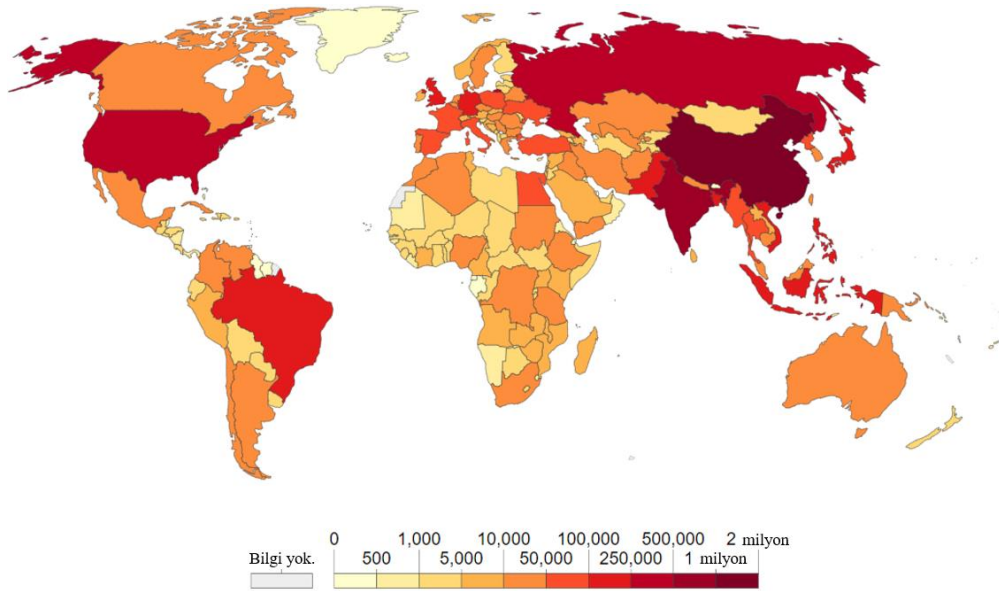
Ağız boşluğu, farinks	2-3 kat	Erkeklerin %41'si, kadınların %11'ü	Miktar ve süre	Uzun dönemde riskin ortadan kalkması	Tüm tütün ürünleri
Endometrium	0,5 kat	-	Tam açık değil	Uzun dönemde riskin ortadan kalkması	Sigara
Mide	1,5-1,6 kat, adenokarsinom ve intestinal tiplerde daha yüksek risk	Erkeklerin %13'ü, kadınların %7'si	Miktar ve süre	Riskin 2/3 oranında azalması	Tüm tütün ürünleri

**Tablo 2.2.** Sigara kullanımının muhtemel risk artışı yaptığı kanserler ((42) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

Kanser tipi	Risk artışı	Açıklama
Lösemi	1,1-1,3 kat	Sadece myeleoid tiplerde risk artışı
Karaciğer	2 kat	Kronik hepatit B hastalarında
Serviks	2 kat	
Kolorektal	1,5 kat	30-40 yıl sigara kullanımı sonrasında riskin belirginleşmesi
Safra kesesi	1,3 kat	Az sayıda çalışma mevcut
Böbrek üstü bezi	2-5 kat	Az sayıda çalışma mevcut
İnce bağırsak	0,5-4 kat	Az sayıda çalışma mevcut
Sinonazal	2-3 kat	Sadece Skuamoz hücreli kanserde risk artışı
Çocukluk yaşı kanserleri	1,2-2 kat	Anne ve babanın sigara kullanmasına bağlı pasif içicilik sonucunda

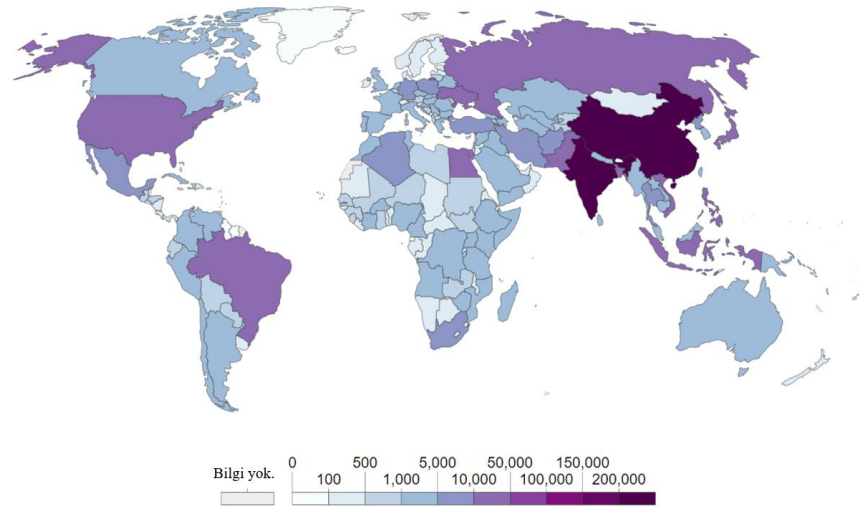


**Şekil 2.1.** Sigaranın sağlık üzerine etkileri ((43) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)



**Şekil 2.2.** Dünya genelinde 2016 yılında sigara nedeniyle olan prematür ölümlerin sayısı, Türkiye: 58.631 ((44) ve (45) numaralı referanslardan değiştirilerek alınmıştır.)

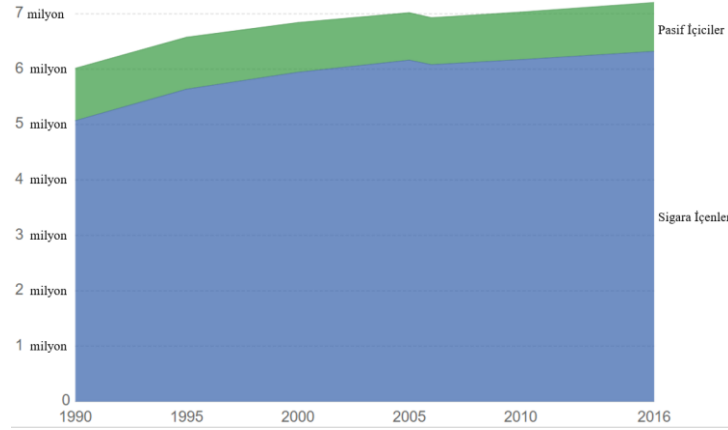
Sigara kullanan kişilerin yanında bulunanlar da sigara dumanından etkilenerek pasif içici olmaktadır. Pasif içicilerde bronşit, pnömoni gibi akciğer hastalıkları, akciğer kanseri, kalp hastalıkları görülme sıklığı artar. Özellikle sigara dumanına maruz kalan çocukların sağlığı etkilenmektedir. Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda astım, akciğer enfeksiyonları, kulak enfeksiyonları görülme sıklığı artar. Ayrıca sigara dumanı maruziyeti ani bebek ölümlerine de yol açmaktadır (3). Pasif içicilik nedeniyle kaynaklanan ölümler Şekil 2.3’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.3.** Dünya genelinde 2016 yılında pasif içicilik nedeniyle olan prematür ölümlerin sayısı, Türkiye: 7.941 ((44) ve (45) numaralı referanslardan değiştirilerek alınmıştır.)

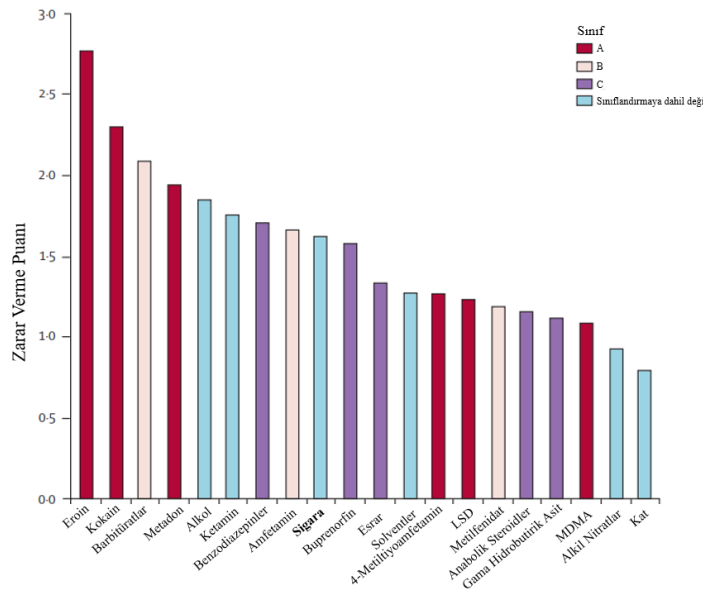
Sigaranın sağlık üzerindeki etkileri sigarayı dünyada ve Türkiye’de bir numaralı önlenebilir sağlık sorunu haline getirmektedir. İçilen her sigara ömrü 11 dakika kısaltmakta (46), toplamda ise ömrü ortalama 10 yıl kısaltmaktadır (47). Sigara kullanan kişilerin yaklaşık yarısı sigara kullanıma bağlı ortaya çıkan hastalıklar sonucunda hayatını kaybetmektedir. Dünya üzerinde 600.000’i çocuk olmak üzere her yıl 6 milyondan fazla kişi sigara kullanımını sonucunda ortaya çıkan sağlık sorunları nedeniyle ölmektedir ve sigara tüm ölümlerin %10’nuna neden olmaktadır. (1). Sigara kullanımının bu düzeyde devam etmesi durumunda sigaradan kaynaklanan ölümlerin 2030 yılında, yılda 8 milyona ulaşması ve 21. yüzyıl boyunca 1 milyar insanın sigara nedeniyle ölmesi beklenmektedir (1). Sigara kullanımını nedeniyle olan ölümlerin sayısı Şekil 2.4’de gösterilmiştir.





**Şekil 2.4.** Dünya genelinde sigara kaynaklı ölümlerin sayısı, 2016 yılı itibariyle 6,3 milyon sigara içen, 883.000 pasif içici ((44) ve (45) numaralı referanslardan değiştirilerek alınmıştır.)

Sigara kullanımı sağlık sorunlarına ek olarak sosyal ve ekonomik sorunlara da yol açmaktadır. Kötüye kullanımı olan maddelerin sosyal ve sağlık yönünden verdiği zararlar ile bağımlılık potansiyelinin göz önüne alınarak zarar verme puanının ortaya konulmuş olduğu bir çalışmada, sigara en çok zarar veren 9. madde olarak bulunmuştur (48).

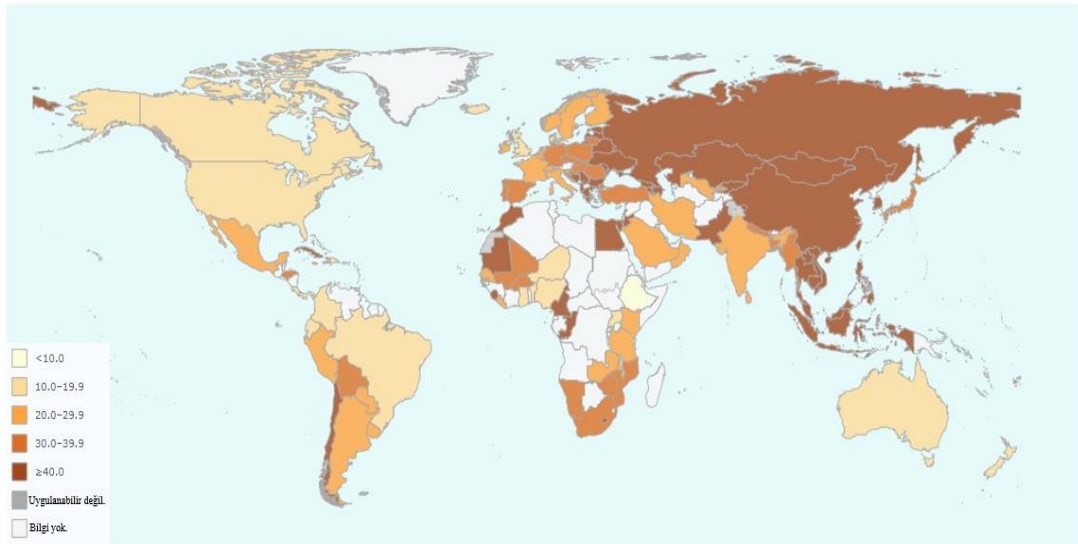


**Şekil 2.5.** Kötüye kullanımı olan maddelerin zarar verme puanlarına göre sıralaması, Birleşik Krallık Ceza Kanunu'na göre kötüye kullanımı olan maddelerden bazıları A, B, C olarak sınıflandırılmakta ve buna göre suç kabul edilerek cezai işlem uygulanmaktadır. ((48) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

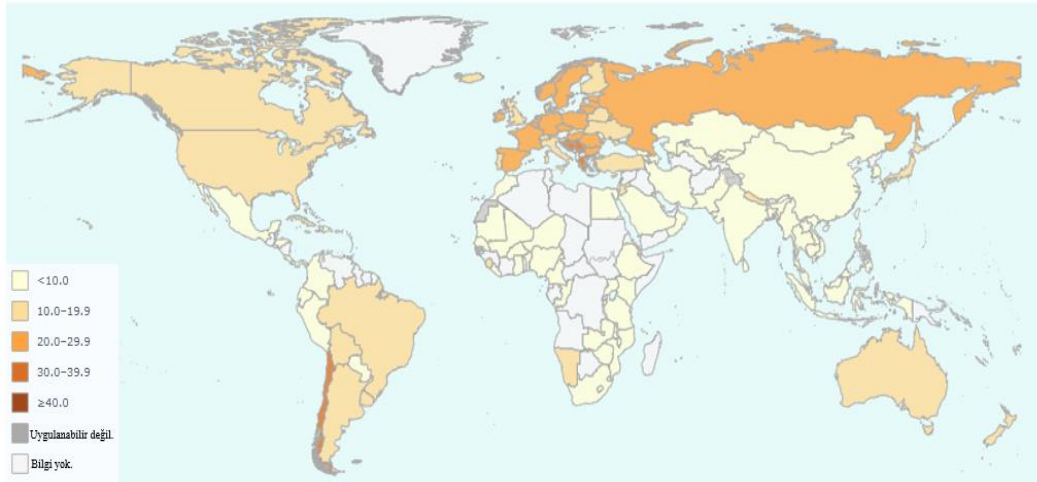
Bütün bunlara ek olarak sigara kaynaklı yangınlardan ölümler bütün yangın kaynaklı ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır ve bu yangınlar yılda 27,2 milyar Amerikan doları zarara yol açmaktadır (49).

## 2.2. Sigara Kullanım Prevalansı

DSÖ 2015 yılı verilerine göre dünya üzerinde 15 yaş üstü 1,1 milyar insan sigara kullanmaktadır. Sigara kullanan kişilerin %80'i sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde yaşamaktadır. Sigara kullanan erkeklerin sayısı kadınlardan daha yüksektir (50). Dünya genelinde sigara kullanan erkeklerin oranı Şekil 2.6'da, kadınların oranı Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.6.** 2015 yılında erkekler arasında sigara kullanım prevalansı, Türkiye: %39,5 ((51) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)



**Şekil 2.7.** 2015 yılında kadınlar arasında sigara kullanım prevalansı, Türkiye: %12,4 ((51) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

2016 yılı Türkiye Sağlık Araştırması'na göre en fazla sigara içen 25-39 yaş grubundaki insanlardır. Erkekler arasında sigara kullanım oranı %40,1 iken, kadınlar arasında %13,3'dür. Toplam nüfusta ise her gün sigara içenlerin oranı %26,5'dur. (2).

### 2.3. Sigara Kullanımını Azaltma Çalışmaları

Sigara kullanımına bağlı ortaya çıkan sağlık risklerinin çoğu sigara bırakılması ile birlikte geriler veya ortadan kalkar. 50 yaşından önce sigarayı bırakan kişilerin 15 yıl içerisinde sigaraya bağlı nedenlerden hayatını kaybetme riski yarıya düşer. Sigaradan 10 yıl boyunca uzak kalabilen kişilerde akciğer kanseri riski %30 ile %50 oranında azalır. Sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra ağız ve özofagus kanseri riski yarıya düşer. Diğer kanserlerin ve kalp hastalıklarının gelişme riski de azalır (52-54). Ağır nikotin bağımlılarında yapılmış randomize klinik bir araştırmada sigarayı bırakanlarda sigarayı bırakmayanlara göre ölümcül sağlık sorunlarında %15 azalma saptanmıştır (55).

Sigara kullanımının azaltılması amacıyla Türkiye'nin de dâhil olduğu bazı ülkelerde çeşitli önlemler alınmıştır. Bu önlemler arasında sigara satışının 18 yaşından küçüklere yasaklanması, sigaradaki vergi oranının artırılması, sigara kutusunun üzerine uyarıların konulması, sigara reklamlarının yasaklanması, sigaraya karşı kamusal bilinçlendirme çalışmalarının yapılması ve pasif içiciliği azaltmak amacıyla dumansız hava sahalarının oluşturulması sayılabilir (56, 57). Toplumla yönelik yapılan

bu çalışmalar dışında şahısların sigarayı bırakabilmesi amacıyla psikoterapötik ve farmakoterapötik tedaviler mevcuttur.

Doktor tavsiyesi ve psikoterapinin sigara bırakılmasında etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (58, 59). Ancak sigaranın bırakılması yönündeki tavsiyelerin etkinliği, farmakoterapinin aksine, tartışmalıdır. Liselerde sigaraya karşı yapılmış çalışmaların tek başına uzun vadede sigara kullanımını azaltmadığı gösterilmiştir (60, 61). Amerika Birleşik Devletleri'nde medya kanalları kullanılarak yapılmış geniş kapsamlı bir kamusal bilinçlendirme çalışması sonucunda ağır nikotin bağımlılarında sigara bırakma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu çalışmada orta-hafif nikotin bağımlılarında sigara kullanma oranı çalışma sonucunda %30,6'dan %27,5'e düşürülebilmektedir (62).

Psikoterapinin etkinliğinin araştırılmış olduğu bir çalışmada ise sadece farmakoterapi alan kişilerin, farmakoterapi ve 3 ayda bir psikoterapi alan kişilerin, farmakoterapi ve ayda bir psikoterapi kişilerin, 2 yıl sonunda sigaradan uzak kalma süreleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (63). Bu çalışmaya göre psikoterapi farmakoterapinin başarısını arttırmamaktadır. Tartışmalı sonuçlara rağmen doktor tavsiyesi ve psikoterapinin sigara bırakma tedavisinde yeri bulunmaktadır (64, 65).

Sigaranın bırakılabilmesi için farmakoterapiler de mevcuttur. Sigara bırakma tedavisinde nikotin, serotonin-dopamin geri alım inhibitörü bupropion,  $\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptör parsiyel agonisti- $\alpha 7$  nikotinik reseptör tam agonisti vareniklin,  $\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptör parsiyel agonisti sistizin (Cytisine) kullanılmaktadır. Nortriptilin, klonidin, lobelin ve fluoksetinin de kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (66).

#### **2.4. Sigara Bağımlılık Tedavilerinde Kullanılan İlaçlar**

Türkiye'de yaygın olarak kullanılan 3 adet ilaç bulunmaktadır. Nikotin, bupropion ve vareniklin. Bupropion ve nikotin birlikte kullanılarak kombine tedavi de yapılmaktadır. Farmakoterapi sonrası sigaranın kesin bir şekilde bırakılarak tekrardan başlanmaması oranları tedaviye bağlı olarak %5-35 arasında değişmektedir (7).

### 2.4.1. Nikotin Replasman Tedavisi

Bant, sakız, sprey, inhaler, pastil farmasötik şekillerinde bulunan nikotin, sigaranın bırakılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Tablo 2.3’de örnek tedavi şekilleri gösterilmiştir. Günümüz kılavuzlarında 8 hafta tedavi süresi tavsiye edilmektedir (65). Uzamış tedavi sürelerinin fayda sağlayıp sağlamadığı açık değildir ancak daha yüksek dozlarda etkinliğinin arttığı yönünde bulgular mevcuttur (67, 68). NRT’de amaç sigaranın kesilmesi sonrası ortaya çıkan nikotin geri çekilme bulgularını hafifletmektir (69). Ayrıca nikotinin stresi azaltıcı ve haz hissi uyandırıcı etkileri de tedaviye katkıda bulunmaktadır. Bunlara ek olarak NRT nikotinic reseptörlerde desensitazyona yol açar. Bunun sonucu olarak kişide daha az sigara içme hissi ortaya çıkar.

Bant dışındaki farmasötik şekiller kişinin sigara içmek istediği zamanlarda sigara yerine bu formu kullanabilmesi için tasarlanmıştır. Bu formları kullanan kişiler nikotin dozlarını istedikleri miktarda ayarlayabilmektedirler. Bant ise cilde yapıştırılarak belli dozlarda nikotin salıvermektedir. NRT’de nikotinin beyne ulaşması sigaraya göre daha yavaş olmaktadır. Sigara dumanındaki nikotine en yakın emilim hızı inhaler formdaki nikotinde olmaktadır (7).

Nikotin farmakokinetiği ilerideki bölümlerde anlatılacaktır.

NRT sigara bırakma oranlarını ilaçsız bırakma girişimlerine göre %50-70 oranında arttırmaktadır. Farmasötik şekillerin etkinliği arasında da bir fark bulunamamıştır (5).

Türkiye’de NRT bant veya sakız formunda mevcuttur.

**Tablo 2.3.** Nikotin replasman tedavileri

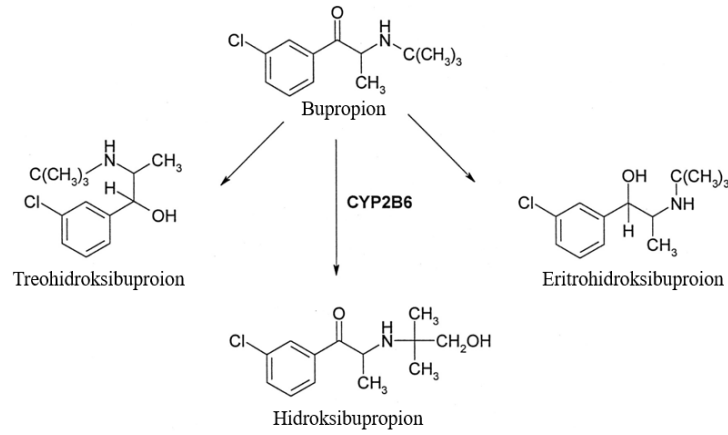
<b>Farmasötik şekil</b>	<b>Doz</b>	<b>Kullanım süresi</b>
Bant	7-21 mg/gün	6-12 hafta
Sakız	18-24 mg/gün	Günde en fazla 30 adet, 4-7 günde bir dozun azaltılması
Pastil	40-80 mg/gün	En fazla 12 hafta
İnhaler	İstenilen miktarda	En fazla 24 hafta
Sprey	En fazla 40 mg/gün	En fazla 3 ay

#### **2.4.2. Bupropion**

Serotonin ve dopamin geri alım inhibitörü olan bupropion depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bupropion ile tedavi edilen hastaların sigarayı daha kolay bırakabildiğinin gözlenmesi ile sigara bırakma tedavisi olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Bupropion beyindeki serotonin ve dopamin düzeylerini yükselterek, nikotinin etkilerini taklit eder (70). Böylece nikotin yoksunluk belirtilerini hafifletir. Ayrıca bupropionun nikotinic reseptörleri bloke edici etkisinin de sigarayı bıraktırmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir (71). Bupropionun dopaminerjik sisteme etkilerinin sigarayı bıraktırmaya yol açtığı düşünülmekle birlikte nikotin bağımlılığını engelleyici etkisinin mekanizması açık anlaşılamamıştır. Ayrıca, bupropionun nikotinic reseptörler üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (66).

Tedavi sonrası 6 aylık dönemde bupropion tedavisinde NRT'ye göre sigara bırakma oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (72). Ayrıca yan etkilere bağlı olarak bupropion tedavisinin kesilmesinin de çok az olduğu saptanmıştır.

Bupropion, CYP2B6 enzimi tarafından aktif metaboliti hidroksibupropiona çevrilmektedir. Bupropion metabolizmasında ayrıca CYP2C19 enzimi de rol oynamaktadır. Bupropion ve majör metabolitleri Şekil 2.8'de gösterilmiştir. CYP2C19 enzimini etkileyen genetik polimorfizmlerin bupropion metabolizmasını etkilediğini gösteren bir çalışma mevcut değildir (73). CYP2B6 enzimini etkileyen genetik polimorfizmlerden ilerideki bölümlerde bahsedilecektir.



**Şekil 2.8.** Bupropion ve majör metabolitleri ((74) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

### 2.4.3. Vareniklin

$\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptör parsiyel agonisti ve  $\alpha 7$  nikotinik reseptör tam agonisti olan vareniklin nikotinin etkilerini taklit eder. Nikotininin yol açtığı dopamin salıverilmesinin yaklaşık yarısına neden olur. Ayrıca nikotinin etkilerini bloke eder (75).

Klinik çalışmalarda vareniklinin bupropion ve NRT'ye daha üstün olduğu bulunmuştur (6). Vareniklin tedavisi sonrası 12.haftada sigaraya tekrar başlama oranları diğer tedavilere göre daha düşük bulunmuştur (76, 77). Tedavi sonrası 6 ay boyunca sigaradan uzak kalabilme oranlarını plaseboya göre 3 kat, bupropion veya NRT'ye göre 2 kat arttırmaktadır (78).

Vareniklin yüksek oranda metabolizmaya uğramadan böbreklerden atılır. Az bir kısmı UGT2B7 enziminin N-karbamoglukuronid metabolitine çevrilir. Bundan dolayı ilaç metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmlerinden etkilenmez (73, 78).

Vareniklin vücutta OCT2 (SLC22A2) taşıyıcı proteini tarafından taşınmaktadır. Bu protein böbrek tübüllerinde, endotelde ve kan-beyin bariyerinde bulunmaktadır (79). OCT2 taşıyıcısının sentezinden sorumlu *OCT2 (SLC22A2)* genindeki rs316006 genetik polimorfizmi T alelinin, beyaz ırkta tedavi sonrası 6.ayda sigara bırakma oranlarında yükselme ile ilişkisi bulunmuştur (80).

#### 2.4.4. Kombine Tedavi

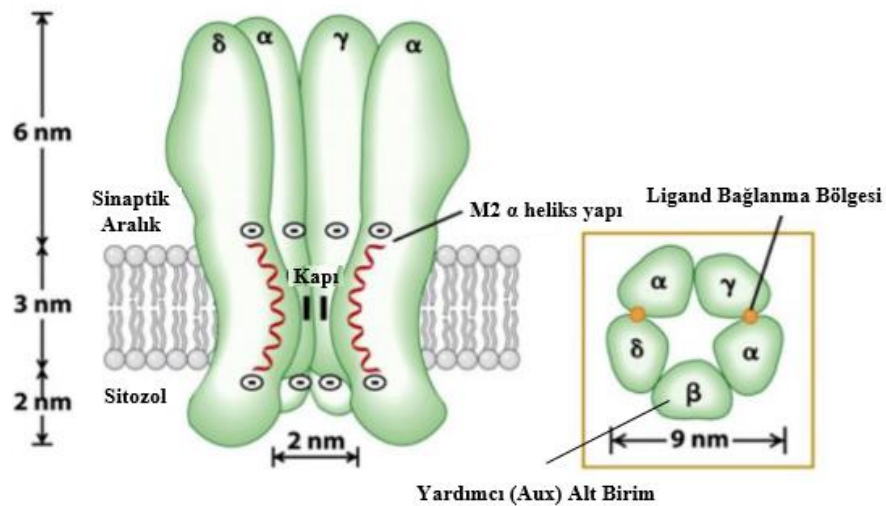
Bupropion ve NRT birlikte kullanılarak kombine tedavi de yapılmaktadır. Kombine tedavi NRT ve bupropionun tek başına kullanılmasından daha etkili bulunmuştur (6).

#### 2.5. Nikotinik Bağımlılık Yapma Mekanizması

##### 2.5.1. Merkezi Sinir Sistemi Nikotinik Reseptörleri

Nikotinik reseptörler “cys-loop” yapısında, ligand bağlı iyon kanallarıdır.  $\alpha$ 1-10,  $\beta$  1-4,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  alt birimlerinden beşi bir araya gelerek nikotinik reseptörleri oluşturmaktadır. Dopamin, GABA, glutamat gibi nörotransmitterlerin salıverilmesinin düzenlenmesinde rolleri bulunmaktadır (81).  $\alpha$  alt birimi ligand bağlanma bölgesini barındırır ve nikotinik reseptörlerin fonksiyonel olabilmesi için en az 2 adet  $\alpha$  alt birimini bulundurması gereklidir (82). Ligand bağlanma bölgesi olmayan alt birim yardımcı alt birim (Aux) olarak nitelendirilir. Nikotinik reseptörlerin yapısı Şekil 2.9’da gösterilmiştir.

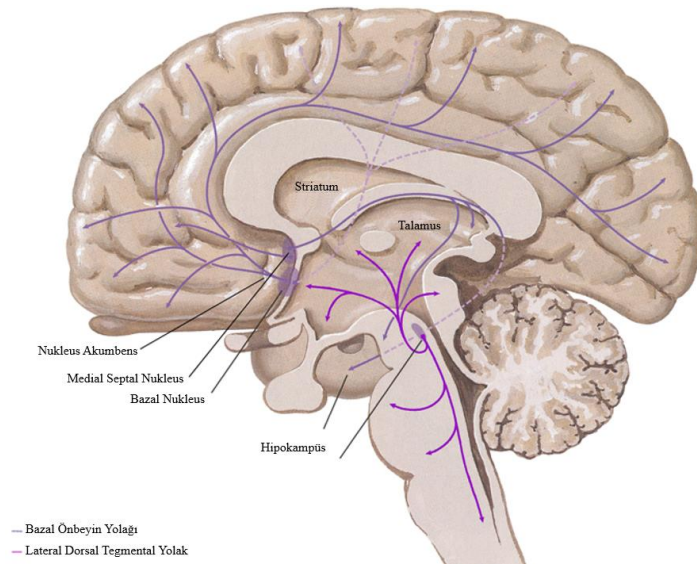
Nikotinik reseptörlerin kas, gangliyon ve merkezi sinir sistemi olmak üzere 3 adet tipi bulunmaktadır. Bu çalışmada madde bağımlılığındaki rolünden dolayı merkezi sinir sisteminde bulunan nikotinik reseptörler üzerinde durulmuştur.



Şekil 2.9. Nikotinik reseptörlerin yapısı ((83) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)



Nikotinik reseptörler beyinde başlıca kolinerjik sistemin içerisinde görev alırlar. Kolinerjik sistem beyinde dikkat, öğrenme, hafıza, motor aktivite, duyuşal işlemler, duygu durumu (anksiyete, depresyon), ödüllendirme fonksiyonlarında yer almaktadır. Ödüllendirme fonksiyonundaki rolünden ötürü, kolinerjik sistem madde bağımlılığında da etkilidir (84-90). Kolinerjik sistem Şekil 2.10'da gösterilmiştir. Nikotinik reseptörler beyinde yaygın olarak bulunmakla birlikte, en çok bazal önbeyin, medial habenula, striatum, vagal çekirdekte bulunurlar. Beyindeki yaygın nikotinik reseptör dağılımı, nikotinin zamanla ve dozla değişen karmaşık etkiler ortaya çıkarmasına yol açar (4).



**Şekil 2.10.** Kolinerjik sistem ((91) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

Beyinde en yaygın bulunan nikotinik reseptörler  $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ ,  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ ,  $(\alpha 7)_5$  reseptörleridir. Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nikotinik reseptörler Tablo 2.3'de gösterilmiştir.  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  reseptörleri, sitoizoşizomerleri  $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$  reseptörlerinden nikotine en az 10 kat daha hassastırlar. Bu reseptörler yüksek hassasiyete sahip nikotinik asetilkolin reseptörleri (HS nAChRs: Highly sensitive nicotinic acetylcholine receptors) olarak adlandırılırlar. HS nAChRs düşük-orta düzey sigara kullanımı sonucu ortaya çıkan 0,1-1  $\mu\text{M}$  arası nikotin konsantrasyonlarında aktive olmaktadır. HS nAChRs çoğunlukla presinaptik yerleşime sahiptirler ve nörotransmitter salıverilmesini aktive ederler. Sinaptik iletim ve plastisite üzerine etkileri bulunmaktadır.  $(\alpha 7)_5$  reseptörü ise NMDA reseptörüne

benzer şekilde yüksek  $Ca^{+2}$  permabilitesine sahiptir. Posttranslasyonel mekanizmalar da nikotinik reseptörlerin aktivitesinde etkilidir (85, 89, 92-96).

**Tablo 2.4.** Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nikotinik reseptörler

Nikotinik reseptör	Sinaptik yerleşim	Membran cevabı	Moleküler mekanizma
$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$	Pre- ve postsinaptik	Pre- ve postsinaptik uyarım, nörotransmitter salıverilmesi kontrolü	Kasyon ( $Na^+$ , $K^+$ ) permabilite artışı
$(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$	Pre- ve postsinaptik	Pre- ve postsinaptik uyarım, nörotransmitter salıverilmesi kontrolü	Kasyon ( $Na^+$ , $K^+$ ) permabilite artışı
$(\alpha 7)_5$	Pre- ve postsinaptik	Pre- ve postsinaptik uyarım, nörotransmitter salıverilmesi kontrolü	$Ca^{+2}$ permabilite artışı

Ayrıca nikotinik reseptör alt tiplerindeki bazı polimorfizmler merkezi sinir sisteminde görülen bazı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.  $\alpha 4$  ve  $\beta 2$  nikotinik reseptör alt tiplerindeki polimorfizmler ile epilepsinin bazı türleri,  $\alpha 7$  alt tipindeki polimorfizm ile şizofreni ilişkili bulunmuştur (97, 98).

### 2.5.2. Bağımlılık Mekanizması

Nikotinin bağımlılık yapması için uzun süre kullanılması gerekir (99-101). Bu süre birkaç gün olabileceği gibi daha uzun süreler de olabilir (102, 103).

Bağımlılığın ortaya çıkması, nikotinin kişide ortaya çıkardığı iyi hissetme, ödüllendirilme duygusu ile ilişkilidir (104). Nikotin orta beyindeki dopaminerjik nöronlarda bulunan nikotinik reseptörleri önce aktive eder, sonra desensitize eder (105). Nikotinin yol açtığı ödüllendirilme hissi mezolimbik sistem ve insular korteks üzerinden gerçekleşir (100, 106, 107). Nikotinik reseptörlerden zengin olan medial habenula ise kişinin hangi düzeyde sigara kullandığı etkilemektedir (108). Orta ve hafif düzeyde nikotin bağımlılığı olan kişilerde özellikle medial habenuladaki nikotinik reseptörlerin bu durumda etkisi olduğu düşünülmektedir (108). Nikotinik reseptörler aracılığıyla gerçekleşen beynin bu bölgelerindeki dopaminerjik aktivite artışı kişide ödüllendirilme hissini ortaya çıkmasına yol açar. Nikotinin kesilmesi sonrası artan dopamin geri alımı ile azalan dopaminerjik aktivite, kişide nikotini arzulama hissini ortaya çıkartır ve bağımlılığa yol açar (4).

Ödüllendirilme hissine ek olarak stresle başa çıkmak amacıyla bazı kişiler sigara kullandıklarını belirtmektedirler (109). Ventral tegmental alan ve nukleus akumbens'te yüksek oranda HS nAChRs eksprese eden nöronlar bu durumda etkilidir. Stres ve korku durumlarında olduğu gibi nikotin yoksunluğunda da amigdala aktivitesinde artış mevcuttur (110-115). Nikotin metaboliti kotininin de  $\alpha 7$  nikotinik reseptörlerde yaptığı pozitif modülasyon ile anksiyete ve depresyon benzeri duyguları azalttığı düşünülmektedir (116).

Sigara içimini takiben hafıza dakikalar ile bir saat arasında değişen sürelerde artar (kognitif sensitizasyon) (117). Bu süreç ön beyin ve hipokampus ile ilişkilidir (118-120). Nikotin özellikle hipokampüste bulunan dentat girus'ta HS nAChRs aracılığıyla LTP oluşuma yol açar (85, 121, 122). Nikotinin hafızayı arttırıcı etkisinin, bağımlılığa yol açma etkisine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir (4).

Kronik nikotin maruziyeti nikotinik reseptörlerin sayısını arttırmaktadır (up-regülasyon) (123, 124). Nikotin kullanımına başlanmasını takiben iki hafta içerisinde HS nAChRs miktarında yaklaşık %50 artış olur. Sonraki birkaç hafta içerisinde de bu artış devam eder (125, 126). Reseptörlerin sayısındaki artış seçici bir şekilde olmaktadır. Korteks, orta beyin, hipotalamustaki reseptörlerin sayısı artarken, talamus ve beyincikteki reseptörlerin sayısı etkilenmemektedir (122, 127-130). Bu seçicilik kendisini beyin bölgelerinde gösterdiği gibi nöronların farklı kısımlarında da göstermektedir. Substantia nigra ve ventral tegmental alandaki hem dopaminerjik hem de GABAerjik nöronlar, somalarında yüksek miktarda HS nAChRs eksprese ederler. Ancak kronik nikotin maruziyeti sadece GABAerjik nöronların somalarında up-regülasyona yol açmaktadır. Dopaminerjik nöronlarda akson terminallerinde up-regülasyon olmaktadır. HS nAChRs'lerde olan bu seçici up-regülasyon nikotin bağımlılığının hem ödüllendirici hem de tolerans gelişimi etkilerine yol açmaktadır (122, 131).

HS nAChRs'lerde ortaya çıkan seçici up-regülasyonun, nöronlar arasında nikotinik reseptör alt birimlerinin farklılık göstermesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin; beynin dopaminerjik bölgelerinde bulunan GABAerjik nöronlar  $\alpha 4\beta 2$  ve  $\alpha 4\alpha 5\beta 2$  nikotinik reseptörleri eksprese ederken, aynı bölgede bulunan dopaminerjik nöronlar  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ ,  $\alpha 4\alpha 5\beta 2$  nikotinik reseptörleri

eksprese etmektedir (94, 132, 133). Bahsedilmiş olduğu gibi bu iki nöron grubunda up-regülasyon hücrelerin farklı bölgelerinde gerçekleşmektedir. Özellikle nikotinik reseptörlerdeki yardımcı alt birimlerin bunda rolü bulunmaktadır.

Yardımcı alt birimler nikotine bağlanmazlar ve reseptörlerin regülasyonunda görev alırlar (82, 94). Özellikle  $\alpha 3$  ve  $\alpha 5$  yardımcı birimlerinin nikotin bağımlılığındaki yeri önemlidir. Nikotinik reseptör alt birimi  $\alpha 5$  nikotinin beyin ödüllendirme mekanizması üzerindeki etkisini düzenler (108). İnsanda  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ ,  $\beta 4$  nikotinik reseptör alt birimlerini kodlayan genler 15.kromozom üzerinde kümelenmiştir.  $\alpha 3$ - $\alpha 5$ - $\beta 4$  gen kümesini etkileyen bazı genetik polimorfizmlerin nikotin bağımlılarında sigaraya başlama yaşını, sigara kullanım düzeyini ve sigara ile birlikte ortaya çıkan ödüllendirilme hissinin kuvvetini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Nikotin bağımlılığındaki rolüne ek olarak  $\alpha 3$ - $\alpha 5$ - $\beta 4$  gen kümesinin alkol, kokain ve opioid bağımlılıklarında da etkisi olduğu düşünülmektedir (134-138).

Nikotinin beyinde yol açtığı özellikle HS nAChRs'ler üzerindeki seçici up-regülasyonun bağımlılık mekanizmasının temelinde rol aldığı iddia edilmektedir (4).

### **2.5.3. Nikotinik Reseptör Genetik Polimorfizmleri ve Nikotin Bağımlılığına Etkisi**

İkiz çalışmalarında genetik faktörlerin nikotin bağımlılık düzeyini %50'den fazla etkilediği bulunmuştur (11). Bu çalışmalarda ayrıca sigaranın bırakılması sonrası ortaya çıkan belirtilerin de genetik faktörler tarafından etkilendiği saptanmıştır (139).

Nikotinik reseptör alt birimleri olan  $\alpha 3$  15.kromozomda (15q25) bulunan *CHRNA3* geni,  $\alpha 5$  *CHRNA5* geni tarafından sentezlenmektedir. Nikotin bağımlılığını en çok etkileyen genetik polimorfizmlerin 15.kromozomdaki  $\alpha 5$ - $\alpha 3$ - $\beta 4$  nikotinik reseptör alt birimlerinin sentezinden sorumlu *CHRNA5-CHRNA3-CHRNAB4* gen kümesi olduğu çalışmalarda ortaya çıkmıştır (140). Buradaki genetik polimorfizmler günde içilen sigara sayısı ve buna bağlı olarak plazma kotinin düzeyi ve sigaraya bağlı kanserojen düzeylerini etkilemektedir (141-143).

Bu bölgede araştırılmış genetik polimorfizmler içerisinde nikotin bağımlılığı ile en ilişkili bulunan *CHRNA5* geni üzerindeki rs16969968 polimorfizmidir (144). *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizminde  $\alpha 5$  nikotinik reseptör alt biriminin

amino asit diziliminin 398.sirasındaki aspartik asit, asparajin ile yer değiştirir (D398N). Bu değişimin  $Ca^{+2}$  geğirgenliğini değiştirdiği iddia edilmektedir (145). Sigara kullanmakta ve sigaraya bırakmaya yönelik tedavi almayan beyaz ırka mensup kişilerde yapılmış 24 ayrı çalışmanın meta-analizinde *CHRNA5* rs16969968 polimorfik AA genotipi taşıyıcılarının yabani tip GG genotipi taşıyıcılarına göre sigarayı ortalama 4 yıl daha geç bırakabildiği saptanmıştır (146). Beyaz ırkta yapılmış başka bir çalışmada *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinin ve *CHRNA5* rs680244 polimorfik C alelinin sigaranın bırakılmasını 2 yıl geciktirdiği bulunmuştur (147). Ayrıca *CHRNA5* rs16969968 A aleli, beyaz ırkta nikotin bağımlılık düzeyinin daha kuvvetli olması ile ilişkili bulunmuştur (148). Polimorfik A alelinin, nikotink reseptörlerin hassasiyetini arttırarak, daha düşük nikotin dozlarında reseptörü aktifleştirdiği iddia edilmiştir (142). *CHRNA5* geni silinmiş farelerde yapılmış bir çalışmada, bu farelerin yabani tip farelere göre daha yüksek oranlarda nikotin aldığının saptanmasıyla bu iddia desteklenmiştir (108). Literatürde *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizminin sigara bırakmayı geciktirici etkisinden dolayı akciğer kanserinde risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiği yönünde yorumlar bulunmaktadır (146).

Bunlara ek olarak klinik çalışmalarda *CHRNA5* rs16969968-rs680244 polimorfik alellerinin plasebo ile tedavi edilen kişilerde, sigaranın bırakılması sonrası tekrar başlama oranlarını arttırdığı saptanmıştır (147, 149). Ancak bu sonucun aksini bulmuş çalışmalar da mevcuttur (14, 150). Yapılan klinik çalışmalarda *CHRNA5* genetik polimorfizmlerinin NRT de dâhil olmak üzere sigara bağımlılık tedavileri sonrası bırakma oranlarını etkilediği gösterilememiştir (146, 147, 149, 150). Bu sonuçlara göre farmakoterapinin *CHRNA5* rs16969968-rs680244 genetik polimorfizmlerinin neden olduğu nikotin bağımlılığını arttırıcı etkiyi baskıladığı sonucuna varılarak, bu genetik polimorfizmlerin taşıyıcılarında psikoterapi yerine farmakoterapi kullanılmasının uygun olacağı yorumu yapılmıştır (73). Nikotin bağımlılık düzeyindeki etkisine ek olarak *CHRNA5* rs680244 genetik polimorfizminin kombine tedavi (Bupropion+NRT) alan beyaz ırka mensup kişilerde tedavi sonrası 52.haftada sigara bırakma oranlarını değiştirdiği bulunmuştur (146, 147, 149). *CHRNA5* rs2036527 A aleli Afrikalılarda NRT ve bupropion tedavisinde azalmış sigara bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir (151).

*CHRNA5-CHRNA3-CHRNAB4* gen kümesi üzerindeki diğer genetik polimorfizmlerden *CHRNA3* rs578776, *CHRNA5* rs588765'in nikotin bağımlılığını az düzeyde etkilediği saptanmıştır (14). *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmine benzer şekilde her iki varyantın sigara bağımlılık tedavileri sonrası sigara bırakma oranları ve sigaradan uzak kalabilme süreleri ile ilişkisi beyaz ırkta gösterilememiştir (14). Afrikalılarda ise *CHRNA5* rs588765 yabancı tip T alelinin NRT alan kişilerde daha yüksek sigara bırakma oranları ile ilişkisi saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada bu varyant bütün tedaviler değerlendirildiğinde azalmış bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir (151). Beyaz ırkta yapılmış 1050 nikotin bağımlısı kişi ile 879 nikotin bağımlısı olmayan kişinin katılmış olduğu bir çalışmada *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılık düzeyini etkilediği sonucuna varılmıştır (152). Ancak başka bir çalışma bu genetik polimorfizmde, sigara kullanım düzeyinin belirteci olan azalmış kotinin düzeyleri saptamışken, nikotin bağımlılık düzeyleri ile ilişkisini bulamamıştır (14). Dahası Çek Cumhuriyeti kökenli bir çalışma ne *CHRNA5* rs16969968 ne de *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılık düzeyini etkilediği yönündeki sonuçları teyit edebilmiştir (153). Afrikalılarda ise *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılık düzeyi ile ilişkisi bulunamamıştır (154). Diğer nikotinik reseptör polimorfizmlerinde olduğu gibi *CHRNA3* rs578776'nin de sigara bağımlılık tedavileri ile ilişkisi bulunamamıştır (14). Bu sonuçlar genetik polimorfizmlerin etkilerinin etnik gruplar arasında fark gösterdiğinin ve farmakogenetik optimizasyon yapılabilmesi için tedavi uygulanacak etnik grubun araştırılması gerektiğinin ispatı olarak kabul edilebilir.

*CHRNA5-CHRNA3-CHRNAB4* gen kümesi dışında 20.kromozomda bulunan ve nikotinik reseptör alt birimi  $\alpha 4$ 'ün sentezinden sorumlu *CHRNA4*, 1.kromozomda bulunan ve alt birim  $\beta 2$ 'nin sentezinden sorumlu *CHRN2*, 15.kromozomda bulunan ve  $\alpha 7$ 'nin sentezinden sorumlu olan *CHRNA7* genlerindeki polimorfizmler de nikotin bağımlılığını etkilemektedir. Çin'de yapılmış, 966 sigara kullanan erkeğin katıldığı bir çalışma sonucuna göre *CHRNA4* rs1044396-1044397 yabancı tip alellerinin sigaraya başlamayı kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır (155). Bu sonuca ek olarak Brezilya kaynaklı bir çalışmada *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizmi yabancı tip GG genotipinin vareniklin tedavisinde başarı oranlarını düşürdüğü sonucuna varılmıştır (156).

Plasebo kontrollü klinik bir çalışmada *CHRNA2* rs2072661 A aleli hem bupropion tedavisinde hem de plasebo kullanan gruptaki kişilerde azalmış sigara bırakma oranları ile ilişkili bulunmuştur (157). Vareniklin tedavisi alan kişilerde tedavi sonrası sigaradan uzak kalabilme süresini *CHRNA2* rs3811450-rs4292956, *CHRNA4* rs3787138-rs2236196, *CHRNA7* rs6494212 genetik polimorfizmlerinin etkilediği gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu sonuçların sonraki çalışmalarla kontrol edilmesine ihtiyaç bulunmaktadır (158).

Literatürdeki çalışmalar incelediğinde *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılık düzeyini etkilediğine dair kuvvetli kanıt mevcuttur. Diğer genetik polimorfizmlerin ne nikotin bağımlılık düzeyi ne de sigara bağımlılık tedavileri üzerindeki etkileri açık değildir. Sonuçlar etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Elde edilmiş sonuçların gelecekteki çalışmalarda, farklı etnik gruplarda kontrol edilmesi ihtiyacı mevcuttur (73).

## 2.6. Nikotinin Farmakokinetiği

### 2.6.1. Nikotinin Emilimi

Nikotin zayıf baz yapısındadır ve  $pK_a$  değeri 8'dir. Sigara dumanında partikül halinde bulunur. Biyolojik membranlardan emilimi pH bağımlıdır. İyonize durumda emilimi yavaşlamaktadır ve sigara dumanındaki nikotin asidik ( $pH= 5,5-6,0$ ), iyonize durumdadır. Bu durumdan ötürü sigara kullanımı sırasında nikotinin ağızdan emilimi az miktarda olmaktadır (159). Nikotinin kan dolaşımına yüksek miktarda karışabilmesi için sigara dumanının akciğerlere kadar çekilmesi gerekmektedir.

Sigara dumanının akciğerlere ulaşması ile nikotin hızlıca kana karışmaktadır. Akciğerlerin geniş alveol yüzeyi ve 7,4 olan pH'sı hızlı emilime izin vermektedir. Sigara kullanımının başlaması ile kanda nikotin kümülatif bir şekilde artar ve sigara kullanımının tamamlanması sırasında pik değerine ulaşır. İlk dumanın çekilmesinden 10-20 saniye sonra nikotin beyine ulaşmaktadır. Akciğerler yoluyla nikotinin alınması intravenöz uygulamadan bile daha hızlı yanıtın ortaya çıkmasına yol açar (160). Sigara dumanındaki nikotinin hızlı emilimi, sigara kullanan kişilerin sigara kullanım şekilleri aracılığıyla kan nikotin konsantrasyonlarını ve dolayısıyla nikotinin etkilerini ayarlayabilmesine müsaade eder. Bu durum sigaranın en kuvvetli nikotin bağımlılık

şekli olmasına yol açmaktadır (161). Sigara kullanımı ile alınan nikotin miktarı kişinin sigara dumanını ne kadar derin çektiği, çekim sıklığı ve sigara kullanılan alanın açık ya da kapalı ortam olması ile ilişkilidir (162). Daha az nikotin içeriği olan sigaraların kullanılması durumunda şahıslar daha sık ve derin dumanı çekerek yine istedikleri miktarda nikotin almaktadır.

Nikotin bağımlılık tedavisinde kullanılan sakızlardaki nikotin emilimi arttırmak amacıyla sakızların pH'sı alkalileştirilmektedir. Buna rağmen nikotinin kana karışması ve beyne ulaşması sigaraya kıyasla daha yavaş olmaktadır. Nikotin sakızı ile alınan nikotin 30 dakika içerisinde pik yapar ve bu pik 2 saat kadar devam eder (163). Sakızlar ile alınan nikotinin %50-80'lik kısmı yutularak ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Bundan dolayı sakızların içerdiği nikotin miktarının az bir kısmı kana karışmaktadır (164). Sakız ile alınan nikotinin kan konsantrasyonlarının yavaş yükselmesi, nikotin sakızlarının bağımlılık yapma potansiyelini azaltmaktadır (165).

Nikotinin ciltten emilimi iyidir. Nikotin bağımlılığının tedavisinde kullanılan bantlar da nikotinin bu özelliğinden yararlanmaktadır. Bantlar çok katmanlı membran yapısındadır ve kullanılan membranların özelliğine göre nikotin salıvermektedirler. Bandın cilde yapıştırılmasından yaklaşık 1 saat sonra kanda nikotin saptanabilmektedir (166).

### **2.6.2. Nikotinin Dokulara Dağılımı**

Sigara içimi ile kana karışan nikotinin %5'den azı plazma proteinlerine bağlanmaktadır (167). Plazmadaki nikotin konsantrasyonları sigara içimi sonrası ortalama 20-60 ng/ml olmakla birlikte 100 ng/ml'ye kadar çıkabilmektedir (161, 168-170). Sigara içen kişilerin otopsilerinden elde edilen verilerden nikotine en fazla afinitesi olan dokuların beyin, karaciğer, dalak ve akciğer olduğu anlaşılmaktadır. Beyindeki nikotin dağılımı reseptör up-regülasyonuna bağlı olarak sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir (171, 172). Nikotin mide sıvısında ve anne sütünde akümüle olmaktadır (173, 174). Ayrıca nikotinin plasentaya kolayca geçmesinden dolayı fetüs plazmasındaki nikotin konsantrasyonu anne plazmasındaki konsantrasyondan daha yüksektir (175).



İlk sigara dumanının akciğerlere çekilmesinden yaklaşık 10 saniye sonra nikotin beyne ulaşmaktadır. Bunun sonucunda daha kuvvetli farmakolojik etki ortaya çıkmakta, nikotinin bağımlılık yapıcı etkisi artmaktadır (176).

### 2.6.3. Nikotinin Metabolizması ve Atılımı

Nikotin başlıca karaciğerde, 6'sı majör olmak üzere çok sayıda metabolite çevrilmektedir. Nikotinin en önemli metaboliti kotinindir. Nikotinin %80-90'ı CYP2A6 enzimi ve çok daha az oranda CYP2B6 enzimi tarafından önce nikotin- $\Delta^{1(5)}$ -iminyum iyonuna sonrasında da AOX tarafından kotinine metabolize edilir (177-179). Nikotinin %80-90'ının kotinine metabolize edilmesine rağmen alınan nikotinin %10-15'lik kısmı idrarda kotinin olarak atılmaktadır (180). Kotininin diğer kısmı atılmadan önce trans-3'-hidroksikotinin (181), 5'-hidroksikotinin (182), kotinin N-oksit, kotinin metyonin iyonu, kotinin glukuronat ve norkotinine metabolize edilmektedir. Kotinini trans-3'-hidroksikotinine çeviren tek enzim CYP2A6'dır (180).

Nikotinin diğer bir metaboliti ise nikotin N'-oksittir. Nikotinin %4-7'si FMO3 tarafından nikotin N'-oksite metabolize edilmektedir. Sonrasında ise bağırsaklarda nikotin N'-oksitin az bir kısmı tekrardan nikotine dönüşmektedir (180, 183, 184). Oksidatif N-demetilasyon ile de nikotinin %1'den az kısmı norkotinine dönüşmektedir (176).

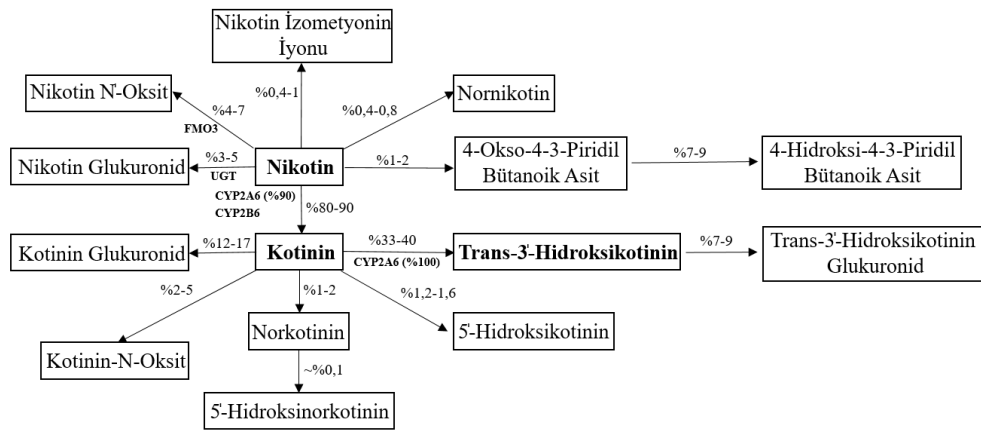
Oksidasyon dışında nikotin glukuronidasyona da uğramaktadır. Bu işlem UGT1A1, 1A4, 1A9, 2B7, 2B10 enzimlerince yapılmaktadır (185-187). UGT enzimlerinden glukuronidasyonda en çok görev yapan enzim UGT2B10'dur (188). Nikotininin %3-5'i glukuronidasyona uğrayarak idrarla atılmaktadır (180).

Alınan nikotinin %90'ı metabolitleri halinde idrarla atılmaktadır. Nikotinin %40-60'ı idrarda trans-3'-hidroksikotinin ve trans-3'-hidroksikotininin glukuronat konjügatı olarak bulunur. Nikotinin %10-15'i kotinin, %4-7'si nikotin N'-oksit, %3-5'i nikotin glukuronat, diğer kısmı da kotinin metabolitleri olarak idrarla atılır (180, 189, 190). Nikotin metabolizması Şekil 2.11'de gösterilmiştir.

Bu enzimlere ek olarak CYP2A13 enziminin çok az da olsa nikotin metabolizmasına katkısı bulunmaktadır (178).

Nikotinin yarı ömrü yaklaşık 1-2 saatken, nikotin metaboliti kotininin yarı ömrü 16-18, trans-3'-hidroksikotininin yarı ömrü 6-7 saattir (191-193).

Nikotin ve metabolitleri glomerüler filtrasyon ile böbreklerden idrara atılmaktadır (194). Nikotin böbreklerden OCT2 (SLC22A2) taşıyıcısı aracılığıyla aktif transportla taşınır (195, 196). Böbrek yetmezliğinde hem nikotin klirensi azalmaktadır hem de vücutta biriken üremik toksinler CYP2A6 enzimi inhibe etmektedir (197). İkiz kardeşlerde yapılmış bir çalışmada genetik faktörlerin de kotinin klirensini %41,5-61 oranında etkilediği bulunmuştur (198).



**Şekil 2.11.** Nikotin metabolizması ((15) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

#### 2.6.4. CYP2A6 Enzimi ve Enzim Aktivitesini Değiştiren Etkenler

CYP2A6 enzimi karaciğerde bulunur. Nikotin, efavirenz, letrozol, valproik asit, kafein gibi klinik öneme sahip ilaçların ve bazı gıdaların metabolizmasından ya da biyoaktivasyonundan sorumlu sitokrom p450 enzimidir (199-205). CYP2A6 aktivitesi cinsiyet, kullanılan diğer ilaçlar gibi faktörlerden etkilenmekle birlikte aktiviteyi esas belirleyen CYP2A6'nın sentezinden sorumlu CYP2A6 genindeki varyasyonlardır (206). CYP2A6 geninde 98 adet genetik polimorfizm tanımlanmıştır (207). CYP2A6 genindeki sıklığı %1'den fazla olan polimorfizmler, bu polimorfizmlerin CYP2A6 enzim aktivitesi üzerindeki etkileri ve etnik gruplardaki sıklıkları Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Bahsedildiği üzere; nikotin metabolizmasının %70-80'i ve nikotin metaboliti kotininin diğer bir metabolit olan trans-3'-hidroksikotinine (3HC) dönüşümünü CYP2A6 enzimi yapmaktadır. Bundan dolayı CYP2A6 enzimi sigara kullanım sıklığı, dumanın ne kadar derin çekildiği gibi sigara içim şekli ile ilgili faktörleri etkileyerek nikotin bağımlılığında önemli bir yer kazanmaktadır (208).

Kotininin uzun yarı ömrü olması ve trans-3'-hidroksikotininin oluşmasının kotinine bağlı olmasından dolayı, CYP2A6 enzim aktivitesi ölçümü 3HC/C kullanılarak yapılmaktadır. 3HC/C oranı NMR olarak isimlendirilir ve *in vivo* CYP2A6 enzim aktivitesi ölçümü için güvenilir bir yöntemdir (209). NMR, ölçüm için hastadan alınan örneğin günün hangi vakti alındığından etkilenmemektedir (210). Ayrıca tükürük, plazma, idrar gibi farklı biyolojik örneklerde NMR ölçümleri tutarlı sonuç vermektedir (211).

NMR'deki aktivite değişikliklerinin %60-80'inden *CYP2A6* genetik polimorfizmleri sorumludur (206, 212). Klinik önemi gösterilmiş genetik polimorfizmler çoğunlukla *CYP2A6* geni üzerinde ya da yakınında bulunan polimorfizmlerdir (179). Klinik önemi gösterilmiş olan genetik polimorfizmlerden, gen duplikasyonu olan *CYP2A6\*1X2A*, *CYP2A6\*1X2B* genetik polimorfizmleri ile *CYP2A6\*1B* genetik polimorfizmi dışındakilerde enzim aktivitesi azalmaktadır (213, 214). *CYP2A6\*1B* aleli, *CYP2A6* geninin 3'-UTR ucunda *CYP2A7* geni ile olan 58 bp uzunluğundaki gen dönüşümüdür (215). Bu üç genetik polimorfizmde enzim aktivitesinin arttığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (213, 214). Ancak insan karaciğer bankasında yapılan çalışmalarda protein ve mRNA ekspresyonunun *CYP2A6\*1B* varyantında yabanıl tip olan *CYP2A6\*1A*'dan farklı olduğu gösterilememiştir (216).

*CYP2A6\*4* alelinde gen delesyonu bulunmaktadır ve *CYP2A6* enzimi yoktur. Buna bağlı olarak genotipi *\*4/\*4* olan kişilerde kotininden 3HC oluşumu olmamaktadır (206).

*CYP2A6\*9* aleli, *CYP2A6* geni promotor bölgesindeki TATA kutusunda bulunan polimorfizmdir. Bu polimorfizmde mRNA ekspresyonu azaltmaktadır. Buna bağlı olarak da enzim aktivitesinde azalma olmaktadır. Bu azalma *CYP2A6\*4* alelinde görülen miktar kadar değildir (217).

**Tablo 2.5.** *CYP2A6* geninde %1’den fazla sıklıkta görülen polimorfizmler, *CYP2A6* enzim aktivitesi üzerine etkileri ile etnik gruplardaki sıklıkları ((179) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

<i>CYP2A6</i> genetik polimorfizmi	rs numarası	Polimorfizmin olduğu <i>CYP2A6</i> gen bölgesi	Genetik değişiklik	<i>CYP2A6</i> enzim aktivitesi üzerindeki etkisi	Alel sıklığı (%)		
					Beyaz ırk	Afrikalılar	Asyalılar
*1B		3'-UTR	<i>CYP2A7</i> ile 58 bç gen dönüşümü	mRNA stabilite artışı	28-35	11-18	26-57
*1X2A/B		İntron 8	Gen duplikasyonu	mRNA ekspresyon artışı	0-1,7	0	0-0,4
*2	rs1801272	Ekzon 3	L160H	Enzim aktivitesinde azalma	1,1-5,3	0-1,1	0
*4			Gen delesyonu	mRNA ekspresyonunun olmaması	0,1-4,2	0,5-2,7	4,9-24
*5	rs5031016	Ekzon 9	G479V	Enzim aktivitesinde azalma	0-0,3	0	0-1,2
*7	rs50310117	Ekzon 9	I471T	Enzim aktivitesinde azalma	0-0,3	0	2,2-13
*9	rs28399443	5'	Promotor bölge TATA kutusunu bozan nokta mutasyonu (A>C)	mRNA ekspresyonunda azalma	5,2-8	5,7-9,6	16-22
*10	rs5031017- rs28399468	Ekzon 9	I471T, R485L	İnaktif enzim	0	0	0,4-4,3
*12	esv2663194		?	Enzim aktivitesinde azalma	0-0,3	0-0,4	0-0,8
*17	rs28399454	Ekzon 7	V365M	Enzim aktivitesinde azalma	0	7,1-11	0
*18	rs1809810	Ekzon 8	Y392F	Enzim aktivitesinde azalma	1,1-2,1	0	0-0,5
*20		Ekzon 4	2 nükleotid delesyonu	Protein düzeyinde azalma	0	1,1-1,7	0
*21	rs6413474	Ekzon 9	K476R	Enzim aktivitesinde azalma	0-2,3	0-0,6	0-3,4

*23	rs56256500	Ekzon 4	R203C	Enzim aktivitesinde azalma	0	1,1-2	0
*24	rs7254935- rs143731390	Ekzon 2-9	V110L, N438Y	Enzim aktivitesinde azalma	0	0,7-2,3	0
*25	rs28399440	Ekzon 3	F118L	Enzim aktivitesinde azalma	0	0,5-1,2	0
*28	rs28399463	Ekzon 8	N418D, E419D	Enzim aktivitesinde azalma		0,-9-2,4	
*35	rs143732390	Ekzon 9	N438Y	Enzim aktivitesinde azalma	0	2,5-2,9	0,5-0,8
	rs56113850	İntron 4	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (T>C)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde azalma	56-59	39	29
	rs113288603	5'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (C>T)	Enzim aktivitesinde azalma	9-15	12	23
	rs12459249	3'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (T>C)	Enzim aktivitesinde artma	68	66-69	41
	rs111645190	5'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (G>A)	Enzim aktivitesinde azalma	0	14	0
	rs57837628	5'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (A>G)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artma	49-54	17	29
	rs7260629	5'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (T>G)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artma	69-72	71	74
	rs7259706	5'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (C>T)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artma	69-70	73	73

rs150298687	5'	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (T>C)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artma	58-63	46	45
rs28399453	İntron 6	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (G>A)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artma	6-7	0	0
rs8192733	3'-UTR	Protein kodlamayan bölgedeki nokta mutasyonu (G>C)	Protein ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artma	47-48	23	51

Tablo 2.4'de gösterilmiş olduğu gibi farklı etnik gruplarda farklı *CYP2A6* alelleri görülmektedir. *CYP2A6* genetik polimorfizmlerinden bazıları sadece belli bir etnik grupta görülmekte, bazılarının sıklığı yine belli etnik gruplarda fazla olmaktadır. Örneğin; *CYP2A6*\*7 aleli çoğunlukla Asyalılarda görülmektedir, *CYP2A6*\*17, \*20, \*23, \*25, \*28 alelleri de sadece Afrikalılarda gösterilmiştir (218-221).

Alel sıklıklarının etnik gruplar arasında farklı olmasına rağmen alellerin *CYP2A6* enzim aktivitesi üzerindeki etkileri benzerdir. Bu duruma *CYP2A6*\*1/\*9 genotipinde enzim aktivitesinin beyaz ırkta %33, Afrikalılarda ise %39 azalması örnek verilebilir (222). Asyalılarda ve Afrikalılarda fonksiyon kaybına yol açan aleller daha sık görülmektedir (220, 221, 223). Asyalılar ile beyaz ırkta yapılmış bir çalışmada NMR, Asyalılarda beyaz ırkın yarısı kadar saptanmıştır (222). Afrikalılar ve beyaz ırkta yapılmış başka bir çalışmada ise fonksiyon kaybına yol açan aleller Afrikalılarda %38 oranında bulunmuşken, beyaz ırkta %21 oranında bulunmuştur (220). Bu sonuca paralel olarak başka bir çalışmada, yavaş nikotin metabolizması sonucu Afrikalılarda, beyaz ırka göre idrarla kotinin atılımının daha az olduğu gösterilmiştir (224).

Türkiye'de 50 kişide kumarin metabolizmasının araştırılmış olduğu bir çalışmada *CYP2A6*\*1, \*2, \*3 alelleri bakılmıştır. Bu çalışmada *CYP2A6*\*1 aleli %88 oranında, *CYP2A6*\*3 aleli %12 oranında saptanmış, *CYP2A6*\*2 aleline rastlanmamıştır (225). Japonya'da yaşayan Türklerde yapılmış bir çalışmada ise çoğunlukla *CYP2A6*\*1A aleli saptanmış, *CYP2A6*\*1F aleli ise çalışılmış popülasyonlar içerisinde sadece Türklerde bulunmuştur (226). İsveç kökenli bir

çalışmada Türklerde *CYP2A6*\*1H alelinin sıklığı %5,2 olarak bulunmuştur (227). Yine İsveç'te yaşayan Türklerde yapılmış başka bir çalışmada *CYP2A6*\*9 alelinin sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır (217).

*CYP2A6* genindeki polimorfizmler dışında *CYP2A6* enzim aktivitesini değiştiren faktörler de vardır. Fenobarbital, deksametazon ve rifampin *CYP2A6* enzimini indüklemektedir (228-230). Bu ilaçların *CYP2A6* enzimini indüklemesi hücre çekirdeğindeki hormon reseptörleri olan CAR, PXR, PGC-1 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$  ve glukokortikoid reseptörü aracılığıyla yaptığı *CYP2A6* gen transkripsiyon artışı aracılığıyla olmaktadır (231-233).

Psöriazis ve egzema tedavilerinde kullanılan metoksalen ile Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılan MAO inhibitörü selejilin *CYP2A6* enzim aktivitesini azaltmaktadır. Her iki ilaç *CYP2A6* enzimi tarafından metabolize edilmekte, metabolitleri *CYP2A6* enzimine bağlanarak inhibisyon yapmaktadır (234). Başka bir MAO inhibitörü olan tranilsipromin de kumarin ile yarışmalı olarak *CYP2A6* enziminin ligand bölgesine bağlanarak enzim inhibisyonu yapmaktadır (235). Antifungal ilaç ketokanazol (235) ve insan vücudunda endojen olarak bulunan triptamin de *CYP2A6* enzimini inhibe etmektedir (236). Diyetle bulunan mentol, greyfurt suyu, kafeik asit, p-kumarik asit, sinnamaldehit de *CYP2A6* enzimini inhibe etmektedir (237-239).

Cinsiyetler arasında *CYP2A6* enzim aktivitesi değişmektedir. Kadınlarda östrojen etkisiyle enzim aktivitesi daha hızlıdır (240). Östrojenin nükleer östrojen reseptörüne bağlanması ile ERE aktifleşerek *CYP2A6* gen transkripsiyonunu arttırmaktadır (241). İki farklı karaciğer bankasındaki dokularda yapılmış çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre *CYP2A6* mRNA ve protein düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (179, 216). Östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda NMR %20-30 artmaktadır (242). Dahası, menapoz sonrası kadınlarda enzim aktivitesi erkekler ile aynı düzeyde bulunmuştur (240).

Yaşın *CYP2A6* enzim aktivitesi üzerinde etkisi açık değildir. İnsan karaciğer bankasındaki doku örneklerinde yapılmış *in vitro* bir çalışmada *CYP2A6* protein düzeyinin ve NMR'nin arttığı gösterilmiştir (243). Tersine, başka bir çalışmada ise 65 yaş üstü kişilerde, 22-43 yaş arası kişilere göre NMR'nin azaldığı saptanmıştır (244).

Başka çalışmalar ise yaşın CYP2A6 enzim aktivitesi üzerine etkisini bulamamıştır (216, 245).

Bütün sitokrom p450 enzimlerinin katalitik etkileri için gerekli olan POR enzimindeki değişiklikler, diğer sitokrom enzimlerinde olduğu gibi CYP2A6 enzim aktivitesini değiştirmektedir (246, 247). Ayrıca, safra asitlerinin sentezinde rol alan AKR1D1'in de transkripsiyonel düzeyde CYP2A6 enzimi etkilediği düşünülmektedir (248).

### **2.6.5. CYP2A6 Genetik Polimorfizmlerinin Nikotin Bağımlılığına Etkisi**

*CYP2A6* genotipleri arasında sigara kullanım ve sigarayı bırakabilme düzeyleri değişiklik göstermektedir. Yavaş nikotin metabolizması olan kişiler hızlı olanlara göre daha az sigara kullanmakta ve daha kolay sigarayı bırakabilmektedir. Daha az sigara kullanımı nitrozaminler gibi karsinojen maddelere daha az maruz kalınarak sigaraya bağlı gelişen hastalıkların azalmasına yol açar. Ayrıca düşük metabolizma hızının prokarsinojen aktivasyonunda azalmaya da neden olarak sigaraya bağlı gelişen hastalıkların, özellikle akciğer kanserinin, riskinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (249-252). Bunlara ek olarak *CYP2A6* risk alellerini taşıyan kişilerin sigaraya daha erken yaşlarda başladığı ileri sürülmektedir (253).

İlaç kullanmadan sigarayı bırakabilme düzeyi yavaş metabolizması olan kişilerde daha yüksektir (254, 255). Sigaranın bırakılabilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan NRT'de, 8 hafta sonunda yavaş metabolizmaya sahip kişilerde sigara bırakma oranı daha yüksek bulunmuştur (256, 257). Nikotin bağımlılık tedavileri sonrası sigara bırakma oranlarının karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada yavaş metabolizmaya sahip kişilerde nikotin replasman tedavisi ile vareniklin tedavisi arasında fark bulunmamışken, hızlı metabolizmaya sahip kişilerde vareniklin tedavisi alanların daha yüksek düzeyde sigarayı bırakabildiği saptanmıştır (258). Bu sonuçlara göre yavaş metabolizmaya sahip kişilerde NRT, hızlı metabolizmaya sahip kişilerde ise bupropion veya vareniklin tedavisinin kullanılmasının daha uygun olacağı yönünde yorum yapılmaktadır (179).



### 2.6.6. CYP2B6 Enzimi, Genetik Polimorfizmleri ve Nikotin Bağımlılığına Etkisi

CYP2B6 enzimi siklofosfamid, tamoksifen gibi sık kullanılan ilaçların metabolizörü olan, karaciğer ve beyinde bulunan sitokrom p450 enzimidir (259). 19.kromozomda bulunan *CYP2B6* geni tarafından sentez edilmektedir. Bu gende de *CYP2A6* genine benzer bir şekilde yüksek polimorfizm bulunmaktadır. Nikotin bağımlılığındaki önemi, nikotinin kotinine ve bupropionun hidroksibupropiona dönüşümünde görev almasıdır (20).

Daha önce anlatılmış olduğu üzere CYP2B6 enzimi nikotinin kotinine olan metabolizmasının %10'unu yapar. Bupropionun aktif metaboliti hidroksibupropiona dönüşümü de CYP2B6 enzimi tarafından yapılmaktadır. CYP2B6 enzim aktivitesini değiştiren etkenler bupropion ile yapılan nikotin bağımlılık tedavilerini etkilemektedir (259).

*CYP2B6\*6* haplotipi, *CYP2B6\*4* (rs2279343) ve *CYP2B6\*9* (rs3745274) alellerinden oluşmaktadır. Her iki alelde düşük protein ekspresyonuna bağlı olarak CYP2B6 enzim aktivitesinde azalma mevcuttur (20, 260). Orta-hafif düzeyde nikotin bağımlısı Afrikalılarda yapılmış bir çalışmada *CYP2B6\*6* haplotipi düşük enzim hızı (düşük hidroksibupropion düzeyleri) ve sonuç olarak bupropion tedavisinde azalmış sigara bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir (261). Bu çalışma sonuçlarına göre düşük CYP2B6 enzim hızı olan kişilerde daha yüksek bupropion dozu kullanılması tavsiye edilmektedir. Brezilya'da yapılmış bir çalışmada *CYP2B6\*4* aleli için benzer bir sonuç bulunmuştur (262). Bu çalışmaların sonuçları, sonraki bir çalışmada da teyit edilmiştir (263). Aynı çalışmada önceki çalışmalara paralel olarak *CYP2B6\*6* alelinde enzim aktivitesinde azalma da saptanmıştır.

Bu alellere ek olarak *CYP2B6* rs8109525 polimorfik G aleli bupropion tedavisinde, 12 hafta sonunda artmış sigara bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir (158). Bu genetik polimorfizmin bupropion tedavi sonucunu etkileme mekanizması bilinmemektedir (73).

*CYP2B6* genetik polimorfizmlerinin bupropion tedavisi dışındaki tedavilerdeki başarı oranları ve nikotin bağımlılık düzeyi ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Nikotin ile CYP2B6 enzimi arasındaki ilişkiyi araştırmış çalışmalara ek olarak, Türkiye’de yapılmış bir çalışmada, *CYP2B6*\*6 polimorfizminin serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olan sertralinin metabolizmasını etkilediği ortaya konulmuştur (264).

## **2.7. Çoklu İlaç Direnci Proteini (MDR1, ABCB1: ATP-Bağlayıcı Kaset 1 Proteini, P-glikoprotein), Genetik Polimorfizmleri ve Nikotin Bağımlılığı ile İlişkisi**

MDR1 bazı ilaçlar da dâhil olmak üzere ksenobiyotiklerin taşınmasında görev yapar. MDR1 proteini başlıca kan-beyin bariyeri, ince bağırsak, böbrek tübülleri, karaciğerde bulunan dışa-atım pompasıdır. Taşıyıcı fonksiyonu ATP bağımlıdır. Çeşitli ilaçların biyoyararlanımı değiştirmektedir ve ilaç direncine yol açabilir (265). Böbrek hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan MDR1 proteinleri dışa-atımla bazı ilaçların hücre içine girişini kısıtlar (266, 267). Buna ek olarak kan-beyin bariyerindeki endotel hücrelerinde bulunan MDR1 proteinleri bazı antikonvülzan ve psikiyatrik ilaçların geçişini kısıtlar (268, 269). Lenfosit ve hematopoetik kök hücre membranlarında bulunan MDR1 proteinleri de HIV ve lösemi tedavilerinin etkinliğinde azalmaya yol açmaktadır (270, 271).

MDR1 proteinini sentezleyen, 7.kromozomdaki (7q21.12) *MDR1* genindeki polimorfizmler, protein ekspresyonunda ve fonksiyonunda değişikliklere neden olarak ilaç etkilerinde değişikliklere yol açar. *MDR1* genetik polimorfizmlerinin klinik etkinliğinin gösterilmiş olmasına karşın dokular arasında ilaç dağılımı etkilediği gösterilememiştir (21). *MDR1* geninde 4453 adet polimorfizmin bulunmuş olmasına karşın bunlardan sadece birkaçının klinik önemi gösterilmiştir. Klinik anlamlılığı gösterilmiş olan *MDR1* genetik polimorfizmleri Tablo 2.6’da gösterilmiştir. *MDR1* 1236 C>T (rs1128503), 2677 G>T/A (rs2032582) ve 3435 C>T (rs1045642) genetik polimorfizmleri klinik etkinliği en fazla gösterilmiş olanlardır (21). Türkiye’de yapılmış bir çalışmada *MDR1* 1236 C>T, 3435 C>T polimorfik alellerinin sıklıkları sırasıyla %44,4 ve %41,4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada *MDR1* 2677 G>T/A polimorfik T alelinin sıklığı %38,9, polimorfik A alelinin sıklığı ise %3,6 olarak saptanmıştır (272).

**Tablo 2.6.** *MDR1* genetik polimorfizmleri ve klinik etkileri ((21) numaralı referanstan değiştirilerek alınmıştır.)

<b>Genetik polimorfizm</b>	<b>Klinik etki</b>
266 T>C (rs35810889)	Sitostatik kemoterapötiklere karşı direnç artışı (273)
571 G>A	Sitostatik kemoterapötiklere karşı direnç azalışı (273)
1199 G>A/T (rs2229109)	<i>In vitro</i> kemoterapötiklere karşı direnç artışı (274)
1236 C>T (rs1128503)	Opioid cevabı ve yan etkileri değişme, imatinib cevabında değişme (275-277)
1985 T>G (rs35657960)	Sitostatik kemoterapötiklere karşı direnç artışı (273)
2005 C>T (rs35023033)	Sitostatik kemoterapötiklere karşı direnç artışı (273)
2677 G>T/A (rs2032582)	MDR1 protein aktivite artışı, Opioid cevabı ve yan etkileri değişme, imatinib cevabında değişme (275, 277-280)
3322 T>C (rs35730308)	Sitostatik kemoterapötiklere karşı direnç azalışı (273)
3435 C>T (rs1045642)	MDR1 protein ekspresyon-aktivitesinde değişiklik, digoksin biyoyararlanımı değiştirme, intraselüler siklosporin konsantrasyonuna etki, epilepsi tedavisini etkileme, opioid cevabını değiştirme (278, 281-289)
3751 G>A (rs28364274)	MDR1 protein aktivitesinde azalma (290)

Nikotinin emiliminde ve dağılımında aktif rol alan taşıyıcı bir protein henüz tanımlanmış değildir (176). Nikotin kan-beyin bariyerini kolayca geçer ve beyinde kümülatif bir şekilde birikir (26). Nikotinin majör metaboliti kotininin kan-beyin bariyerinden geçmediği saptanmasına rağmen, beyinde yaygın dağıldığı gözlenmiştir (23, 291). Ek olarak ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarına göre nikotinin akciğerlerde daha uzun süre kaldığı saptanmıştır (26). Bu sonuçlar nikotin dağılımında taşıyıcı bir proteinin rol aldığını düşündürmektedir. *In vitro* nikotin, kotinin, sigara bağımlılık tedavilerinde kullanılan ilaçların ve metabolitlerinin, kan-beyin bariyerinde yaygın bulunan MDR1 proteini tarafından aktif taşınmadığını gösteren çalışmalara rağmen, *in vivo* genetik polimorfizmlerin incelenmesi literatüre katkı sağlayabilir (23-25). Literatürde nikotin bağımlılığı ile *MDR1* genetik polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi incelemiş bir çalışmaya rastlanmamıştır.

## 2.8. nNOS Genetik Polimorfizmleri ve Nikotin Bağımlılığı ile İlişkisi

nNOS sinir dokuda bulunan, L-arjiniinden nitrik oksit (NO) sentezleyen enzimdir. NO sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar. LTP, retrograd iletim, nöron plastisinde rolü bulunmaktadır (292).

NO'nun bağımlılıkta rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İki ayrı çalışmada *in vitro* nNOS inhibisyonunun kokain sensitizasyonunu azalttığı gösterilmiştir (27, 28). Kronik nikotin enjeksiyonunun ise beyinde nNOS aktivitesini ve NO düzeyini arttırdığı saptanmıştır (293). Buna karşın başka bir çalışma tütün kullanımının nNOS aktivitesini baskıladığını bulmuştur. Ancak bu çalışma, tütünde bulunan nikotin dışındaki bir maddenin nNOS aktivitesini baskıladığı sonucuna varmıştır (294).

nNOS enzimi 12.kromozomda bulunan *nNOS (NOS1)* geni tarafından sentez edilmektedir. Diğer enzimlerde olduğu gibi *nNOS* genindeki polimorfizmler nNOS ekspresyonunda ve aktivitesinde değişime yol açmaktadır (292). Parkinson hastalığı ile *nNOS* genetik polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmış bir çalışmada *nNOS* ekzon 18 ve 29 polimorfizmlerinin Parkinson hastalarında sigara kullanımı ile ilişkisi bulunmuştur (29). *nNOS* genetik polimorfizmlerine bağlı olarak, sigara kullanımının Parkinson hastalığı riskini değiştirdiği düşünülmektedir (295).

Literatürde sağlıklı bir popülasyonda *nNOS* genetik polimorfizmleri ile nikotin bağımlılığının düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmış çalışmalara rastlanmamıştır.

## 2.9. Hipotez

Türk toplumunda *CHRNA*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *MDR1*, *nNOS* genetik polimorfizmleri nikotin bağımlılık düzeyini ve sigara bağımlılık tedavilerinin başarı oranlarını etkiler.

## 2.10. Amaç

Bu çalışmanın amaçları:

1. Türk toplumunda bilinmeyen *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A/\*1B/\*4/\*9, *CYP2B6* rs2279343, *nNOS* ekzon 18-29 genetik polimorfizmlerinin sıklığının saptanması,
2. *CHRNA3-4-5*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *MDR1*, *nNOS* genetik polimorfizmlerinin, nikotin metabolit oranının nikotin bağımlılık düzeyine ve sigara bırakma tedavilerine etkilerinin Türk toplumunda belirlenmesi,
3. Sigara bıraktırma tedavileri için yeni farmakogenomik belirteçlerin saptanması.

### 3.YÖNTEMLER

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Sigara bağımlısı olan ve sigara içmeyen kontrol grubundaki bireyler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından, 01/08/2016 ile 04/04/2017 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylere çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve sonrasında çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı (Ek-1).

Çalışma için gerekli etik kurul izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (13/07/2016 tarihli toplantı ve Karar No: GO 16/416-03, Ek-2) alınmıştır. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TSA-2017-12810, Ek-3).

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 130 sigara kullanan birey ile 130 hiç sigara kullanmamış birey dahil edildi. Sigara kullanan bireyler için hasta takip formu (Ek-4) dolduruldu. Çalışmaya alınan kişilerin yaşları 18 ile 71 arasındaydı. Sigara kullanan bireylere nikotin bağımlılık düzeyinin saptanması için FNBT yapıldı (Tablo 3.1) (296). Test sonuçları piCO Smokerlyzer (Teknikel, İstanbul, Türkiye) ile yapılan nefes CO ölçümleriyle kontrol edildi. FNBT sonucu 7 puan ve üzerinde olan bireyler ağır nikotin bağımlısı, 7'nin altında olan bireyler orta ve hafif nikotin bağımlısı olarak kabul edildi. Sigara kullanmayan bireylerin ise nikotin bağımlısı olmadığı kabul edildi. Hariç tutma kriterleri;

1. Karaciğer, böbrek, akciğer veya kalp hastalığı olan,
2. Sigara dışında nikotin ürünü kullananlar,
3. Madde bağımlılığı öyküsü olanlar,
4. DSM V'e göre anksiyete bozukluğu tanısı almış olanlar,
5. CYP2A6 enzim aktivitesini değiştiren efavirenz, rifampisin, fenobarbital, tranilsipromin, menthofuran, metoksalen ilaçlarından herhangi birini kullananlar,
6. Gebe olan bireyler.

Sigara kullanan bireyler tedavinin başlanmasından 12 hafta sonra telefon ile aranarak sigarayı bırakıp bırakamadıkları soruldu.

**Tablo 3.1.** Fagerström nikotin bağımlılık testi

<b>1.</b> Günün ilk sigarasını sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?	
a. İlk 5 dakika içinde	3 puan
b. 6-30 dakika içinde	2 puan
c. 31-60 dakika içinde	1 puan
d. 1 saatten sonra	0 puan
<b>2.</b> Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde sigara içmemek sizi zorlar mı?	
a. Evet	1 puan
b. Hayır	0 puan
<b>3.</b> Günün hangi sigarasından vazgeçmek sizin için daha zordur?	
a. Sabah ilk içilen sigara	1 puan
b. Diğer zamanlarda içilen sigaralar	0 puan
<b>4.</b> Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?	
a. 31 ve daha fazla	3 puan
b. 21-30 adet	2 puan
c. 11-20 adet	1 puan
d. 10 ve daha az	0 puan
<b>5.</b> Sabahları günün diğer zamanlarına göre daha fazla sigara içiyor musunuz?	
a. Evet	1 puan
b. Hayır	0 puan
<b>6.</b> Yatmanızı gerektirecek kadar hasta olduğunuz zamanlarda da sigara içer misiniz?	
a. Evet	1 puan
b. Hayır	0 puan
<b>Toplam Puan</b>	

## 3.2. *CHRNA*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *MDR1* ve *nNOS* Genetik Polimorfizmlerinin Analizleri

### 3.2.1. Genotipleme için Kullanılan Araçlar ve Malzemeler

Genotipleme için kullanılan DNA, tam kandan Whole Blood DNA Purification Kit (Thermo Fischer Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak izole edildi. PCR için 200 µM dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, BSA, 1 ünite TaqDNA Polimeraz'dan oluşan 5X HOT FIREpol® Blend Master Mix karışımı (Solis BioDyne, Tartu, Estonya) kullanıldı. PCR için kullanılan primerler Sentegen'den (Ankara, Türkiye) alındı. PCR için Bio-Rad T100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories, Taipei, Tayvan) ve Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Thermo Fischer Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) cihazları kullanıldı. RFLP için kullanılan *NlaIII*, *HinPII*, *Taq<sup>α</sup>1*, *Bsu36I*, *BstUI*, *StyI*, *HaeIII*, *BanI*, *BsrI*, *MboI*, *DraIII* kesim enzimleri New England Biolabs'dan (Ipswich, Massachusetts, ABD) temin edildi. PCR ve RFLP ürünlerinin değerlendirilmesi Kodak Gel Logic (Kodak, Rochester, New York, ABD) görüntüleme sistemi kullanılarak yapıldı. PCR ve RFLP ürünlerinin ayrıştırılması için hazırlanan jelde kullanılan agaroz IBI Scientific, Dubuque, Iowa, ABD'den sağlandı.

### 3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Sigara kullanan bireylerden alınan venöz kandan genotipleme için kullanılacak olan kısmı EDTA'lı tüplere, HPLC analizi yapılacak olan kısmı biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüplerine alınan kan, 5000 G'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum 1,5 ml'lik mikro santrifüj tüplerine aktarıldı. Analizler yapılana kadar EDTA'lı tüplerdeki kanlar ve serumlar -20°C'de saklandı. Sigara kullanmayan bireylerden genotipleme için sadece EDTA'lı tüplere kan alındı.

### 3.2.3. Kandan DNA İzolasyonu

Kandan DNA izolasyonu Whole Blood DNA Purification Kit kullanılarak yapıldı. EDTA'lı tüplere alınan kandan 200 µl'lik kısmı, 40 µl protein kinaz K ve 400 µl Lysis solüsyonu ile karıştırıldıktan sonra 10 dakika 56°C'de inkübe edildi. Sonrasında karışıma 200 µl etanol eklenerek karıştırıldı ve karışım filtreli DNA



izolasyon tüplerine aktarıldı. Karışımın santrifüjünü takiben diğer kimyasal çözeltilerden geçilerek tekrardan santrifüj edildi. Bu işlem sonucunda 6-10 pg DNA içeren, 200 µl hacminde DNA elde edildi. DNA'lar genotiplemelemler yapılanana kadar -20°C'de saklandı.

### **3.2.4. *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582- rs1045642, *nNOS* ekzon 18-29 Genetik Polimorfizmleri için Analiz Yöntemleri**

*CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642, *nNOS* ekzon 18-29 genetik polimorfizmlerinin analizinde PCR-RFLP yöntemi kullanıldı (153, 259, 297, 298). PCR ürününün 10 µl'lik kısmı etidyum bromür içeren %1'lik agaroz jelde yürütülerek UV ışık altında görüntüldü. RFLP için 15 µl PCR ürünü kullanıldı ve toplam hacim 50 µl olacak şekilde kesim yapıldı. Elde edilen kesim ürünleri etidyum bromür içeren %3'lük agaroz jelde yürütülerek ayrıştırıldı ve UV ışık altında görüntüldü. Analizlerde kullanılmış olan PCR şartları Tablo 3.2'de, amfilikasyon şartları Tablo 3.3'de, PCR primerleri, kesim enzimleri, kesim ürünleri Tablo 3.4'de gösterilmiştir. Örnek kesim sonuçları Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12'de gösterilmiştir.

### **3.2.5. *CYP2A6*\*9 Genetik Polimorfizmi için Analiz Yöntemi**

*CYP2A6*\*9 genetik polimorfizmlerinin analizinde alel spesifik PCR kullanıldı (220, 299). *CYP2A6*\*9 genetik polimorfizminin saptanması için yapılan 25 µl toplam hacimli PCR'de 18 µl su, 0,25 µl 20 µM'lık primerler, 1X PCR karışımı, 1,5 µl DNA kullanıldı. PCR amfilikasyonu başlangıç denatürasyonu 95°C'de 15 dakika, 30 döngü denatürasyon 95°C'de 20 saniye, bağlanma 58°C'de 30 saniye, uzama 72°C'de 1 dakika ve son uzama 72°C'de 10 dakika şartlarında yapıldı. Forward primer olarak 5'-TCC CTC TTT TTC AGG CAG GCA GTA G-3', reverse primer olarak 5'-TCC TGT CTT TCT GAT GCT GA-3' kullanıldı. Kontrol için yapılan PCR aynı şartlarda sadece forward primer 5'-TCC CTC TTT TTC AGG CAG GCA GTA T-3' ile değiştirilerek yapıldı. PCR'lerden 385 bç uzunluğunda ürün elde edildi.

PCR ürünleri etidyum bromür içeren %1'lik agaroz jelde yürütülerek UV ışık altında görüntülendi. Örnek alel spesifik PCR sonucu Şekil 3.13'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.2.** *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, \*9, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642, *nNOS* ekzon 18-29 genetik polimorfizmleri için PCR koşulları

Genetik polimorfizm	DNA	PCR karışımı	Primer
<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968, <i>CYP2A6</i> *9, <i>CYP2B6</i> rs2279343, <i>MDR1</i> rs2032582- rs1045642, <i>nNOS</i> ekzon 18-29	100-200 ng	1X	12,5 pmol
<i>MDR1</i> rs1128503	80-160 ng	1X	10 pmol
<i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4	200-400 ng	1X	12,5 pmol

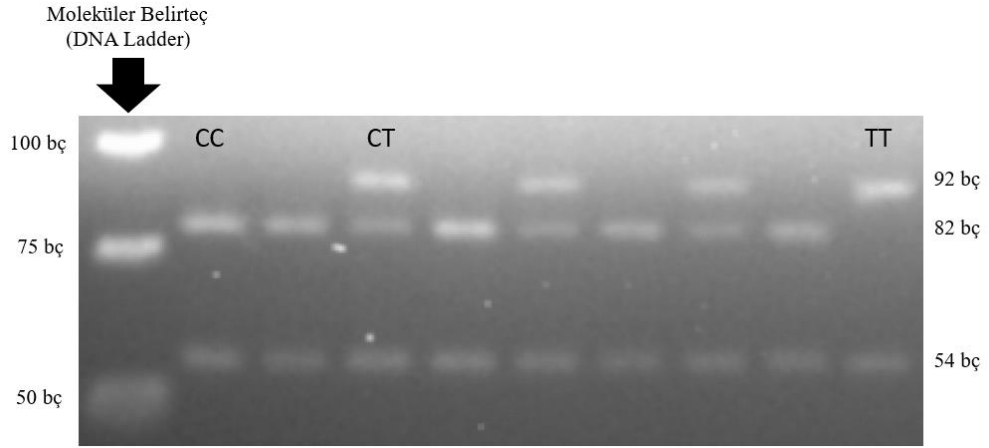
**Tablo 3.3.** *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582- rs1045642, *nNOS* ekzon 18-29 genetik polimorfizmleri için amfifikasyon koşulları

Genetik polimorfizm	Başlangıç denatürasyon	Denatürasyon	Bağlanma	Uzama	Döngü sayısı	Son uzama
<i>CHRNA3</i> rs578776, <i>CHRNA4</i> rs1044396-rs1044397, <i>CHRNA5</i> rs16969968, <i>MDR1</i> rs1128503-rs2032582-rs1045642	95°C, 15 dk	95°C, 20 sn	60°C, 30 sn	72°C, 1 dk	30	72 °C, 10 dk
<i>CYP2A6</i> *1A, *1B, *4	95°C, 15 dk	95°C, 30 sn	60°C, 1 dk	72°C, 2 dk	30	72 °C, 10 dk
<i>CYP2B6</i> rs2279343	95°C, 15 dk	95°C, 20 sn	58°C, 30 sn	72°C, 1 dk	30	72 °C, 10 dk
<i>nNOS</i> ekzon 18-29	95°C, 15 dk	95°C, 20 sn	64°C, 30 sn	72°C, 1 dk	30	72 °C, 10 dk

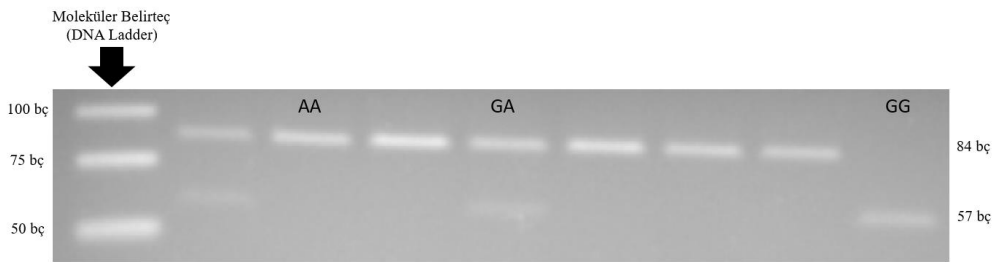
**Tablo 3.4.** *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582- rs1045642, *nNOS* ekzon 18-29 genetik polimorfizmleri için PCR primerleri, kesim enzimleri ve kesim ürünleri

Genetik polimorfizm	PCR primerleri	PCR ürünü	Kesim enzimi	Kesim ürünleri	Alel
<i>CHRNA3</i> rs578776	5'-TTC TTT ACT GGG TCT AAA GGG CTA TGC C-3'	146 bç	<i>NlaIII</i>	82+54+10 bç	C
	5'-ATC CAC CCA GTT TAT GGT GTA CTA AG-3'			92+54 bç	T
<i>CHRNA4</i> rs1044396	5'-CTT TGG TGC TGC GGG TCT T-3'	84 bç	<i>HinPII</i>	57+27 bç	G
	5'-AGC CCT CTC CGT GCA AAT G-3'			84 bç	A
<i>CHRNA4</i> rs1044397	5'-GTC TGC AAT GTA CTG GAC GC-3'	97 bç	<i>HinPII</i>	69+28 bç	C
	5'-CAC GGT CAA GAC CCG CAG-3'			97 bç	T
<i>CHRNA5</i> rs16969968	5'-ATG AAG AAG TCA TGT AGA CAG GTA CTT C-3'	165 bç	<i>Tag<sup>AI</sup></i>	97+68 bç	G
	5'-TAC ACA TCA CAG ACC TCA CGG ACA TC-3'			165 bç	A
<i>CYP2A6</i> *1A/*1B/*4	5'-CAC CGA AGT GTA CCC TAT GCT G-3'	1338 bç	<i>Bsu36I+</i> <i>BstUI</i>	800+434+104 bç	*1A
	5'-AAA ATG GGC ATG AAC GCC C-3'			800+285+149+ 104 bç	*1B
	5'-TCC CTC TTT TTC AGG CAG GCA GTA G-3' (F-WT)			759+285+149+ 104+41 bç	*4
<i>CYP2A6</i> *9	5'-TCC CTC TTT TTC AGG CAG GCA GTA T-3' (F-M)	385 bç			*9
	5'-TCC TGT CTT TCT GAT GCT GA-3' (R)				
<i>CYP2B6</i> rs2279343	5'-GAC AGA AGG ATG AGG GAG GAA-3'	640 bç	<i>SpyI</i>	297+171+116+ 56 bç	A
	5'-CTC CCT CTG TCT TTC ATT CTG T-3'			468+116+56 bç	G
<i>MDR1</i> rs1128503	5'-TGG ACT GTT GTG CTC TTC CC-3'	455 bç	<i>HaeIII</i>	377+43+35 bç	C
	5'-TGT CAC TTT ATC CAG CTC TCC A-3'			412+43 bç	T
<i>MDR1</i> rs2032582 (T)	5'-TGC AGG CTA TAG GTT CCA GG-3'	224 bç	<i>BanI</i>	198+26 bç	G
	5'-TTT AGT TTG ACT CAC CTT CCC G-3'			224 bç	T
<i>MDR1</i> rs2032582 (A)	5'-TGC AGG CTA TAG GTT CCA GG-3'	220 bç	<i>BsrI</i>	220 bç	T
	5'-GTT TGA CTC ACC TTC CCA GG-3'			206+14 bç	A
<i>MDR1</i> rs1045642	5'-TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG-3'	197 bç	<i>MboI</i>	158+39 bç	C
	5'-AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC-3'			197 bç	T
<i>nNOS</i> ekzon 18	5'-GTT CTC AGT TTT TGG CCT CG-3'	179 bç	<i>DraIII</i>	124+55 bç	C
	5'-TTA CCT TGA AGA CCT TCT TGG C-3'			179 bç	T

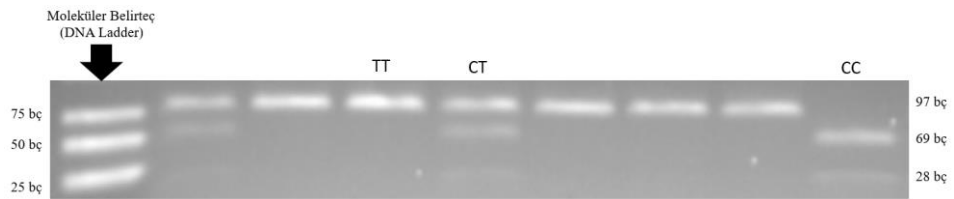
<i>nNOS</i> ekzon 29	5'-TTG AGT TTT CCT GCT GCG ATG T-3'	187 bç	<i>NlaIII</i>	102+69+16 bç	C
	5'-GCT TGT GCC TAG TTC CTG CA-3'			94+69+16+8 bç	T



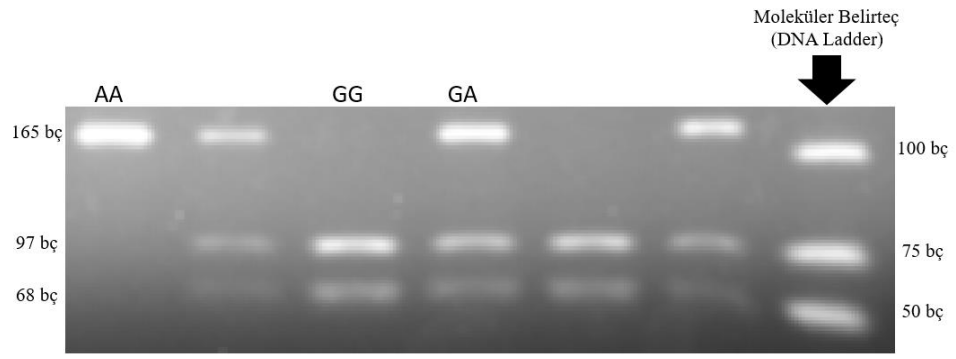
**Şekil 3.1.** *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizmi kesim sonucu



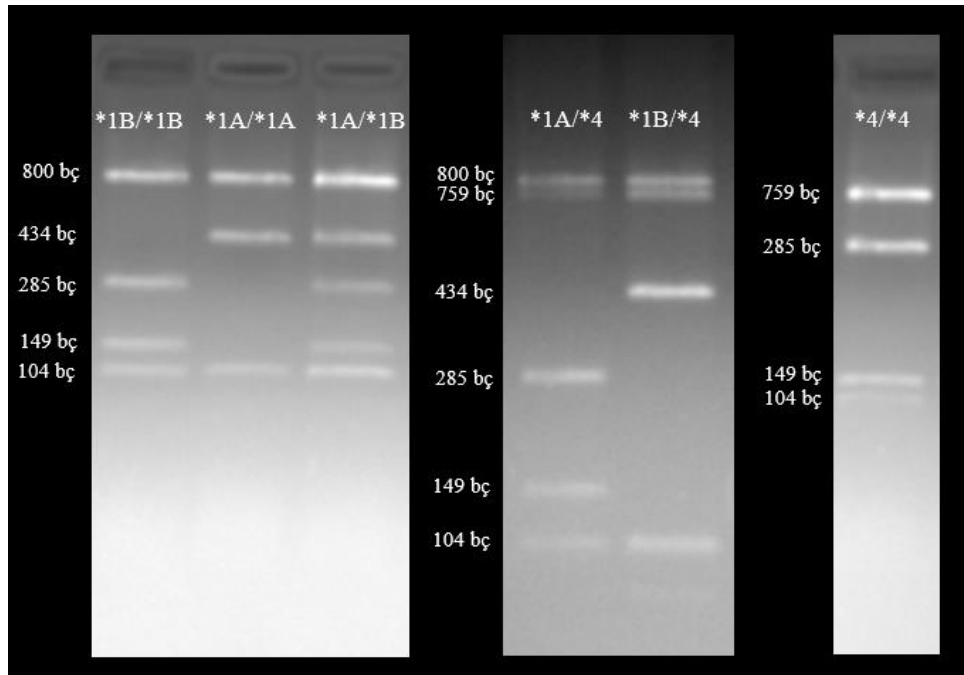
**Şekil 3.2.** *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizmi kesim sonucu



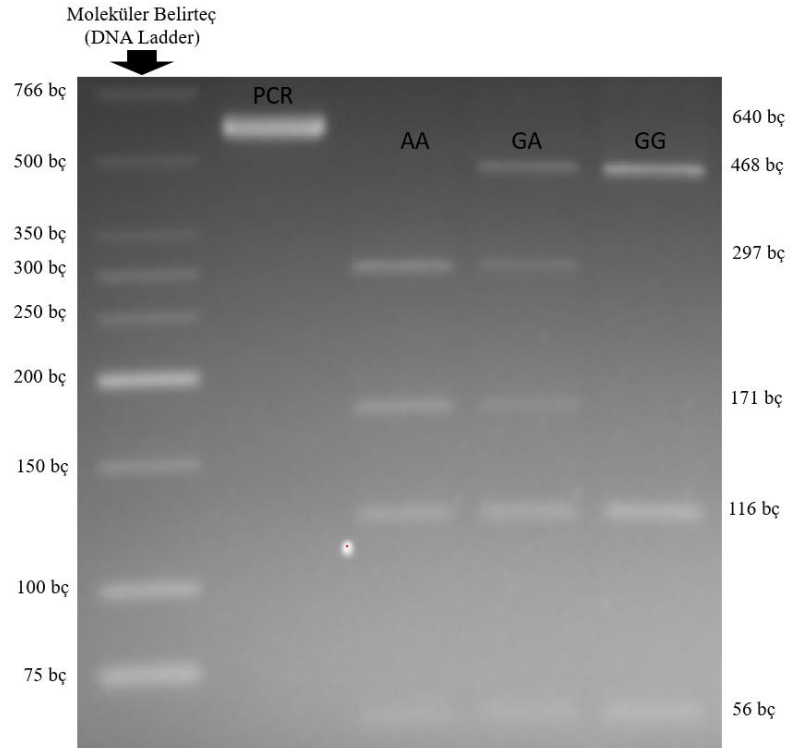
**Şekil 3.3.** *CHRNA4* rs1044397 genetik polimorfizmi kesim sonucu



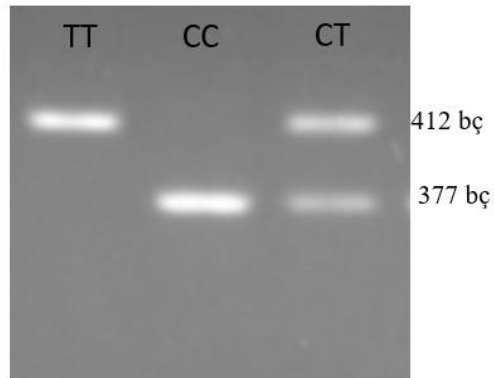
Şekil 3.4. *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmi kesim sonucu



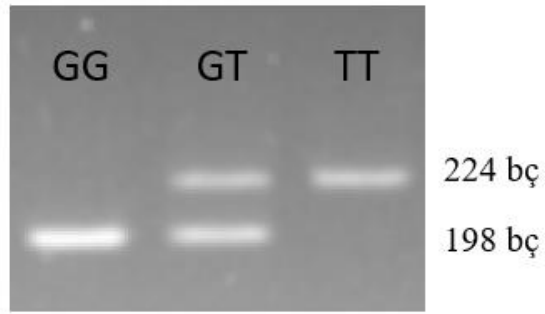
Şekil 3.5. *CYP2A6*\*1A, \*1B, \*4 genetik polimorfizmleri kesim sonucu



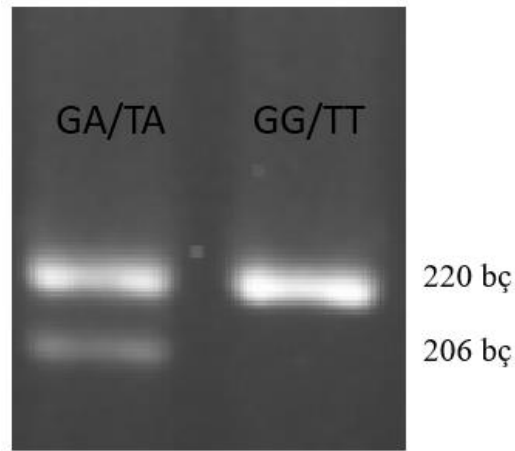
**Şekil 3.6.** *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizmi kesim sonucu



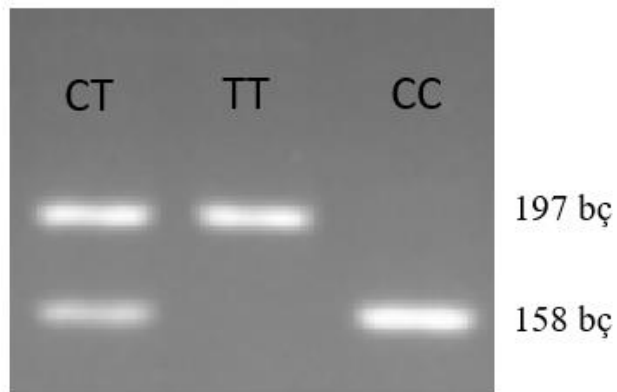
**Şekil 3.7.** *MDR1* rs1128503 genetik polimorfizmi kesim sonucu



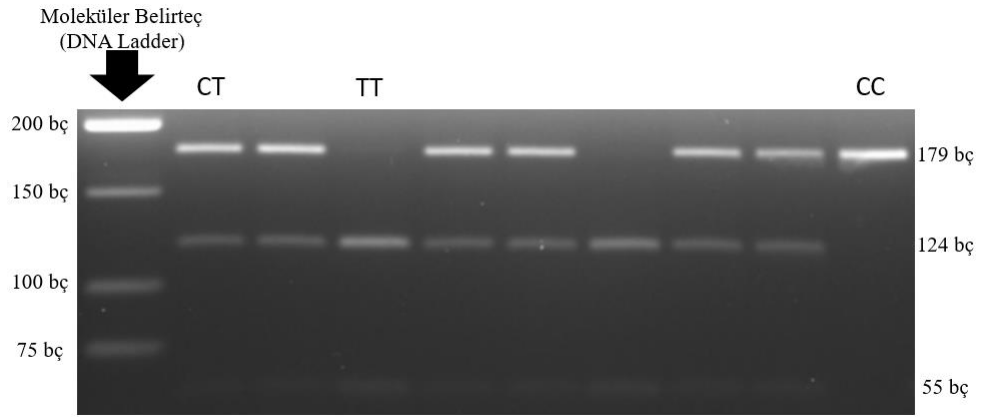
**Şekil 3.8.** *MDR1* rs2032582 (T) genetik polimorfizmi kesim sonucu



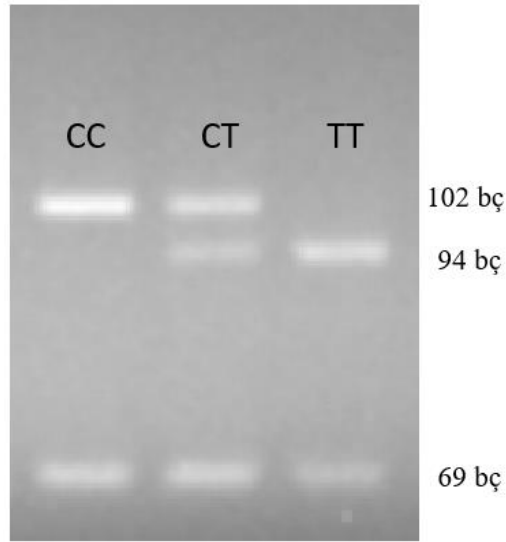
**Şekil 3.9.** *MDR1* rs2032582 (A) genetik polimorfizmi kesim sonucu



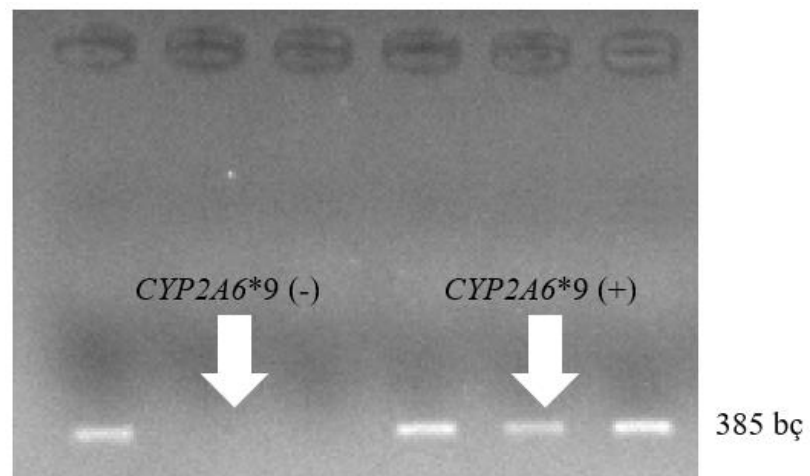
**Şekil 3.10.** *MDR1* rs1045642 genetik polimorfizmi kesim sonucu



**Şekil 3.11.** *nNOS* ekzon 18 genetik polimorfizmi kesim sonucu



**Şekil 3.12.** *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizmi kesim sonucu



**Şekil 3.13.** *CYP2A6\*9* genetik polimorfizmi alel spesifik PCR sonucu



### 3.3. Plazmadan Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Ölçümü

CYP2A6 enzim aktivitesini gösteren nikotin metabolit oranının (trans-3'-hidroksikotinin/kotinin) saptanması için, nikotinin metabolitleri olan trans-3'-hidroksikotinin ve kotinin plazma konsantrasyonlarına HPLC kullanılarak ölçüldü (300). Analiz için biyokimya tüplerine alınan kan, 5000 g'de 10 dk santrifüj edilerek plazması ayrıştırıldı. Ayrıştırılan plazmalar analizler yapılana kadar -20°C'de saklandı.

#### 3.3.1. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) Sistemi

Analizlerde degazör, dörtlü pompa, autosampler, kolon ısıtıcısı, diod array dedektör'den oluşan Agilent Systems 1200 Series (Agilent Technologies, Santa Klara, Kaliforniya, ABD) yüksek performanslı sıvı kromatografi sistemi kullanıldı. 5 µm parçacık büyüklüğüne sahip, 4,6x150 mm boyutlarında LC-8-DB kolon (Supercosil, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Almanya) kullanıldı. Elde edilen veriler ChemStation for LC Systems (Agilent Technologies, Santa Klara, Kaliforniya, ABD) programı kullanılarak analiz edildi.

#### 3.3.2. Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler

Standart olarak kullanılan trans-3'-hidroksikotinin, kotinin HPC Standarts GmbH'den (Cunnersdorf, Almanya), internal standart olarak kullanılan 5-metilkotinin Santa Cruz Biotechnology, Inc.'den (Dallas, Teksas, ABD) temin edildi. İlaç ekstraksiyonunda kullanılan β-glukorinidaz, asetik asit, sodyum asetat trihidrat, sodyum hidroksit, metanolik hidroklorik asit, diklorometan, 2-propranalol, sodyum hidroksit Sigma-Aldrich Chemie GmbH'den (Taufkirchen, Almanya) temin edildi. Tampon çözeltisi hazırlanmasında kullanılan sitrik asit, potasyum fosfat monohidrat, sodyum-1-heptansülfat, trietilamin, potasyum hidroksit de yine Sigma-Aldrich Chemie GmbH'den (Taufkirchen, Almanya) temin edildi. Tampon çözeltilerinin hazırlanmasında tip 1 ultra saf su (Merck Millipore, Darmstadt, Almanya) kullanıldı.

#### 3.3.3. Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Konsantrasyonlarının Saptanması

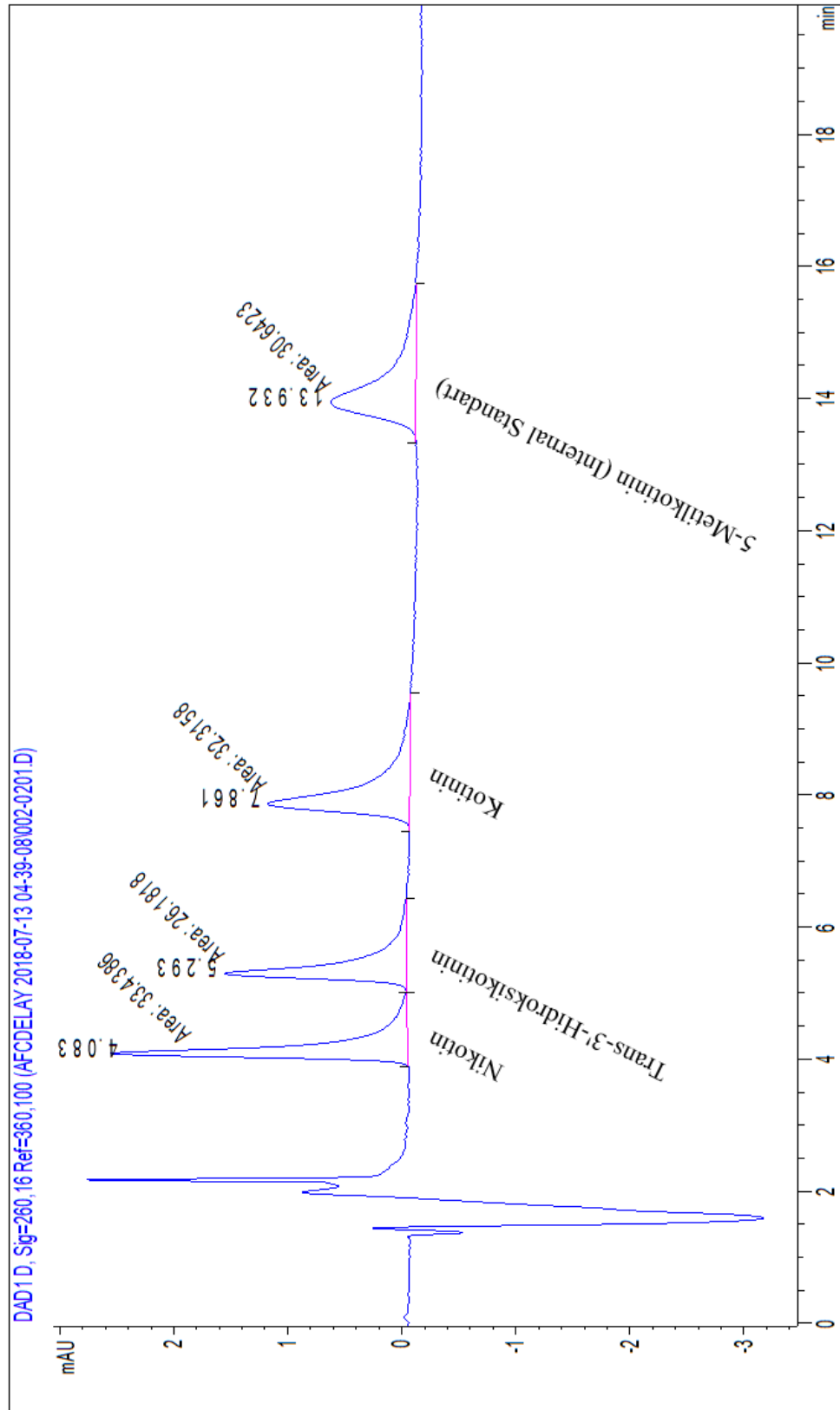
İlaç dekonjügasyonu için 0,5 ml plazma, asetat tampon çözeltisi ile seyreltilmiş, 0,25 ml hacminde ve 15 mg/ml konsantrasyonunda β-glukoronidaz

enziminde 37°C’de 24 saat bekletildi. Enzim seyreltilmesinde kullanılan asetat tampon çözeltisi 0,2 mol, pH=5 olacak şekilde asetik asit ve sodyum asetat trihidrat kullanılarak hazırlandı. Plazma örneklerine 50 µl, 1,2 µg/ml konsantrasyonunda internal standart olan 5-metilkotinin eklenmesinden sonra katı faz ekstraksiyonu için 0,6 ml, 0,2 mol/l sodyum hidroksit eklendi. Bu şekilde toplam hacmi 1,4 ml olan örnekler silisyumlu toprak içeren kolon filtrelelere yerleştirilerek 15 dakika filtrelerden süzülmesi beklendi. Filtrelerden süzülen örneklere 300 µl, 20 mmol/l metanolik hidroklorik asit ve 13 ml diklorometan:2-propranalol (hacim; 24:1) eklendi. Eklenen çözücüler 40°C’de, 90 dk azot ile buharlaştırılarak örnekler kristalize edildi. Kristalize edilmiş olan örnekler 420 µl, 0,01 N hidroklorik asit ile rekonstrükte edildi. Sonrasında 1 ml hekzan ile yıkanan örneklerden 90 µl analiz amacıyla HPLC’ye enjekte edildi.

Sitrik asit tampon çözeltisi:asetonitril (hacim; 100:7) karşımı HPLC’de mobil faz olarak kullanıldı. Sitrik asit tampon çözeltisi 0,034 mol/l sitrik asit, 0,034 mol/l potasyum fosfat monobazik, 671 mg/l soyum-1-heptansülfat, 5ml/l trietilamin kullanılarak hazırlandı. Tampon çözeltisinin pH’sı potasyum hidroksit kullanılarak 4,62’ye ayarlandı.

HPLC yönteminin doğrulaması için oluşturulan standart eğriler boş plazma ile seyreltilmiş trans-3'-hidroksikotinin, kotinin kullanılarak yapıldı. Standartlar hem trans-3'-hidroksikotinin hem de kotinin için 0-100-250-500-1000 ng/ml konsantrasyonlarında hazırlandı. HPLC’de ayırıştırma için LC-8-DB (5 µm, 4,6x150 mm) kolon kullanıldı. HPLC’de akım hızı 1 ml/dk, sıcaklık 22 °C olarak ayarlandı. Ayırıştırılan örneklerin incelemesi UV detektörde 260 nm dalga boyunda piklerin yüksekliği kullanılarak yapıldı. Örnek ölçüm sonuçları Şekil 3.16’da gösterilmiştir.

Standart eğri korelasyonları hem trans-3'-hidroksikotinin hem de kotinin için 0,9999’dan yüksek olarak hesaplandı. Sinyal/Gürültü oranı kullanılarak hesaplanan yöntem hassasiyeti trans-3'-hidroksikotinin için 25 ng/ml, kotinin için 50 ng/ml olarak saptandı. Autosampler stabilitesi 4°C’de en az 24 saat olarak saptandı. Gün içi ve günler arası değişkenlik %10’dan az bulundu (n=3).



**Şekil 3.14.** HPLC yöntemi ile elde edilen örnek nikotin, trans-3'-hidroksikotinin, kotinin, 5-metilkotinin (internal standart) pikleri

### 3.3.4. İstatistiksel Analiz

Nikotin bağımlılık düzeylerine ayrılan gruplarda, yaş Kruskal-Wallis testi kullanılarak, sigara kullananlarda nefes CO ölçüm düzeyleri ve cinsiyet Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi.

*CHRNA*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *MDR1* ve *nNOS* genetik polimorfizmlerinin genotip ve alel sıklıklarının karşılaştırılmalarında ki-kare ve Fischer testleri kullanıldı. *MDR1* haplotiplerinin karşılaştırılması da aynı şekilde yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. %95 GA, Formül 3.1 ile Microsoft Excel kullanılarak hesaplandı.

$$\%95 GA = 1,96 \times \sqrt{\frac{p(1 \pm p)}{n}}$$

p: Örnek sıklığı      n: Örnek sayısı      (3.1)

Plazma trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeylerinin istatistiksel analizi, ng/ml olarak elde edilmiş ölçüm sonuçlarının logaritması alındıktan sonra, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak yapıldı. Kruskal-Wallis testi sonrası post hoc analizler Dunn testi kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel güç hesaplaması, analiz sonucunda anlamlılık saptanan genetik polimorfizmler için yapıldı. İstatistiksel analizler Graphpad Prism Version 6.02 programı (La Jolla, Kaliforniya, ABD) kullanılarak yapıldı.

Nikotin bağımlılık düzeylerinin değerlendirilmesinde çalışmanın istatistiksel gücü *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizmi için 0,162; *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmi için 0,367; *MDR1* rs1125803 genetik polimorfizmi için 0,618; *MDR1* rs2032582 genetik polimorfizmi için 0,492; *MDR1* haplotipleri için ise 0,69 olarak hesaplandı. Tedavi başarı oranlarının karşılaştırılmasında, çalışma gücü bupropion+NRT'de, *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizmi için 0,128; bupropion tedavisinde, *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizmi için 0,737 olarak hesaplandı (301).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalara Ait Demografik Bilgiler

Sigara kullanmakta olan ve sigarayı bırakmak için tedavi başlanan 130 birey ile hiç sigara kullanmamış 130 birey olmak üzere toplamda 260 kişi çalışmaya katıldı. Sigara kullanan bireylerden 70'i (%53,8) erkek, 60'ı (%46,2) kadındı. Sigara kullanmayan bireylerden ise 57'si (%43,8) erkek, 73'ü (%56,2) kadındı. Sigara kullanan 130 bireyden 60'ında (%46,2) ağır düzeyde nikotin bağımlılığı, 70'inde (%53,8) ise orta-hafif düzeyde nikotin bağımlılığı saptandı. Nikotin bağımlılığının tedavisi için sigara kullanan bireylerden 40'ı NRT (bant, sakız), 47'si bupropion, 15'i bupropion+NRT, 28'i vareniklin kullandı. Çalışmaya katılmış kişilere ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılmış kişilerin demografik bilgileri ve sigara kullananlarda nefes CO düzeyleri

	Cinsiyet		Yaş (Ort±osh)	CO Düzeyi (Ort±osh)
	Erkek; n,(%)	Kadın; n,(%)		
<b>Ağır Nikotin Bağımlıları</b>	33, (55)	27, (45)	36,5±1,3	17,1±1,3
<b>Orta-Hafif Nikotin Bağımlıları</b>	37, (52,9)	33, (47,1)	41,6±1,7	11,6±0,7
<b>Sigara Kullanmayanlar</b>	57, (43,8)	73, (56,2)	41,6±1,1	
<b>p Değerleri</b>	0,852		0,051	<b>***0,0003</b>

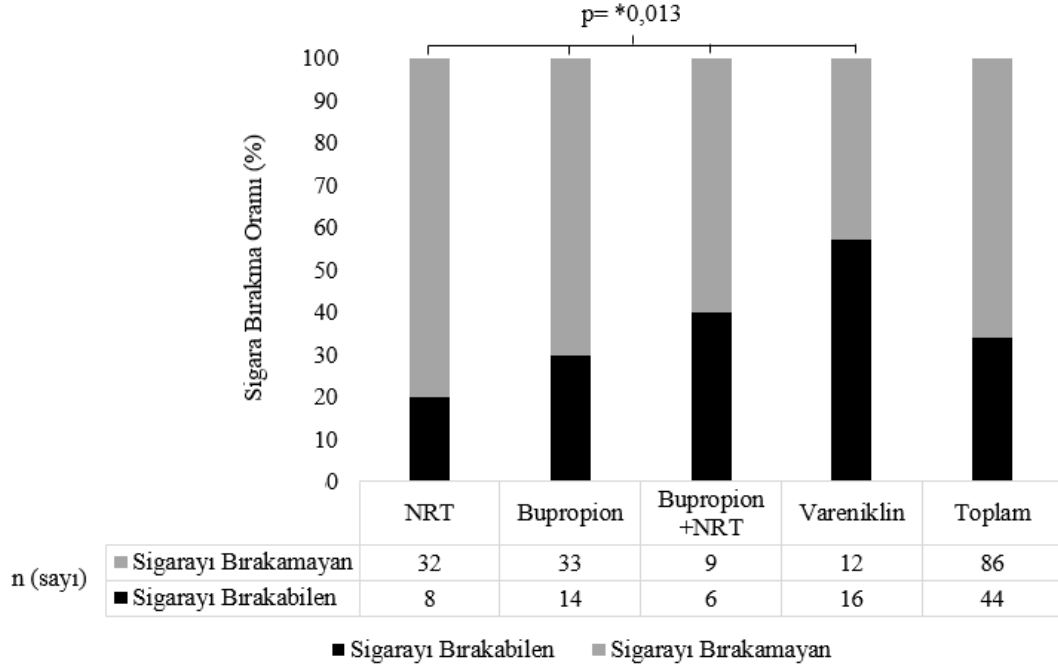
Cinsiyet ve CO düzeyleri Mann-Whitney U testi, yaş Kruskal-Wallis testi kullanılarak analiz edilmiştir.

\*\*\*: virgülden sonra 3 adet sıfır

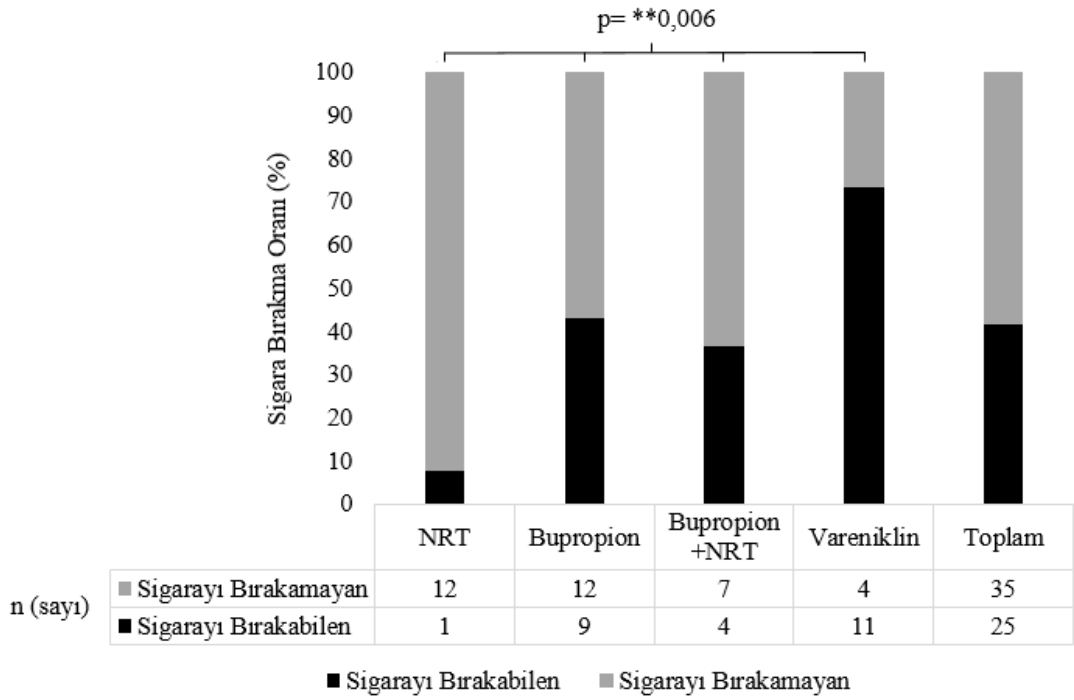
### 4.2. Tedavi Sonucunda Sigara Bırakma Oranları

Tedavi başlangıcından 12 hafta sonra sigara kullanan 130 bireyden 44'ü (%33,8) sigarayı bırakabildi. Sigara kullanmakta olan 70 erkekten 28'i (%40), 60 kadından 16'sı (%26,7) sigarayı bırakabildi. 60 ağır nikotin bağımlısından 25'i

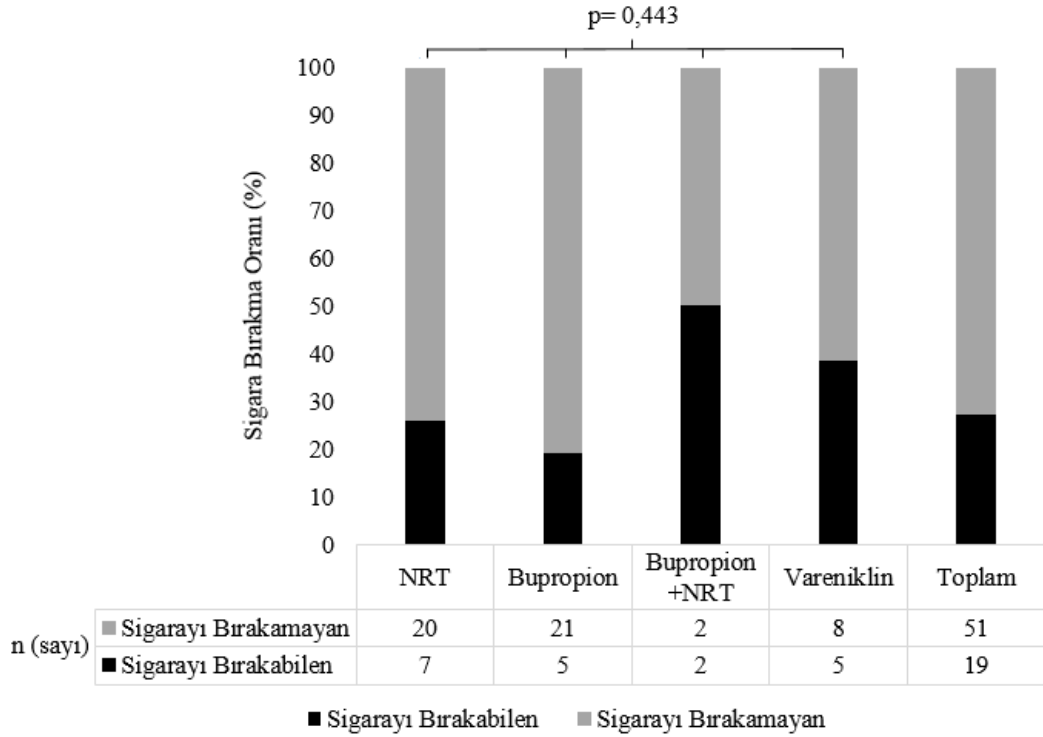
(%41,7) ve 70 orta-hafif nikotin bağımlısından 19'u (%27,1) tedavi sonucunda sigarayı bırakabildi. Tedaviye göre sigara bırakma oranları şu şekildedir: NRT'de %20, bupropion tedavisinde %29,8, bupropion+NRT'de %40, vareniklin tedavisinde %57,1. Sigara bırakma oranları Şekil 4.1, 4.2, 4.3'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** Çalışmaya katılan 130 bireyin verilen tedaviye göre sigara bırakma oranları: NRT'de %20 (%95 GA: 7,6-35,2), bupropion tedavisinde %29,8 (%95 GA: 16,7-47,6), bupropion+NRT'de %40 (%95 GA: 15,2-77,9), vareniklin tedavisinde %57,1 (%95 GA: 38,8-92,2). Ki-kare testi sonucunda  $p=*$ **0,013**,  $\chi^2= 10,81$ ,  $df= 3$  olarak saptandı. \*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Şekil 4.2.** Ağır nikotin bağımlılarında verilen tedaviye göre sigara bırakma oranları (n= 60): NRT’de %7,7 (%95 GA: -6,8-23,3), bupropion tedavisinde %42,9 (%95 GA: 21,7-76,3), bupropion+NRT’de %36,4 (%95 GA: 7,9-78), vareniklin tedavisinde %73,3 (%95 GA: 51-130,4). Ki-kare testi sonucunda **p=\*\*0,006**,  $\chi^2=12,5$ ,  $df= 3$  olarak saptandı. \*\*: virgülden sonra 2 adet sıfır



**Şekil 4.3.** Orta-hafif nikotin bağımlılarında verilen tedaviye göre sigara bırakma oranları (n= 70): NRT’de %25,9 (%95 GA: 9,4-47,5), bupropion tedavisinde %19,2 (%95 GA: 4,1-37,6), bupropion+NRT’de %50 (%95 GA: 1-134,9), vareniklin tedavisinde %38,5 (%95 GA: 12-78,1). Ki-kare testi sonucunda p=0,433,  $\chi^2= 2,74$ , df= 3 olarak saptandı.

#### 4.3. Sigara Kullananlarda Nikotin Bağımlılık Düzeyine Göre Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri ve NMR'nin Karşılaştırılması

Genotipleme sonuçlarından bağımsız olarak tedavi öncesi sigara kullananlarda trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeyleri, NMR ile nikotin bağımlılık düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sigara içenlerde nikotin bağımlılık düzeylerine göre HPLC sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.



**Tablo 4.2.** Nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplardaki HPLC sonuçları

	<b>Ağır nikotin bağımlıları</b>	<b>Orta-hafif nikotin bağımlıları</b>	<b>p değerleri</b>
<b>Trans-3'-hidroksikotinin; (ng/ml)</b>	487±70	454±51	0,645
<b>Kotinin; (ng/ml)</b>	365±25	393±38	0,602
<b>NMR</b>	1,42±0,19	1,53±0,16	0,24

Ort±osh olarak gösterilmiştir.

#### **4.4. Sigara Bırakma Oranları ile Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri ve NMR'nin Karşılaştırılması**

Bütün tedavilerde sigarayı bırakabilen kişiler ile bırakamayan kişilerin, tedavi öncesi plazma trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeyleri ve NMR'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sigara bırakma durumuna göre HPLC sonuçları Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Sigarayı bırakabilenlerde ve bırakamayanlarda trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeyleri ve NMR

	<b>Sigarayı bırakabilen</b>	<b>Sigarayı bırakamayan</b>	<b>p değerleri</b>
<b>Trans-3'- hidroksikotinin; (ng/ml)</b>	440±65	484±55	0,93
<b>Kotinin; (ng/ml)</b>	340±36	399±30	0,138
<b>NMR</b>	1,57±0,21	1,4±0,15	0,477

Ort±osh olarak gösterilmiştir.

#### 4.5. *CHRNA*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *MDR1*, *nNOS* Genetik Polimorfizmlerinin Alel Frekanları

Çalışmaya katılan 260 kişinin sonuçlarına göre, çalışılmış olunan genetik polimorfizmlerin alel sıklıkları Türk toplumunda saptandı. Çalışmada elde edilen ve referans olarak beyaz ırktaki alel sıklıkları Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Genetik polimorfizmlerin alel sıklıkları (P: Polimorfik alel).

Genetik polimorfizm	Alel	Alel sıklığı	Referans alel sıklığı (302)
<i>CHRNA3</i> rs578776	C	%62,7	%71,9
	T (P)	%37,3	%28,1
<i>CHRNA4</i> rs1044396	G	%50	%47,1
	A (P)	%50	%52,9
<i>CHRNA4</i> rs1044397	C	%53,7	%47,1
	T (P)	%46,3	%52,9
<i>CHRNA5</i> rs16969968	G	%44,8	%63,4
	A (P)	%55,2	%36,6
<i>CYP2A6</i> (16)	*1A	%57,7	%81,9
	*1B (P)	%31,7	
	*4 (P)	%2,9	%0,5
	*9 (P)	%7,7	%3
<i>CYP2B6</i> rs2279343 (303)	A	%67,1	%54,3
	G (P)	%32,9	%6,4
<i>MDR1</i> rs1128503	C	%51,5	%41,6
	T (P)	%48,5	%58,4
<i>MDR1</i> rs2032582	G	%52,9	%41
	T (P)	%44,8	%57,3
	A (P)	%2,3	%1,7
<i>MDR1</i> rs1045642	C	%52,3	%51,8
	T (P)	%47,7	%48,2
<i>nNOS</i> ekzon 18 (29)	C	%68,1	%65,7
	T (P)	%31,9	%34,3
<i>nNOS</i> ekzon 29 (29)	C	%69,8	%69,8
	T (P)	%30,2	%30,2

Referans olarak beyaz ırktaki alel sıklıkları gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz genotip sıklıklarının, *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizmi dışında, Hardy-Weinderberg eşitliğine uygun dağılım gösterdiği saptandı. Çalışmamızda incelenmiş olan genetik polimorfizmlerin Hardy-Weindenberg eşitlik analizleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Çalışmaya katılmış 260 kişide Hardy-Weidenberg eşitliği analiz sonuçları

Genetik Polimorfizm	Genotipler	Genotiplerin Sıklığı: (n; %)	p; $\chi^2$ ; df
<i>CHRNA3</i> rs578776	CC	102; %39	0,96; 0,002; 2
	CT	122; %47	
	TT	36; %14	
<i>CHRNA4</i> rs1044396	GG	73; %28	<b>*0,047</b> ; 3,94; 2
	GA	114; %44	
	AA	73; %28	
<i>CHRNA4</i> rs1044397	CC	80; %31	0,199; 1,65; 2
	CT	119; %46	
	TT	61; %23	
<i>CHRNA5</i> rs16969968	GG	49; %19	0,422; 0,64; 2
	GA	135; %52	
	AA	76; %29	
<i>CYP2B6</i> rs2279343	AA	118; %45	0,804; 0,06; 2

	AG	113; %43	
	GG	29; %11	
<hr/>			
<i>MDR1</i> rs1128503	CC	71; %27	
	CT	126; %48	0,63; 0,23; 2
	TT	63; %24	
<hr/>			
<i>MDR1</i> rs2032582	GG	74; %28	
	GT+GA	127; %49	0,749; 0,1; 2
	TT	59; %23	
<hr/>			
<i>MDR1</i> rs1045642	CC	69; %27	
	CT	134; %52	0,595; 0,28; 2
	TT	57; %22	
<hr/>			
<i>nNOS</i> ekzon 18	CC	122; %47	
	CT	110; %42	0,668; 0,18; 2
	TT	28; %11	
<hr/>			
<i>nNOS</i> ekzon 29	CC	130; %51	
	CT	103; %41	0,925; 0,01; 2
	TT	21; %8	
<hr/>			

\*: virgülden sonra 1 adet sıfır

#### 4.6. *CHRNA* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları ve Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

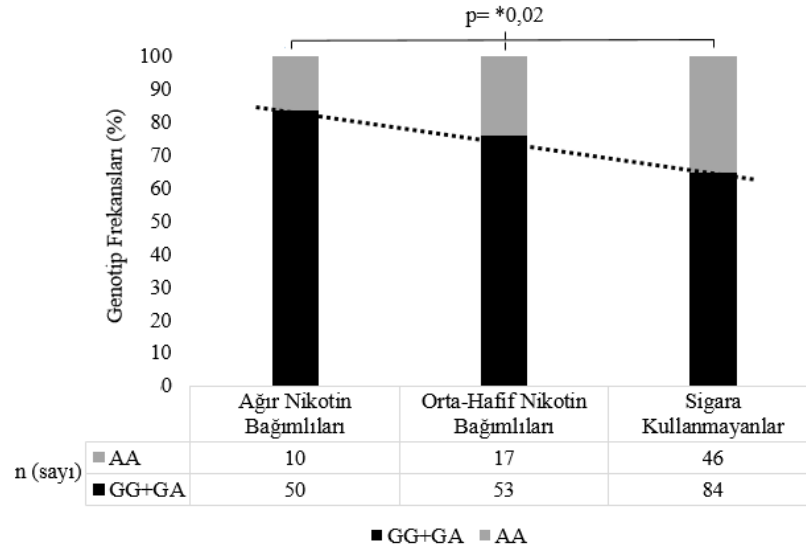
##### 4.6.1. *CHRNA* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi Arasındaki İlişki

*CHRNA4* rs1044396 homozigot polimorfik AA genotipi ve *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A aleli, nikotin bağımlılık düzeyinde azalma ile ilişkili bulundu. *CHRNA* genetik analizlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 4.6, 4.7'de ve Şekil 4.4, 4.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmlerinin sırasıyla ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında, sigara kullanmayanlarda genotip sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları

Genetik polimorfizm	Genotip	Genotip sıklıkları			p; $\chi^2$ ; df (CC[GG]+CT[GA] vs TT[AA])
		Ağır nikotin bağımlıları: n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları: n; (%)	Sigara kullanmayanlar: n; (%)	
<i>CHRNA3</i> rs578776	CC	23; %38,3	28; %40	51; %39,2	0,789; 0,474; 2
	CT	28; %46,7	34; %48,6	60; %46,2	
	TT	9; %15	8; %11,4	19; %14,6	
<i>CHRNA4</i> rs1044396	GG	18; %30	16; %22,9	39; %30	<b>*0,02; 7,804; 2</b>
	GA	32; %53,3	37; %52,9	45; %34,6	
	AA	10; %16,7	17; %24,3	46; %35,4	
<i>CHRNA4</i> rs1044397	CC	18; %30	16; %22,9	46; %35,4	0,556; 1,173; 2
	CT	31; %51,7	37; %52,9	51; %39,2	
	TT	11; %18,3	17; %24,3	33; %25,4	
<i>CHRNA5</i> rs16969968	GG	19; %31,7	12; %17,1	18; %13,8	<b>*0,022; 7,658; 2</b>
	GA	32; %53,3	35; %50	68; %52,3	
	AA	9; %15	23; %32,9	44; %33,8	

\*: virgülden sonra 1 adet sıfır

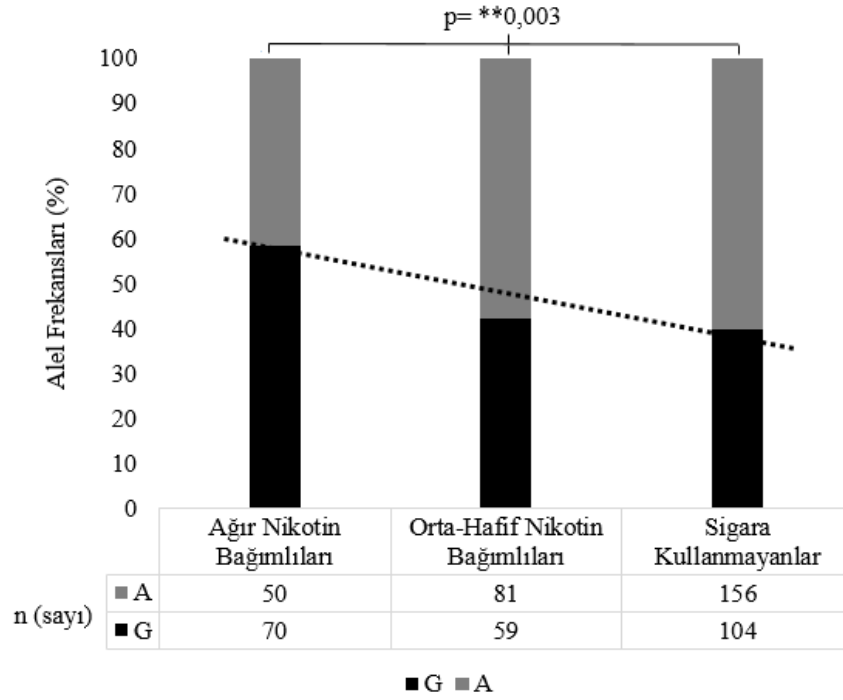


**Şekil 4.4.** *CHRNA4* rs1044396 GG+GA, AA genotiplerinin ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında ve sigara kullanmayanlarda dağılımı: Ağır nikotin bağımlılarında AA genotipi %16,7 (%95 GA: 7,2-27,8), GG+GA genotipleri %83,3 (%95 GA: 73,9-114,6); orta-hafif nikotin bağımlılarında AA genotipi %24,3 (%95 GA: 14,2-37,2), GG+GA genotipleri %75,7 (%95 GA: 65,7-102,7); sigara kullanmayanlarda AA genotipi %35,4 (%95 GA: 27,2-47,3), GG+GA genotipi %64,6 (%95 GA: 56,4-82,3) olarak saptandı ( $p= *0,02$ ;  $\chi^2= 7,658$ ;  $df= 2$ ). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

**Tablo 4.7.** *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmlerinin sırasıyla ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında, sigara kullanmayanlarda alel sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları

Genetik polimorfizm	Alel	Alel sıklıkları			p; $\chi^2$ ; df (C[G] vs T[A])
		Ağır nikotin bağımlıları: n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları: n; (%)	Sigara kullanmayanlar: n; (%)	
<i>CHRNA3</i>	C	74; %61,7	90; %64,3	162; %62,3	0,894; 0,222; 2
rs578776	T	46; %38,3	50; %35,7	98; %37,7	
<i>CHRNA4</i>	G	68; %56,7	69; %49,3	123; %47,3	0,233; 2,916; 2
rs1044396	A	52; %43,3	71; %50,7	137; %52,7	
<i>CHRNA4</i>	C	67; %55,8	69; %49,3	143; %55	0,474; 1,493; 2
rs1044397	T	53; %44,2	71; %50,7	117; %45	
<i>CHRNA5</i>	G	70; %58,3	59; %42,1	104; %40	<b>**0,003; 11,71; 2</b>
rs16969968	A	50; %41,7	81; %57,9	156; %60	

\*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Şekil 4.5.** *CHRNA5* rs16969968 G, A alellerinin ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarında ve sigara kullanmayanlarda dağılımı: Ağır nikotin bağımlılarında A aleli %41,7 (%95 GA: 32,8-55,4), G aleli %58,3 (%95 GA: 49,5-75,5); orta-hafif nikotin bağımlılarında A aleli %57,9 (%95 GA: 49,7-73,7), G aleli %42,1 (%95 GA: 34-55); sigara kullanmayanlarda A aleli %60 (%95 GA: 54-71,9), G aleli %40 (%95 GA: 34-49,1) olarak saptandı ( $p= **0,003$ ;  $\chi^2= 11,71$ ;  $df= 2$ ). \*\*: virgülden sonra 2 adet sıfır

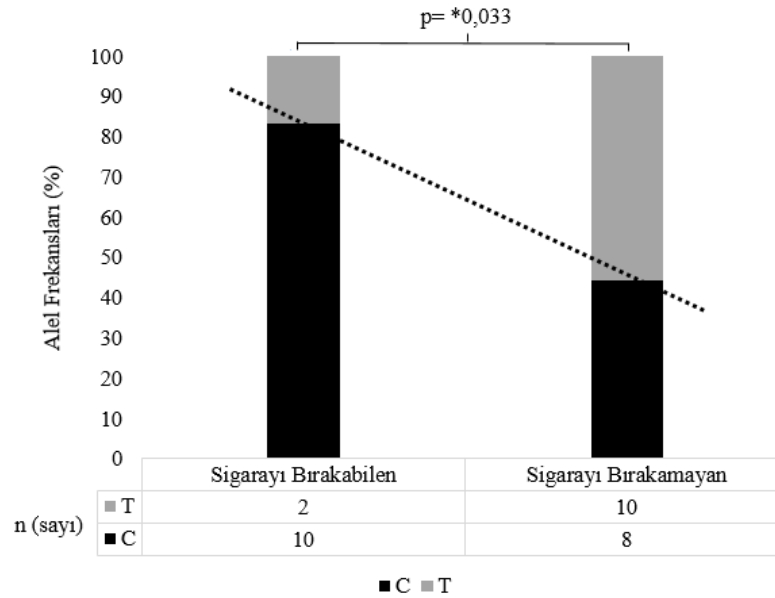
#### 4.6.2. *CHRNA* Genetik Polimorfizmleri ile Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları Arasındaki İlişki

NRT, bupropion, bupropion+NRT, vareniklin ve tedavilerin hepsi birlikte değerlendirildiğinde sadece *CHRNA3* rs578776 polimorfik T alelinin, bupropion+NRT tedavisinde sigara bırakma oranlarında azalma ile ilişkisi saptandı. Tedavi gruplarındaki *CHRNA* genotip, alel sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.8, 4.9, 4.10, 4.11'de gösterilmiştir. Bupropion+NRT alan bireylerde *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizmi alel sıklıkları ise Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Tedavi gruplarında *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizmi analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (C vs T)
		CC; n; (%)	CT; n; (%)	TT; n; (%)	C; n; (%)	T; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	2; (25)	5; (62,5)	1; (12,5)	9; (56,3)	7; (43,7)	0,732; 0,117; 1
	-	12; (37,5)	15; (46,9)	5; (15,6)	39; (60,9)	25; (39,1)	
<b>Bupropion</b>	+	6; (42,9)	6; (42,9)	2; (14,3)	18; (64,3)	10; (35,7)	0,713; 0,135; 1
	-	16; (48,5)	13; (39,4)	4; (12,1)	45; (68,2)	21; (31,8)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	4; (66,7)	2; (33,3)	0; (0)	10; (83,3)	2; (16,7)	<b>*0,033; 4,537; 1</b>
	-	2; (22,2)	4; (44,4)	3; (33,3)	8; (44,4)	10; (55,6)	
<b>Vareniklin</b>	+	4; (25)	11; (68,8)	1; (6,3)	19; (59,4)	13; (40,6)	0,577; 0,311; 1
	-	5; (41,7)	6; (50)	1; (8,3)	16; (66,7)	8; (33,3)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	16; (36,4)	24; (54,5)	4; (9,1)	56; (63,6)	32; (36,4)	0,894; 0,0179; 1
	-	35; (40,7)	38; (44,2)	13; (15,1)	108; (62,8)	64; (37,2)	

(+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan), \*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Şekil 4.6.** Bupropion+NRT alan bireylerde *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizmi alel sıklıkları: Sigarayı bırakabilenlerde T aleli %16,7 (%95 GA: -4,4-41,6), C aleli %83,3 (%95 GA: 62,2-153,3); sigarayı bırakamayanlarda T aleli %55,6 (%95 GA: 32,6-98,5), C aleli %44,4 (%95 GA: 21,5-81,5) olarak saptandı (p= \*0,033;  $\chi^2= 4,537$ ; df= 1; OD= 6,25). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Tablo 4.9.** Tedavi gruplarında *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizmi analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (G vs A)
		GG; n; (%)	GA; n; (%)	AA; n; (%)	G; n; (%)	A; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	2, (25)	4; (50)	2; (25)	8; (50)	8; (50)	
	-	9; (28,1)	14; (43,8)	9; (28,1)	32; (50)	32; (50)	1; 0; 1
<b>Bupropion</b>	+	5; (35,7)	7; (50)	2; (14,3)	17; (60,7)	11; (39,3)	
	-	11; (33,3)	19; (57,6)	3; (9,1)	41; (62,1)	25; (37,9)	0,898; 0,017; 1
<b>Bupropion +NRT</b>	+	1; (16,7)	3; (50)	2; (33,3)	5; (41,7)	7; (58,3)	
	-	2; (22,2)	5; (55,6)	2; (22,2)	9; (50)	9; (50)	0,654; 0,2; 1
<b>Vareniklin</b>	+	4; (25)	8; (50)	4; (25)	16; (50)	16; (50)	
	-	0; (0)	9; (75)	3; (25)	9; (37,5)	15; (62,5)	0,352; 0,867; 1
<b>Bütün tedaviler</b>	+	12; (27,3)	22; (50)	10; (22,7)	46; (52,3)	42; (47,7)	
	-	22; (25,6)	47; (54,7)	17; (19,8)	91; (52,9)	81; (47,1)	0,923; 0,009; 1

(+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan)

**Tablo 4.10.** Tedavi gruplarında *CHRNA4* rs1044397 genetik polimorfizmi analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (C vs T)
		CC; n; (%)	CT; n; (%)	TT; n; (%)	C; n; (%)	T; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	2; (25)	4; (50)	2; (25)	8; (50)	8; (50)	
	-	9; (28,1)	14; (43,8)	9; (28,1)	32; (50)	32; (50)	1; 0; 1
<b>Bupropion</b>	+	5; (35,7)	7; (50)	2; (14,3)	17; (60,7)	11; (39,3)	
	-	11; (33,3)	19; (57,6)	3; (9,1)	41; (62,1)	25; (37,9)	0,898; 0,017; 1
<b>Bupropion +NRT</b>	+	1; (16,7)	3; (50)	2; (33,3)	5; (41,7)	7; (58,3)	
	-	2; (22,2)	5; (55,6)	2; (22,2)	9; (50)	9; (50)	0,654; 0,2; 1
<b>Vareniklin</b>	+	4; (25)	7; (43,8)	5; (31,3)	15; (46,9)	17; (53,1)	
	-	0; (0)	9; (75)	3; (25)	9; (37,5)	15; (62,5)	0,483; 0,492; 1
<b>Bütün tedaviler</b>	+	12; (27,3)	21; (47,7)	11; (25)	45; (51,1)	43; (48,9)	
	-	22; (25,6)	47; (54,7)	17; (19,8)	91; (52,9)	81; (47,1)	0,787; 0,073; 1

(+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan)

**Tablo 4.11.** Tedavi gruplarında *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmi analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (G vs A)
		GG; n; (%)	GA; n; (%)	AA; n; (%)	G; n; (%)	A; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	2; (25)	4; (50)	2; (25)	8; (50)	8; (50)	0,573; 0,317; 1
	-	10; (31,3)	17; (53,1)	5; (15,6)	37; (57,8)	27; (42,2)	
<b>Bupropion</b>	+	3; (21,4)	9; (64,3)	2; (14,3)	15; (53,6)	13; (46,4)	0,621; 0,245; 1
	-	11; (33,3)	17; (51,5)	5; (15,2)	39; (59,1)	27; (40,9)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	2; (33,3)	3; (50)	1; (16,7)	7; (58,3)	5; (41,7)	0,643; 0,215; 1
	-	4; (44,4)	4; (44,4)	1; (11,1)	12; (66,7)	6; (33,3)	
<b>Vareniklin</b>	+	8; (50)	6; (37,5)	2; (12,5)	22; (68,8)	10; (31,3)	0,085; 2,976; 1
	-	2; (16,7)	7; (58,3)	3; (25)	11; (45,8)	13; (54,2)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	15; (34,1)	22; (50)	7; (15,9)	52; (59,1)	36; (40,9)	0,813; 0,056; 1
	-	27; (31,4)	45; (52,3)	14; (16,3)	99; (57,6)	73; (42,4)	

(+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan)

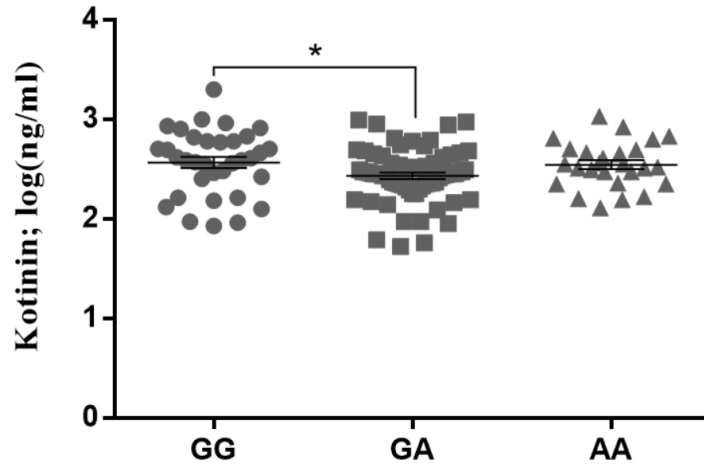
#### 4.6.3. *CHRNA* Genetik Polimorfizmleri ile Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

*CHRNA4* rs1044396 GG ile GA genotipleri arasında, kotinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer analizlerde, *CHRNA* genotipleri ile plazma trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeyleri, NMR arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. *CHRNA* genetik polimorfizmlerinin analizleri Tablo 4.12'de gösterilmiştir. *CHRNA4* rs1044396 polimorfizminin analizi Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** *CHRNA* genetik polimorfizmleri ile plazma 3HC, C düzeyleri, NMR arasındaki ilişki

Genetik Polimorfizm	Genotip	Trans-3'-hidroksikotinin; (ng/ml)	Kotinin; (ng/ml)	NMR
<i>CHRNA3</i> rs578776	CC	404±48	345±28	1,34±0,15
	CT	507±71	397±32	1,57±0,21
	TT	522±119	425±113	1,63±0,33
<i>CHRNA4</i> rs1044396	GG	469±91	478±63	1,28±0,23
	GA	428±49	323±24	1,55±0,17
	TT	576±114	401±44	1,59±0,27
<i>CHRNA4</i> rs1044397	CC	457±90	461±63	1,28±0,23
	CT	431±50	332±26	1,54±0,18
	TT	577±109	397±42	1,6±0,26
<i>CHRNA5</i> rs16969968	GG	411±59	377±51	1,35±0,17
	GA	508±67	394±29	1,54±0,19
	AA	461±89	342±46	1,6±0,29

Analizler Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Post hoc analizler Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ort±osh olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.7.** *CHRNA4* rs1044396 genotiplerinde kotinin düzeyleri (ort±osh). Ortalama kotinin düzeyi GG genotipinde (n= 34) 478 ng/ml (%95 GA= 349-607), GA genotipinde (n= 68) 323 ng/ml (%95 GA= 275-372), AA genotipinde (n= 26) 401 ng/ml (%95 GA= 311-491) olarak saptandı ( $p= *0,024$ ). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

#### 4.7. *CYP2A6* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları ve Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

##### 4.7.1. *CYP2A6* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi Arasındaki İlişki

*CYP2A6* genetik polimorfizmleri hızlı metabolizör (Genotip; \*1A/\*1A, \*1A/\*1B, \*1B/\*1B), orta hızlı metabolizör (\*1A/\*9, \*1B/\*9) ve yavaş metabolizör (\*1A/\*4, \*1B/\*4, \*4/\*4, \*4/\*9, \*9/\*9) olmak üzere üç metabolizma grubuna ayrılarak analiz edildi (16). *CYP2A6* genetik polimorfizmleri ile nikotin bağımlılığının düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. *CYP2A6* genetik analizlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** *CYP2A6* genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki dağılımı ( $p= 0,255$ ;  $\chi^2= 5,335$ ;  $df= 4$ )

	<b>Ağır nikotin bağımlıları; n; (%)</b>	<b>Orta-hafif nikotin bağımlıları; n; (%)</b>	<b>Sigara kullanmayanlar; n; (%)</b>
<b>Hızlı metabolizör</b> (*1A/*1A, *1A/*1B, *1B/*1B)	49; (81,7)	57; (81,4)	102; (78,5)
<b>Orta hızlı metabolizör</b> (*1A/*9, *1B/*9)	11; (18,3)	8; (11,4)	19; (14,6)
<b>Yavaş metabolizör</b> (*1A/*4, *1B/*4, *4/*4, *4/*9, *9/*9)	0; (0)	5; (7,1)	9; (6,9)

#### **4.7.2. *CYP2A6* Genetik Polimorfizmleri ile Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları Arasındaki İlişki**

*CYP2A6* genetik polimorfizmlerinin analizi nikotin bağımlılık düzeyinin analizine benzer şekilde bireylerin hızlı, orta hızlı ve yavaş metabolizör olmak üzere 3 metabolizma grubuna ayrıldığı şekilde yapıldı. *CYP2A6* genetik polimorfizmleri ile tedaviye bağlı sigara bırakma oranları arasında bir ilişki saptanmadı. *CYP2A6* genetik analiz sonuçları Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.14.** Enzim hızına göre *CYP2A6* analiz sonuçları

		Enzim Hızı			p; $\chi^2$ ; df
		Hızlı metabolizör; n; (%)	Orta hızlı metabolizör; n; (%)	Yavaş metabolizör; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	6; (75)	1; (12,5)	1; (12,5)	0,528; 1,276; 2
	-	25; (78,1)	6; (18,8)	1; (3,1)	
<b>Bupropion</b>	+	14; (100)	0; (0)	0; (0)	0,094; 4,722; 2
	-	24; (72,7)	6; (18,2)	3; (9,1)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	5; (83,3)	1; (16,7)	0; (0)	0,757; 0,096; 1
	-	8; (88,9)	1; (11,1)	0; (0)	
<b>Vareniklin</b>	+	14; (87,5)	2; (12,5)	0; (0)	0,755; 0,097; 1
	-	10; (83,3)	2; (16,7)	0; (0)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	39; (88,6)	4; (9,1)	1; (2,3)	0,328; 2,228; 2
	-	57; (75)	15; (19,7)	4; (5,3)	

(+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan)

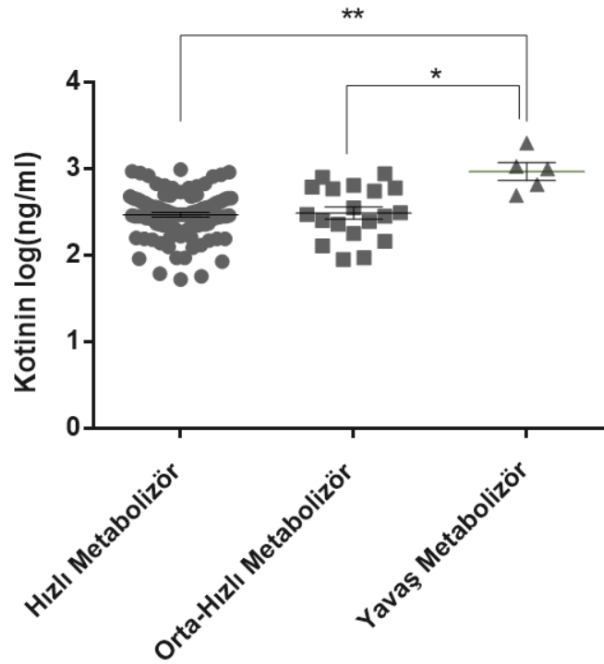
### 4.7.3. *CYP2A6* Enzim Hızına Göre Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri ve NMR

Genetik analizlerinde olduğu gibi kromatografi sonuçları da değerlendirilirken sigara kullanan kişiler enzim hızına göre 3 gruba (Hızlı metabolizör [Genotip; \*1A/\*1A, \*1A/\*1B, \*1B/\*1B], orta hızlı metabolizör [\*1A/\*9, \*1B/\*9] ve yavaş metabolizör [\*1A/\*4, \*1B/\*4, \*4/\*4, \*4/\*9, \*9/\*9]) ayrılarak analiz edilirdi. Gruplar arasında enzim hızının azalmasıyla trans-3'-hidroksikotinin düzeyinde ve NMR'de azalma, kotinin düzeyinde ise artma saptandı. Kotinin düzeyinde ve NMR'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak trans-3'-hidroksikotinin düzeyinde gruplar arasında fark saptanmadı. *CYP2A6* enzim hızına göre gruplardaki sonuçlar Tablo 4.15'de, kotinin düzeyleri Şekil 4.8'de, NMR'ler ise Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

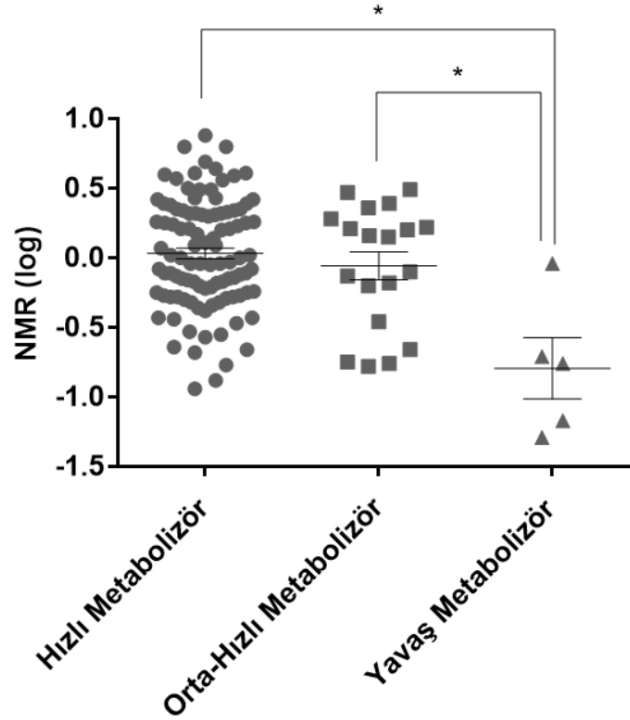
**Tablo 4.15.** CYP2A6 enzim hızına göre gruplardaki ort±osh olarak trans-3'-hidroksikotinin, kotinin, NMR düzeyleri

	Hızlı metabolizör (CYP2A6*1A/*1A, *1A/*1B, *1B/*1B)	Orta-hızlı metabolizör (CYP2A6*1A/*9, *1B/*9)	Yavaş metabolizör (CYP2A6*1A/*4, *1B/*4, *4/*4, *4/*9, *9/*9)	p değerleri
<b>Trans-3'- hidroksikotinin; (ng/ml)</b>	490±49	398±83	234±95	0,29
<b>Kotinin; (ng/ml)</b>	348±20	383±56	1046±216	<b>**0,004</b>
<b>NMR</b>	1,57±0,14	0,99±0,29	0,78±0,17	<b>*0,011</b>

\*\* : virgülden sonra 2 adet sıfır



**Şekil 4.8.** CYP2A6 enzim hızına göre gruplardaki kotinin düzeyleri (ort±osh): Ortalama log (kotinin konsantrasyonları) hızlı metabolizör grupta (n= 104) 2,47 (%95 GA: 2,42-2,52), orta-hızlı metabolizör grupta (n=19) 2,49 (%95 GA: 2,34-2,63), yavaş metabolizör grupta (n=5) 2,97 (%95 GA: 2,68-3,26) olarak saptandı (**p= \*0,05 ve p= \*\*0,004**). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır, \*\*: virgülden sonra 2 adet sıfır



**Şekil 4.9.** CYP2A6 enzim hızına göre gruptaki nikotin metabolit oranları (ort±osh): Ortalama Log (NMR)'ler hızlı metabolizör grupta (n=103) 0,033 (%95 GA: -0,043-0,109), orta-hızlı metabolizör grupta (n=20) -0,049 (%95 GA: -0,248-0,15), yavaş metabolizör grupta (n=6) -0,753 (%95 GA: -1,226--0,281) olarak saptandı ( $p= *0,05$  ve  $p= *0,011$ ). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır, \*\*: virgülden sonra 2 adet sıfır

#### 4.8. CYP2B6 Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları ve Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

##### 4.8.1. CYP2B6 Genetik Polimorfizmi ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi Arasındaki İlişki

CYP2B6 rs2279343 genetik polimorfizmi ile nikotin bağımlılığının düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. CYP2B6 rs2279343 genetik polimorfizminin analiz sonuçları Tablo 4.16'da gösterilmiştir.



**Tablo 4.16.** *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizmi AA, AG, GG genotiplerinin ve A, G alellerinin nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki dağılımı

		Ağır nikotin bağımlıları; n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları; n; (%)	Sigara kullanmayanlar; n; (%)	p; $\chi^2$ ; df
<b>Genotip</b>	<b>AA</b>	26; (43,3)	32; (45,7)	60; (46,2)	0,813; 1,572; 2
	<b>AG</b>	29; (48,3)	31; (44,3)	53; (40,8)	
	<b>GG</b>	5; (8,3)	7; (10)	17; (13,1)	
<b>Alel</b>	<b>A</b>	81; (67,5)	95; (67,9)	173; (66,5)	0,96;
	<b>G</b>	39; (32,5)	45; (32,1)	87; (33,5)	0,082; 2

#### 4.8.2. *CYP2B6* Genetik Polimorfizmi ile Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları Arasındaki İlişki

*CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizmi ile tedaviye bağlı sigara bırakma oranları arasında ilişki saptanmadı. *CYP2B6* enziminin majör metabolizörü olduğu bupropion ile tedavi edilen kişilerde de gruplar arasında sigara bırakma oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.17’de *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizmi analiz sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 4.17.** Tedavi gruplarında *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizmi analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (A vs G)
		AA; n; (%)	AG; n; (%)	GG; n; (%)	A; n; (%)	G; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	4; (50)	3; (37,5)	1; (12,5)	11; (68,8)	5; (31,2)	0,707; 0,141; 1
	-	16; (50)	15; (46,9)	1; (3,1)	47; (73,4)	17; (26,6)	
<b>Bupropion</b>	+	6; (42,9)	5; (35,7)	3; (21,4)	17; (56,7)	13; (43,3)	0,656; 0,199; 1
	-	12; (36,4)	17; (51,5)	4; (12,1)	41; (51,9)	38; (48,1)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	4; (66,7)	2; (33,3)	0; (0)	10; (71,4)	4; (28,6)	0,212; 1,561; 1
	-	3; (33,3)	4; (44,4)	2; (22,2)	10; (50)	10; (50)	
<b>Vareniklin</b>	+	9; (56,3)	6; (37,5)	1; (6,3)	24; (64,9)	13; (35,1)	0,212; 1,556; 1
	-	4; (33,3)	8; (66,7)	0; (0)	16; (50)	16; (50)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	23; (52,3)	16; (36,4)	5; (11,4)	62; (62,6)	37; (37,4)	0,181; 1,791; 1
	-	35; (40,7)	44; (51,2)	7; (8,1)	114; (54,5)	95; (45,5)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan

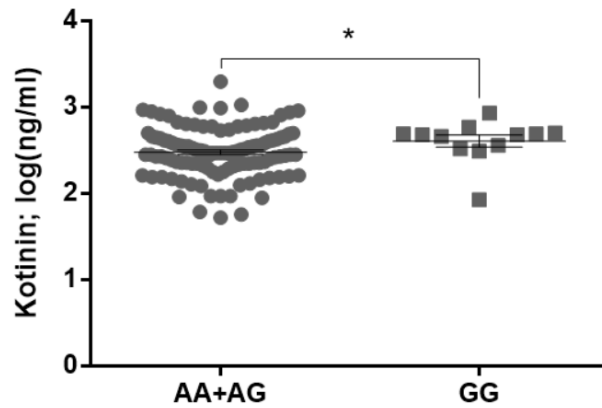
#### 4.8.3. *CYP2B6* Genetik Polimorfizmi ile Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

*CYP2B6* rs2279343 GG genotipi, plazma kotinin düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkili bulundu. Plazma trans-3'-hidroksikotinin düzeyi ve NMR ile *CYP2B6* rs2279343 genotipleri arasında bir ilişki saptanmadı. Analiz sonuçları Tablo 4.18'de, *CYP2B6* rs2279343 genotiplerinde plazma kotinin düzeyleri Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.18.** *CYP2B6* genetik polimorfizmi ile plazma 3HC, C düzeyleri, NMR arasındaki ilişki

Genetik Polimorfizm	Genotip	Trans-3'-hidroksikotinin; (ng/ml)	Kotinin; (ng/ml)	NMR
	AA	499±70	371±42	1,64±0,2
<i>CYP2B6</i> rs2279343	AG	428±56	375±30	1,38±0,17
	GG	537±121	451±52	1,32±0,27

Analizler Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Post hoc analizler Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ort±osh olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.10.** *CYP2B6* rs2279343 genotiplerinde kotinin düzeyleri (ort±osh). Ortalama kotinin düzeyi AA+AG genotiplerinde (n=116) 373 ng/ml (%95 GA= 322,5-423,1), GG genotipinde (n=12) 451 ng/ml (%95 GA= 336-565) olarak saptanmıştır (p= \*0,033). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

#### 4.9. *MDR1* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları ve Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

##### 4.9.1. *MDR1* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi Arasındaki İlişki

*MDR1* rs1128503-rs2032582 polimorfik alelleri ile nikotin bağımlılık düzeyinin azalması arasında ilişki bulundu. Ayrıca, *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri TT-TT-TT haplotipinin de nikotin bağımlılık düzeyinin azalması ile ilişkili olduğu saptandı. Haplotip analizi sigara kullananlar ve sigara kullanmayanlar olarak iki grupta incelendiğinde ise bu istatistiksel anlamlılığın arttığı gözlemlendi. *MDR1* genetik polimorfizmleri için analiz sonuçları Tablo 4.19, 4.20, 4.21'de ve Şekil 4.11, 4.12, 4.13'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.19.** *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri için genotip sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları

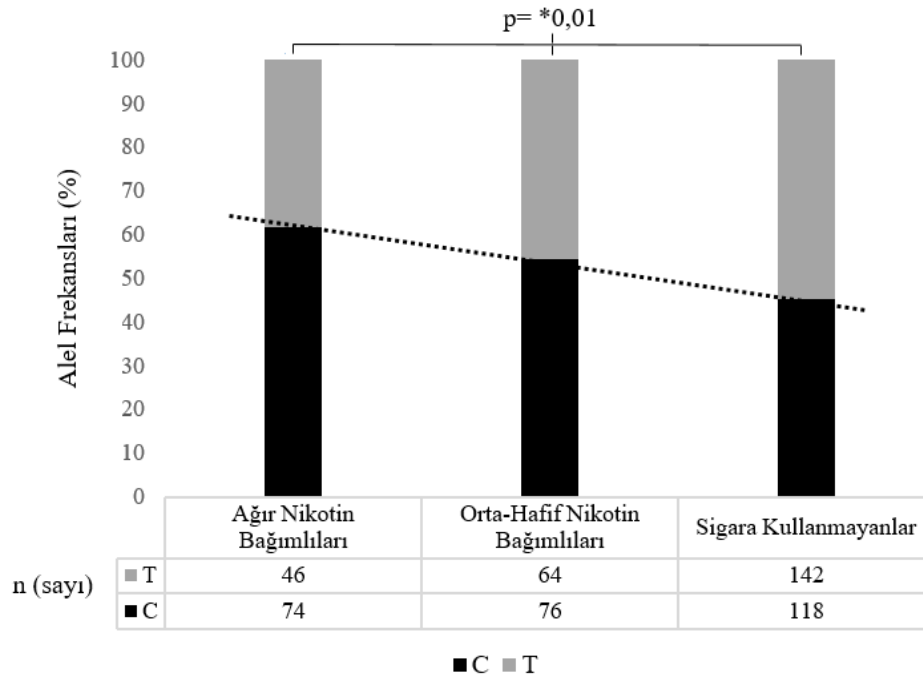
Genetik polimorfizm	Genotip	Genotip sıklıkları			p; $\chi^2$ ; df (CC[GG]+CT[GT+GA] vs TT[AA])
		Ağır nikotin bağımlıları: n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları: n; (%)	Sigara kullanmayanlar: n; (%)	
<i>MDR1</i> rs1128503	CC	23; %38,3	21; %30	27; %20,8	0,066; 5,441; 2
	CT	28; %46,7	34; %48,6	64; %49,2	
	TT	9; %15	15; %21,4	39; %30	
<i>MDR1</i> rs2032582	GG	22; %36,7	25; %35,7	27; %20,8	<b>*0,04; 6,421; 2</b>
	GA	3; %5	4; %5,7	5; %3,8	
	GT	26; %43,3	29; %41,4	60; %46,2	
<i>MDR1</i> rs1045642	TT	9; %15	12; %17,1	38; %29,2	0,411; 1,778; 2
	CC	19; %31,7	22; %31,4	28; %21,5	
	CT	30; %50	36; %51,4	68; %52,3	
	TT	11; %18,3	12; %17,1	34; %26,2	

\*: virgülden sonra 1 adet sıfır

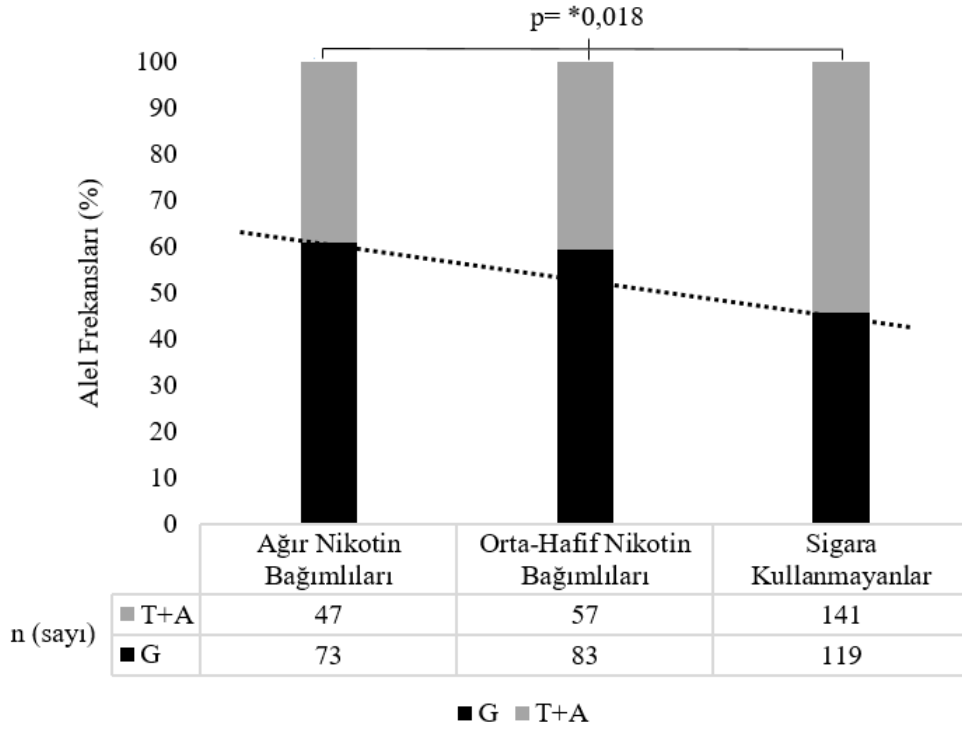
**Tablo 4.20.** *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri için alel sıklıkları ve istatistiksel analiz sonuçları

Genetik polimorfizm	Alel	Alel sıklıkları			p; $\chi^2$ ; df (C[G] vs T[T+A])
		Ağır nikotin bağımlıları: n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları: n; (%)	Sigara kullanmayanlar: n; (%)	
<i>MDR1</i> rs1128503	C	74; %61,7	76; %54,3	118; %45,4	<b>*0,01; 9,294, 2</b>
	T	46; %38,3	64; %45,7	142; %54,6	
<i>MDR1</i> rs2032582	G	73; %60,8	83; %59,3	119; %45,8	<b>*0,018; 11,92; 4</b>
	T	44; %36,7	53; %37,9	136; %52,3	
	A	3; %2,5	4; %2,9	5; %1,9	
<i>MDR1</i> rs1045642	C	68; %56,7	80; %57,1	124; %47,7	0,11; 4,446; 2
	T	52; %43,3	60; %42,9	136; %52,3	

\*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Şekil 4.11.** *MDR1* rs1128503 genetik polimorfizminde nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplarda alel sıklıkları: Ağır nikotin bağımlılarında T aleli %38,3 (%95 GA: 29,6-51,4), C aleli %61,7 (%95 GA: 53-79,5); orta-hafif nikotin bağımlılarında T aleli %45,7 (%95 GA: 37,5-59,2), C aleli %54,3 (%95 GA: 46-69,4); sigara kullanmayanlarda T aleli %54,6 (%95 GA: 48,6-65,8), C aleli %45,4 (%95 GA: 39,3-55,3) olarak saptandı (**p= \*0,01**;  $\chi^2= 9,294$ , df= 2). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

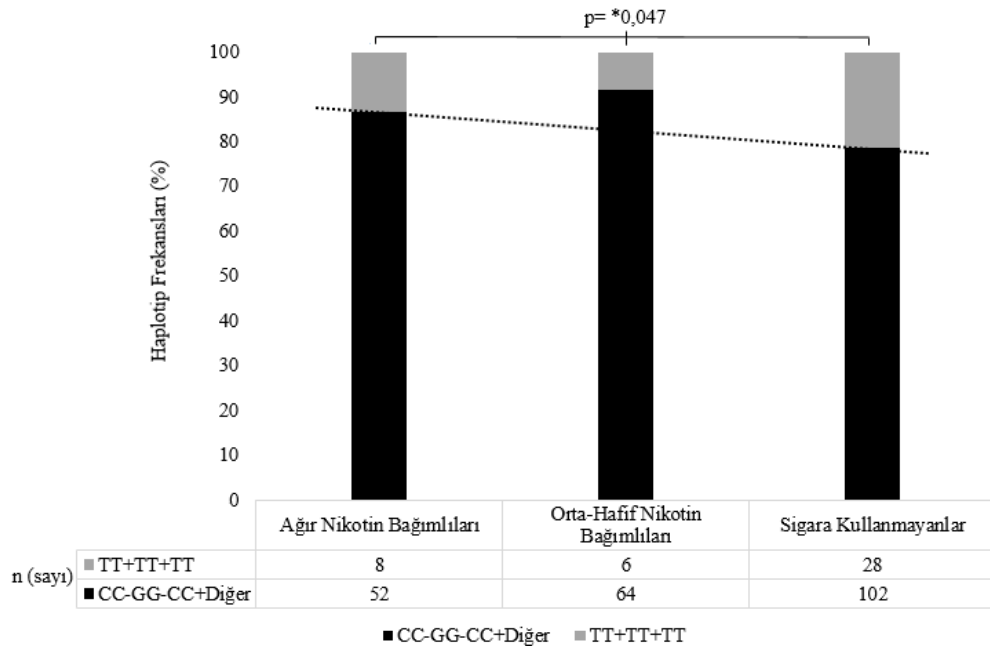


**Şekil 4.12.** *MDR1* rs2032582 genetik polimorfizminde nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplarda alel sıklıkları: Ağır nikotin bağımlılarında T+A alelleri %39,2 (%95 GA: 30,4-52,4), G aleli %60,8 (%95 GA: 52,1-78,5); orta-hafif nikotin bağımlılarında T+A alelleri %40,7 (%95 GA: 32,6-53,3), G aleli %59,3 (%95 GA: 51,1-75,4); sigara kullanmayanlarda T+A alelleri %54,2 (%95 GA: 48,2-65,3), G aleli %45,8 (%95 GA: 39,7-55,7) olarak saptandı ( $p = *0,018$ ;  $\chi^2 = 11,92$ ;  $df = 4$ ). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

**Tablo 4.21.** *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642 genetik polimorfizmleri haplotip sıklıkları ve istatistiksel analiz sonucu

Haplotip	Haplotip sıklıkları			p; $\chi^2$ ; df (CC+GG+CC +Diğer vs TT+TT+TT)
	Ağır nikotin bağımlıları: n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları: n; (%)	Sigara kullanmayanlar: n; (%)	
CC+GG+CC	14; %23,3	14; %20	20; %15,4	*0,047; 6,107; 2
Diğer	38; %63,3	50; %71,4	82; %63,1	
TT+TT+TT	8; %13,3	6; %8,6	28; %21,5	

\*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Şekil 4.13.** *MDR1* haplotiplerinde nikotin bağımlılık düzeylerine göre gruplarda haplotip sıklıkları: Ağır nikotin bağımlılarında TT+TT+TT haplotipi %13,3 (%95 GA: 4,7-23,2), CC-GG-CC+Diğer haplotipler %86,7 (%95 GA: 78,1-118,9); orta-hafif nikotin bağımlılarında TT+TT+TT haplotipi %8,6 (%95 GA: 2-15,7), CC-GG-CC+Diğer haplotipler %91,4 (%95 GA: 84,9-122,4); sigara kullanmayanlarda TT+TT+TT haplotipi %21,5 (%95 GA: 14,5-30,3), CC-GG-CC+Diğer haplotipler %78,5 (%95 GA: 71,4-98,8) olarak saptandı ( $p= *0,047$ ;  $\chi^2= 6,107$ ;  $df= 2$ ). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

#### 4.9.2. *MDR1* Genetik Polimorfizmleri ile Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları Arasındaki İlişki

*MDR1* genetik polimorfizmleri ile tedaviye bağlı sigara bırakma oranları arasında ilişki saptanmadı. Tedavi gruplarındaki *MDR1* rs1128503 genetik analiz sonuçları Tablo 4.22’de, *MDR1* rs2032582 sonuçları Tablo 4.23’de, *MDR1* rs1045642 sonuçları Tablo 4.24’de, haplotip sonuçları da Tablo 4.25’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.22.** Tedavi gruplarında *MDR1* rs1128503 genetik polimorfizminin analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (C vs T)
		CC; n; (%)	CT; n; (%)	TT; n; (%)	C; n; (%)	T; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	3; (37,5)	4; (50)	1; (12,5)	10; (62,5)	6; (37,5)	0,733; 0,116; 1
	-	12; (37,5)	13; (40,6)	7; (21,9)	37; (57,8)	27; (42,2)	
<b>Bupropion</b>	+	7; (50)	4; (28,6)	3; (21,4)	18; (64,3)	10; (35,7)	0,382; 0,763; 1
	-	10; (30,3)	16; (48,5)	7; (21,2)	36; (54,5)	30; (45,5)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	1; (16,7)	4; (66,7)	1; (16,7)	6; (50)	6; (50)	0,766; 0,089; 1
	-	1; (11,1)	8; (88,9)	0; (0)	10; (55,6)	8; (44,4)	
<b>Vareniklin</b>	+	6; (37,5)	7; (43,8)	3; (18,8)	19; (59,4)	13; (40,6)	0,973; 0,006; 1
	-	4; (33,3)	6; (50)	2; (16,7)	14; (58,3)	10; (41,7)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	17; (38,6)	19; (43,2)	8; (18,2)	53; (60,2)	35; (39,8)	0,554; 0,35; 1
	-	27; (31,4)	43; (50)	16; (18,6)	97; (56,4)	75; (43,6)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan

**Tablo 4.23.** Tedavi gruplarında *MDR1* rs2032582 genetik polimorfizminin analiz sonuçları

		Genotip				Alel			p; $\chi^2$ ; df (G vs A+T)
		GG; n; (%)	GA; n; (%)	GT; n; (%)	TT; n; (%)	G; n; (%)	T; n; (%)	A; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	2; (25)	0; (0)	5; (62,5)	1; (12,5)	9; (56,3)	7; (43,8)	0; (0)	0,732; 0,117; 1
	-	14; (43,8)	1; (3,1)	10; (31,3)	7; (21,9)	39; (60,9)	24; (37,5)	1; (1,6)	
<b>Bupropion</b>	+	6; (42,9)	0; (0)	5; (35,7)	3; (21,4)	17; (60,7)	11; (39,3)	0; (0)	0,778; 0,08; 1
	-	11; (33,3)	4; (12,1)	12; (36,4)	6; (18,2)	38; (57,6)	24; (36,4)	4; (6)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	2; (33,3)	0; (0)	4; (66,7)	0; (0)	8; (66,7)	4; (33,3)	0; (0)	0,543; 0,37; 1
	-	1; (11,1)	0; (0)	8; (88,9)	0; (0)	10; (55,6)	8; (44,4)	0; (0)	
<b>Vareniklin</b>	+	6; (37,5)	0; (0)	8; (50)	2; (12,5)	20; (62,5)	12; (37,5)	0; (0)	1; 0; 1
	-	5; (41,7)	2; (16,7)	3; (25)	2; (16,7)	15; (62,5)	7; (29,2)	2; (8,3)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	16; (36,4)	0; (0)	22; (50)	6; (13,6)	53; (60,9)	34; (39,1)	0; (0)	0,748; 0,103; 1
	-	31; (36)	7; (8,1)	33; (38,4)	15; (17,4)	102; (59,3)	63; (36,6)	7; (4,1)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan

**Tablo 4.24.** Tedavi gruplarında *MDRI* rs1045642 genetik polimorfizminin analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (C vs T)
		CC; n; (%)	CT; n; (%)	TT; n; (%)	C; n; (%)	T; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	2; (25)	5; (62,5)	1; (12,5)	9; (56,3)	7; (43,7)	0,563; 0,334; 1
	-	14; (43,8)	13; (40,6)	5; (15,6)	41; (64,1)	23; (35,9)	
<b>Bupropion</b>	+	4; (28,6)	8; (57,1)	2; (14,3)	16; (57,1)	12; (42,9)	0,714; 0,134; 1
	-	9; (27,3)	17; (51,5)	7; (21,2)	35; (53)	31; (47)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	1; (16,7)	5; (83,3)	0; (0)	7; (58,3)	5; (41,7)	0,456; 0,556; 1
	-	1; (11,1)	6; (66,7)	2; (22,2)	8; (44,4)	10; (55,6)	
<b>Vareniklin</b>	+	5; (31,3)	8; (50)	3; (18,7)	18; (56,3)	14; (43,7)	0,876; 0,024; 1
	-	5; (41,7)	4; (33,3)	3; (25)	14; (58,3)	10; (41,7)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	12; (27,3)	26; (59,1)	6; (13,6)	50; (56,8)	38; (43,2)	0,981; 0,001; 1
	-	29; (33,7)	40; (46,5)	17; (19,8)	98; (57)	74; (43)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan

**Tablo 4.25.** Tedavi gruplarında *MDRI* haplotip analiz sonuçları

		Haplotip			p; $\chi^2$ ; df (CC+GG+CC +Diğer vs TT+TT+TT)
		CC+GG+CC; n; (%)	Diğer; n; (%)	TT+TT+TT; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	1; (12,5)	7; (87,5)	0; (0)	0,292; 1,111; 1
	-	10; (31,3)	18; (56,3)	4; (12,5)	
<b>Bupropion</b>	+	4; (28,6)	9; (64,3)	1; (7,1)	0,452; 0,566; 1
	-	6; (18,2)	22; (66,7)	5; (15,2)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	0; (0)	6; (100)	0; (0)	-
	-	0; (0)	9; (100)	0; (0)	
<b>Vareniklin</b>	+	4; (25)	10; (62,5)	2; (12,5)	0,756; 0,097; 1
	-	3; (25)	7; (58,3)	2; (16,7)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	9; (20,5)	32; (72,7)	3; (6,8)	0,299; 1,08; 1
	-	19; (22,1)	56; (65,1)	11; (12,8)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan



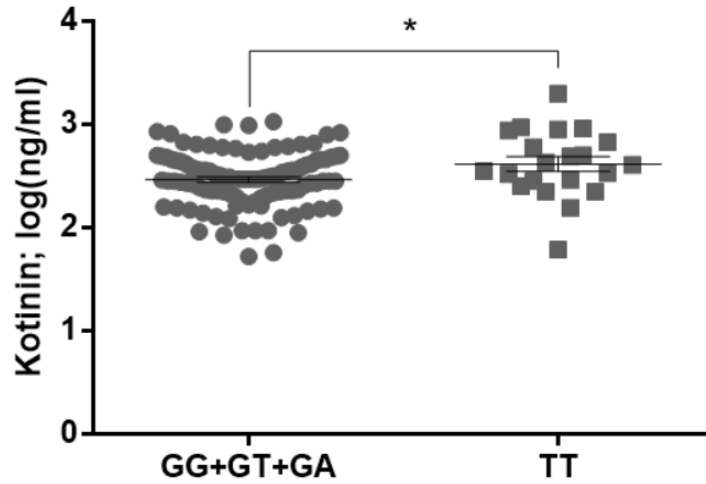
### 4.9.3. *MDR1* Genetik Polimorfizmleri ile Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri ve NMR'nin Karşılaştırılması

P-glikoproteininin dışa atım fonksiyonunun nikotin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine etkisinin araştırılması amacıyla *MDR1* genetik polimorfizmleri ile trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeyleri ve NMR karşılaştırıldı. *MDR1* rs2032582 TT genotipi ile plazma kotinin düzeyinin yüksek olması arasında ilişki saptandı. Nikotin metabolitlerinin plazma düzeyleri, NMR ile diğer *MDR1* polimorfizmleri ve haplotipleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Genotipler için sonuçlar Tablo 4.26'da, haplotipler için sonuçlar Tablo 4.27'de gösterilmiştir. *MDR1* rs2032582 genotiplerine göre kotinin düzeyleri Şekil 4.14'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.26.** *MDR1* genetik polimorfizmlerinde trans-3'-hidroksikotinin, kotinin, NMR düzeyleri

Genetik Polimorfizm	Genotip	Trans-3'-hidroksikotinin; (ng/ml)	Kotinin; (ng/ml)	NMR
<i>MDR1</i> rs1128503	CC	506±77	388±36	1,56±0,2
	CT	429±61	324±25	1,43±0,18
	TT	496±85	506±83	1,33±0,26
<i>MDR1</i> rs2032582	GG	471±71	353±30	1,55±0,2
	GT	459±68	352±31	1,56±0,2
	GA	403±211	310±79	1,05±0,39
	TT	507±92	536±93	1,21±0,22
<i>MDR1</i> rs1045642	CC	483±80	374±30	1,48±0,21
	CT	449±57	347±37	1,52±0,17
	TT	501±101	483±59	1,23±0,32

Analizler Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Post hoc analizler Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ort±osh olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.14.** *MDR1* rs2032582 genotiplerinde kotinin düzeyleri (ort±osh). Ortalama kotinin düzeyi GG+GT+GA genotiplerinde (n= 107) 350 ng/ml (%95 GA= 309-390), TT genotipinde (n= 21) 536 ng/ml (%95 GA= 341-730) olarak saptanmıştır (p= \*0,037). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

**Tablo 4.27.** *MDR1* haplotiplerine göre HPLC sonuçları

	CC-GG-CC	Diğerleri	TT-TT-TT	p değerleri
<b>Trans-3'-hidroksikotinin; ng/ml</b>	521±104	456±75	444±89	0,843
<b>Kotinin; ng/ml</b>	368±34	367±36	483±82	0,261
<b>NMR</b>	1,57±0,27	1,48±0,19	1,05±0,21	0,528

Ort±osh olarak gösterilmiştir.

#### 4.10. *nNOS* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları ve Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

##### 4.10.1. *nNOS* Ekzon 18-29 Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılık Düzeyi Arasındaki İlişki

*nNOS* ekzon 18 ve 29 polimorfizmleri ile nikotin bağımlılık düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. *nNOS* ekson 18 polimorfizmi analiz sonuçları Tablo 4.28'de, *nNOS* ekson 29 polimorfizmi analiz sonuçları Tablo 4.29'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.28.** *nNOS* ekzon 18 nokta mustasyonu genotip, alel sıklıklarının nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki dağılımı

		Ağır nikotin bağımlıları; n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları; n; (%)	Sigara kullanmayanlar; n; (%)	p; $\chi^2$ ; df
Genotip	CC	30; (50)	30; (42,9)	62; (47,7)	0,773; 1,797; 4
	CT	25; (41,7)	31; (44,3)	54; (41,5)	
	TT	5; (8,3)	9; (12,9)	14; (10,8)	
Alel	C	85; (70,8)	91; (65)	178; (68,5)	0,592;
	T	35; (29,2)	49; (35)	82; (31,5)	1,047; 2

**Tablo 4.29.** *nNOS* ekzon 29 nokta mustasyonu genotip, alel sıklıklarının nikotin bağımlılık düzeyine göre gruplardaki dağılımı

		Ağır nikotin bağımlıları; n; (%)	Orta-hafif nikotin bağımlıları; n; (%)	Sigara kullanmayanlar; n; (%)	p; $\chi^2$ ; df
Genotip	CC	34; (56,7)	35; (50)	61; (46,9)	0,744; 1,953; 4
	CT	20; (33,3)	29; (41,4)	54; (41,5)	
	TT	0; (0)	6; (8,6)	15; (11,5)	
Alel	C	88; (73,3)	99; (70,7)	176; (67,7)	0,518; 1,314; 2
	T	32; (26,7)	41; (29,3)	84; (32,3)	

#### 4.10.2. *nNOS* Genetik Polimorfizmleri ile Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları Arasındaki İlişki

Bupropion tedavisinde, *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizmi homozigot polimorfik TT genotipi ile sigara bırakma oranlarının artışı arasında ilişki saptandı. *nNOS* ekzon 18 genetik polimorfizminin analiz sonuçları Tablo 4.30'da, *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizminin analiz sonuçları Tablo 4.31'de gösterilmiştir. Bupropion tedavisi alan bireylerde *nNOS* CC+CT ve TT genotiplerinin dağılımı Şekil 4.15'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.30.** Tedavi gruplarında *nNOS* ekzon 18 genetik polimorfizminin analiz sonuçları

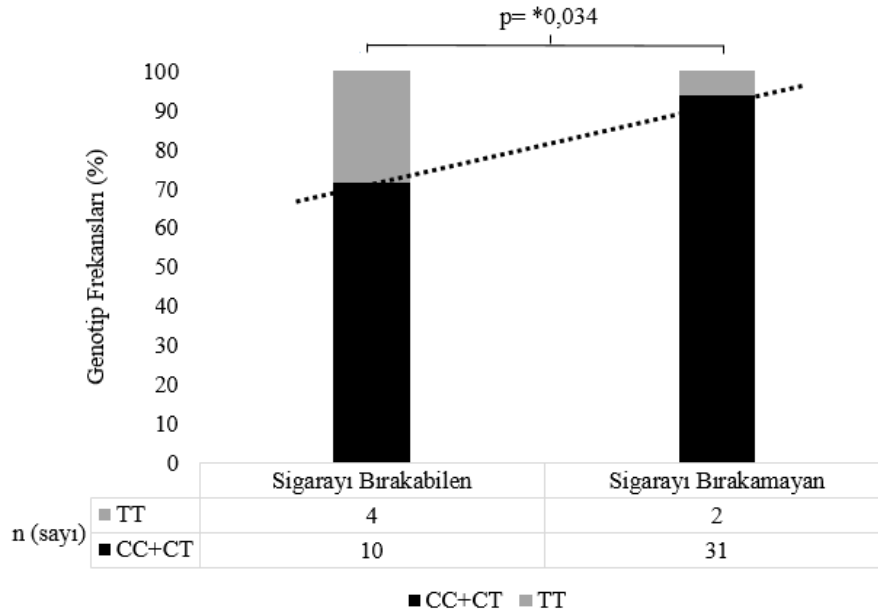
		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (C vs T)
		CC; n; (%)	CT; n; (%)	TT; n; (%)	C; n; (%)	T; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	5; (62,5)	3; (37,5)	0; (0)	13; (81,3)	3; (18,8)	0,323; 0,976; 1
	-	16; (50)	12; (37,5)	4; (12,5)	44; (68,8)	20; (31,3)	
<b>Bupropion</b>	+	5; (35,7)	6; (42,9)	3; (21,4)	16; (57,1)	12; (42,9)	0,554; 0,35; 1
	-	13; (39,4)	16; (48,5)	4; (12,1)	42; (63,6)	24; (36,4)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	3; (50)	2; (33,3)	1; (16,7)	8; (66,7)	4; (33,3)	0,29; 1,118; 1
	-	6; (66,7)	3; (33,3)	0; (0)	15; (88,3)	3; (16,7)	
<b>Vareniklin</b>	+	7; (43,8)	7; (43,8)	2; (12,4)	21; (65,6)	11; (34,4)	0,68; 0,171; 1
	-	5; (41,7)	7; (58,3)	0; (0)	17; (70,8)	7; (29,2)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	20; (45,5)	18; (40,9)	6; (13,6)	58; (65,9)	30; (34,1)	0,66; 0,193; 1
	-	40; (46,5)	38; (44,2)	8; (9,3)	118; (68,6)	54; (31,4)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan

**Tablo 4.31.** Tedavi gruplarında *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizminin analiz sonuçları

		Genotip			Alel		p; $\chi^2$ ; df (C vs T)
		CC; n; (%)	CT; n; (%)	TT; n; (%)	C; n; (%)	T; n; (%)	
<b>NRT</b>	+	4; (50)	4; (50)	0; (0)	12; (75)	4; (25)	0,896; 0,017; 1
	-	20; (62,5)	9; (28,1)	3; (9,4)	49; (76,6)	15; (23,4)	
<b>Bupropion</b>	+	6; (42,8)	4; (28,6)	4; (28,6)	16; (57,1)	12; (42,9)	0,185; 1,761; 1
	-	16; (48,5)	15; (45,5)	2; (6,1)	47; (71,2)	19; (28,8)	
<b>Bupropion +NRT</b>	+	3; (50)	2; (33,3)	1; (16,7)	8; (66,7)	4; (33,3)	0,29; 1,118; 1
	-	6; (66,7)	3; (33,3)	0; (0)	15; (83,3)	3; (16,7)	
<b>Vareniklin</b>	+	7; (43,8)	7; (43,8)	2; (12,5)	21; (65,6)	11; (34,4)	0,267; 1,232; 1
	-	7; (58,3)	5; (41,7)	0; (0)	19; (79,2)	5; (20,8)	
<b>Bütün tedaviler</b>	+	20; (45,5)	17; (38,6)	7; (15,9)	57; (64,8)	31; (35,2)	0,067; 3,368; 1
	-	49; (57)	32; (37,2)	5; (5,8)	130; (75,6)	42; (24,4)	

+: Sigarayı Bırakabilen, -: Sigarayı Bırakamayan



**Şekil 4.15.** Bupropion tedavisi alan bireylerde *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizmi CC+CT ve TT genotiplerinin dağılımı: Sigarayı bırakabilenlerde TT genotipi %28,6 (%95 GA: 4,9-60,3), CC+CT genotipleri %71,4 (%95 GA: 47,8-129,4); sigarayı bırakamayanlarda TT genotipi %6,1 (%95 GA: -2,1-14,7), CC+CT genotipleri %93,9 (%95 GA: 85,8-140) olarak saptandı (p= \*0,034;  $\chi^2$ = 4,473; df= 1; OD= 0,161). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

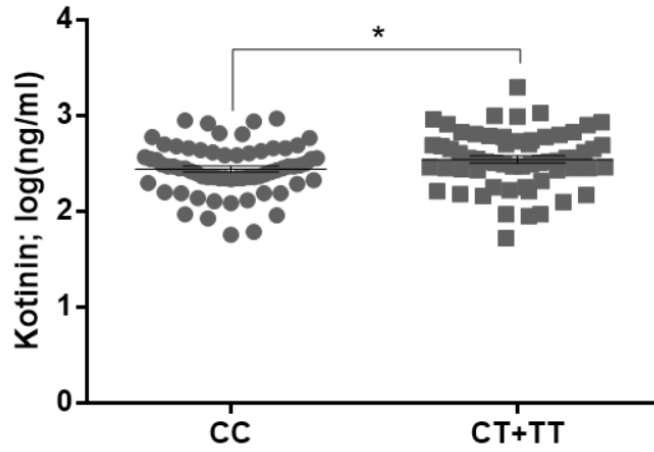
#### 4.10.3. *nNOS* Genetik Polimorfizmleri ile Plazma Trans-3'-Hidroksikotinin, Kotinin Düzeyleri, NMR Arasındaki İlişki

*nNOS* ekzon 29 polimorfizmi CC genotipi plazma kotinin düzeyinin daha düşük ve NMR'nin daha yüksek olması ile ilişkili bulundu. Diğer *nNOS* genetik polimorfizmlerinin analizlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. *nNOS* genetik polimorfizmlerinin analiz sonuçları Tablo 4.32'de, *nNOS* ekzon 29 genotiplerinde kotinin düzeyleri Şekil 4.16, NMR'ler Şekil 4.17'de gösterilmiştir.

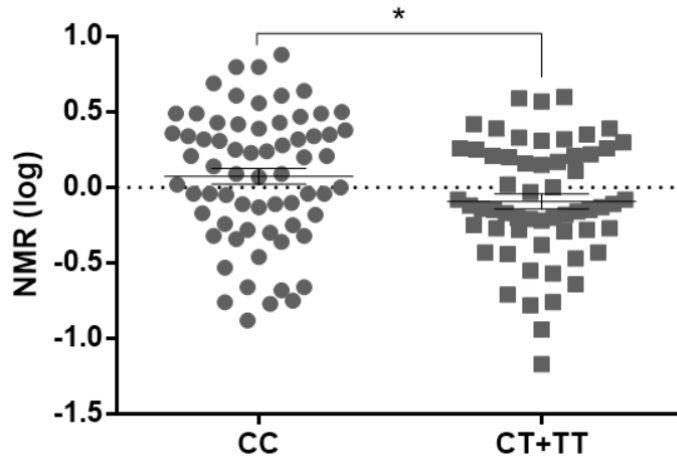
**Tablo 4.32.** *nNOS* genetik polimorfizmleri ile plazma 3HC, C düzeyleri, NMR arasındaki ilişki

Genetik Polimorfizm	Genotip	Trans-3'-hidroksikotinin; (ng/ml)	Kotinin; (ng/ml)	NMR
<i>nNOS</i> ekzon 18	CC	495±71	326±25	1,72±0,21
	CT	475±60	410±35	1,37±0,16
	TT	338±57	498±128	0,96±0,17
<i>nNOS</i> ekzon 29	CC	537±69	329±24	1,8±0,2
	CT	398±53	443±49	1,2±0,15
	TT	375±65	410±56	0,93±0,14

Analizler Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Post hoc analizler Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ort±osh olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.16.** *nNOS* ekzon 29 genotiplerinde kotinin düzeyleri. Ortalama kotinin düzeyi CC genotipinde (n= 67) 329 ng/ml (%95 GA= 281-377), CT+TT genotiplerinde (n= 61) 437 ng/ml (%95 GA= 355-519) olarak saptanmıştır (**p= \*0,028**). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır



**Şekil 4.17.** *nNOS* ekzon 29 genotiplerinde NMR. Ortalama NMR CC genotipinde (n= 66) 1,8 (%95 GA= 1,4-2,19), CT+TT genotiplerinde (n= 59) 1,14 (%95 GA= 0,9-1,4) olarak saptanmıştır (**p= \*0,019**). \*: virgülden sonra 1 adet sıfır

#### 4.11. Bulguların Özeti

Tedavi sonrası sigara bırakma oranlarının başarısı, vareniklin>kombine tedavi> bupropion>NRT olarak saptandı.

*CHRNA4* rs1044396 polimorfik AA genotipi nikotin bağımlılık düzeyinin azalması ile ilişkili bulundu. Buna ek olarak *CHRNA4* rs1044396 GG genotipinde kotinin düzeyi, GA genotipine göre daha yüksek olarak ölçüldü. Ayrıca, *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinin nikotin bağımlılık düzeyinin azalması ile ilişkisi saptandı. Kombine tedavi alan kişilerde, *CHRNA3* rs578776 polimorfik T aleli sigara bırakma oranlarının azalması ile ilişkili bulundu.

*CYP2A6* genotiplerinin enzim hızına göre (hızlı, orta-hızlı, yavaş metabolizör) 3'e ayrıldığı gruplarda, gruplar arasında kotinin düzeyinde ve NMR'de fark saptandı.

*CYP2B6* rs2279343 polimorfik GG genotipi plazma kotinin düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkili bulundu.

*MDR1* rs1128503 polimorfik T aleli ve *MDR1* rs2032582 polimorfik T+A aleleri, nikotin bağımlılık düzeyinin azalması ile ilişkili bulundu. Bunlara ek olarak, *MDR1* rs2032582 polimorfik TT genotipi plazma kotinin düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkili bulundu. Ayrıca, *MDR1* TT+TT+TT haplotipi de nikotin bağımlılık düzeyinin düşmesiyle ilişkilendirildi.

Bupropion tedavisi alan kişilerde, *nNOS* ekzon 29 polimorfik TT genotipi sigara bırakma oranlarının artışı ile ilişkili bulundu. *nNOS* ekzon 29 yabanıl tip CC genotipinin, plazma kotinin düzeyinin daha düşük olması ile ilişkisi saptandı. Benzer şekilde, *nNOS* ekzon 29 yabanıl tip CC genotipi NMR'nin artması ile ilişkili bulundu.

Anlamli çıkan sonuçlar Tablo 4.33'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.33.** Çalışmada anlamlı bulunan genotip-sıklık ilişkileri

Genetik polimorfizm	Genotip/Alel/Haplotip	İlişkili bulunduğu durum	İlişki şekli	p değeri
<i>CHRNA3</i> rs578776	T	Bupropion+NRT'de sigara bırakma oranları	Azalma	0,033
<i>CHRNA4</i> rs1044396	AA	Nikotin bağımlılık düzeyi	Azalma	0,02
<i>CHRNA5</i> rs16969968	A	Nikotin bağımlılık düzeyi	Azalma	0,003
<i>CYP2A6</i>	*1A, *1B, *4, *9	NMR	Değişme	0,011
<i>MDR1</i> rs1128503	T	Nikotin bağımlılık düzeyi	Azalma	0,01
<i>MDR1</i> rs2032582	T+A	Nikotin bağımlılık düzeyi	Azalma	0,018
<i>MDR1</i>	TT+TT+TT	Nikotin bağımlılık düzeyi	Azalma	0,047
<i>nNOS</i> ekzon 29	TT	Bupropion tedavisinde sigara bırakma oranları	Artma	0,034
	CC	NMR	Artma	0,019

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Türk toplumunda *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396-rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6*\*1A-\*1B-\*4-\*9, *CYP2B6* rs2279343, *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642, *nNOS* ekzon 18 ve ekzon 29 polimorfizmlerinin sigara bağımlılığına etkileri araştırıldı. Genetik polimorfizmlerin sıklığı ve bunların klinik önemi etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Bir tedavinin farmakogenetik optimizasyonunu yapabilmek için, ilacın uygulanacağı etnik gruptaki genetik polimorfizmlerin ilaç farmakodinamiğine ve farmakokinetiğine etkilerinin anlaşılması yarar sağlayabilir.

Çalışmamıza katılan 130 sigara kullanan bireyden 60'ında (%46,2) ağır nikotin bağımlılığı, 70'inde (%53,8) orta-hafif nikotin bağımlılığı saptandı. İki grup arasında sigara içme düzeyini gösteren nefes CO düzeyinde anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bazı önceki çalışmalarda ağır nikotin bağımlılarının daha erken yaşlarda sigaraya başladığı ve çoğunlukla erkek olduğu bildirilmiştir (1, 253). Çalışmamızda bu yönde bir bulguya rastlanmadı. Tedavi sonrası 12. haftada sigara kullanan bireylerden %33,8'inin sigarayı bırakabildiği saptandı. Ağır nikotin bağımlılarında sigara bırakma oranı %41,7, orta-hafif nikotin bağımlılarında ise sigara bırakma oranı %27,1 idi. Beklenenin aksine orta-hafif nikotin bağımlılarında sigara bırakma oranının daha düşük olması, seçilen tedavi ile ilişkili olabilir. Orta-hafif nikotin bağımlılarına NRT başlanmışken, ağır nikotin bağımlılarında daha çok vareniklin tedavisi tercih edilmiştir (65). Vareniklinin bupropion ve NRT'ye göre daha etkili bir tedavi yöntemi olduğu önceki yapılmış klinik çalışmalarda da gösterilmiştir (6). Çalışmamızdaki tedavi gruplarındaki sigara bırakma oranları incelendiğinde, önceki çalışmalara benzer bir sonuç elde edildiği görülecektir (6). Tedavi gruplarında saptanan sigara bırakma oranları şu şekildedir: NRT; %20, bupropion tedavisi; %29,8, bupropion+NRT; %40, vareniklin tedavisi; %57,1. Bupropion+NRT'nin vareniklin tedavisinden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu çalışmada bu yönde bir sonuç gösterilemedi (6).

### 5.1. *CHRNA* Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılığı, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları, Plazma Nikotin Metabolit Düzeyleri Arasındaki İlişki

Nikotinin hedef molekülü olması nedeniyle nikotinic reseptörlerin bağımlılıktaki rolünün açık olarak anlaşılması önem arz etmektedir. Nikotinic reseptörlerin beyin ödüllendirme mekanizmasında görev alması nedeniyle, hem bağımlılık mekanizmalarına hem de bağımlılık tedavilerine etki edebildiği ileri sürülmektedir. *CHRNA* genetik polimorfizmlerinin hem nikotinic reseptörlerin fonksiyonunda hem de mRNA ekspresyonunda değişikliğe yol açarak etkilerini ortaya çıkardığı düşünülmektedir (14). Ancak *CHRNA* genetik polimorfizmlerinin etki mekanizmaları açık anlaşılmış değildir. *CHRNA* genetik polimorfizmlerinin etkilerinin ortaya konması hem bağımlılık mekanizmasının daha açık anlaşılmasına hem de nikotin bağımlılık tedavilerinin kişilerin genetiğine göre optimize edilerek daha çok kişinin sigarayı bırakmasına yardımcı olabilir (73).

Literatürde *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizminin beyaz ırkta nikotin bağımlılık düzeyini etkilediğine dair kuvvetli kanıt bulunmaktadır (144). Ancak diğer *CHRNA* genetik polimorfizmleri için kanıt düzeyi bu kadar kuvvetli değildir (73). *CHRNA* genetik polimorfizmlerinin bağımlılık tedavilerini etkilediğine dair kanıtlar ise çelişkilidir (14, 153). Bazı çalışmalar *CHRNA5/A3/B4* gen kümesi üzerindeki polimorfizmlerin tedavi sonrası sigara bırakma oranlarını etkilediğini bildirmişken (304-308), diğer bazı çalışmalar herhangi bir ilişki saptayamamıştır (309-312).

*CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizminin sıklığı beyaz ırkta %36,6; Afrikalılarda %2,3; Asyalılarda %2,7 olarak bulunmuştur (302). Çalışmamızda ise *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinin sıklığı toplumumuzda %55,2 olarak saptandı. Toplumumuzda sık görülen bir genetik polimorfizm olmasından dolayı *CHRNA5* rs16969968'in etkilerinin anlaşılmasının önemli olduğu sonucuna varılabilir. Beyaz ırkta yapılmış önceki çalışmaların sonuçlarının aksine çalışmamızda *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A aleli nikotin bağımlılık düzeyinin daha düşük olması ile ilişkili bulundu. Ancak beyaz ırktaki önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile ilişkisi bulunmadı.

Beyaz ırkın aksine Afrikalılarda *CHRNA* rs16969968 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılığına etkisi gösterilememişken, *CHRNA5-A3-B4* gen kümesi üzerindeki diğer genetik polimorfizmlerin tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile ilişkisi gösterilmiştir (151). Etnik gruplar arasında aynı genetik polimorfizmlerin farklı etkilerinin ortaya çıkması, diğer polimorfizmlerle yaptıkları bağlantılara ile ilgili olabilir (*linkage disequilibrium*) (149). Çalışmamızda elde ettiğimiz, önceki çalışmalardan farklı sonuç da buna bağlı olabilir. Nitekim Orta Avrupa kökenli popülasyonda yapılan bir çalışma, *CHRNA* rs16969968 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılığına etkisi olduğunu bulamamış ve bu genetik polimorfizmin etkisinin etnik köken bağımlı olduğu sonucuna varmıştır (153).

$\alpha 5$  nikotinik reseptör alt birimi olmayan knock-out farelerde yapılmış çalışmalarda,  $\alpha 5$  nikotinik reseptör alt biriminin beyinde habenula-interpedüncüler yolak aracılığıyla nikotinin rahatsız edici etkilerini düzenlediği hipotezi ortaya atılmıştır (108, 313, 314). Bu hipoteze göre  $\alpha 5$  reseptörleri sinyalleri aracılığıyla nikotinin caydırıcı etkisi artarak, nikotin alımı azalmaktadır. *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinde,  $\alpha 5$  nikotinik reseptör alt birimindeki amino asit diziliminin 398.sirasındaki aspartik asit, asparajin ile yer değiştirir. Asparajinin negatif yüklü olması nedeniyle bu değişimin  $Ca^{+2}$  geçirgenliğini arttırdığı iddia edilmektedir (145). Eğer bu iki hipotez doğruysa, *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinde reseptör aktivitesinin artması ile nikotinin caydırıcı etkileri artacak ve nikotin bağımlılık düzeyi düşecektir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç da bu yöndedir. Ancak beyaz ırkta yapılan çalışmalarda *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelindeki  $Ca^{+2}$  geçirgenlik artışı, nikotinin haz verici etkisinin artması ile nikotin bağımlılık düzeyinde yükselme ile ilişkilendirilmiştir (145).

*CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizminin nikotin dışında kokain ve opioid bağımlılığında da etkisinin gösterilmiş olması, bu genetik polimorfizmin bağımlılık ve buna bağlı gelişen sağlık sorunlarında risk faktörü olarak kabul edilmesi gerekebileceğini düşündürmektedir (146, 315, 316). Ancak klinik uygulamada *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfimine bağlı olarak bağımlılık tedavilerinin nasıl düzenlenmesi gerektiği tartışmalıdır (73, 317). Günümüz kılavuzlarında Fagerström Nikotin Bağımlılık Testindeki puanlamaya göre nikotin bağımlılık düzeyi saptanarak ilaç tercihi yapılmaktadır (65). *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinin

beyaz ırkta risk faktörü olarak değerlendirilmeye katılması düşünülebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonucun ileride yapılacak olan çalışmalarda doğrulanması durumunda, *CHRNA5* rs16969968 yabancıl tip G alelinin risk faktörü olarak puanlamaya eklenmesi düşünülebilir. *CHRNA4* rs1044396 polimorfik A alelinin sıklığı beyaz ırkta %52,9; Asyalılarda %26,8; Afrikalılarda %6,1 olarak saptanmıştır (302). Toplumumuzda *CHRNA4* rs1044396 polimorfik A alelinin sıklığı %50 olarak saptandı. Ayrıca, incelenen diğer polimorfizmlerden farklı olarak, *CHRNA4* rs1044396 polimorfizmi genotip sıklıklarının Hardy-Weidenberg eşitliğine uygun dağılım göstermediği saptandı.

Çalışmamızda *CHRNA4* rs1044396 homozigot polimorfik AA genotipi nikotin bağımlılık düzeyinde azalma ile ilişkili bulundu. Bu ilişkiden *CHRNA4* rs1044396 AA genotipinin nikotin bağımlılığına karşı koruyucu etkisinin olduğu sonucuna varılabilir. Sigara kullanma miktarının göstergelerinden birisi olan kotinin düzeyinin, homozigot yabancıl tip GG genotip taşıyıcılarında daha yüksek bulunmuş olması; AA genotipinin sigara bağımlılığına karşı koruyucu etkisinin olduğu yönünde elde etmiş olduğumuz sonucu destekler niteliktedir. Bu sonuç Çin’de yapılmış iki ayrı çalışmanın sonucu ile uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmalarda *CHRNA4* rs1044396-rs1044397 genetik polimorfizmlerinin yabancıl tip alellerini taşıyan kişilerde nikotin bağımlılık düzeyinin yükseldiği saptanmış ve bu kişilerin daha erken yaşlarda sigaraya başladığı sonucuna varılmıştır (155, 318). Başka bir çalışma ise beyaz ırkta *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizminin Fagerström Nikotin Bağımlılık Test skoru ile ilişkisi saptamıştır. Aynı çalışmada *CHRNA4* genetik polimorfizmlerinin etkilerinin etnik kökenler arası değişiklik gösterdiği sonucuna da varılmıştır (319). Ayrıca, önceki çalışmalarda *CHRNA4* rs1044396 polimorfik A alelinin depresyon, anksiyete bozukluğu, duygu-durum bozukluğuna karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (318, 320-322). *CHRNA4* genetik polimorfizmlerinin bağımlılık ve duygu-durum üzerinde gösterdiği etkiler,  $\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptörlerin beyin dopaminerjik sistemi üzerine etkileri ile açıklanabilir.  $\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptörlerin elektrofizyolojik cevaplarının incelendiği bir çalışmada *CHRNA4* rs1044396-rs1044397 haplotipleri arasında farklı cevaplar saptanmıştır (323). Yüksek afiniteye sahip nöronlarda daha düşük nikotin konsantrasyonlarında cevap ortaya çıkabilmektedir (324). Ayrıca *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizminin rs2273504, rs2273502, rs1044396, rs1044397, rs3827020,

rs2236196, rs2236196, rs3787138, rs10443196, rs1044394, rs6010918 genetik polimorfizmleri ile de bağlantısı bulunduğu düşünülmektedir (318, 325). Bu bağlantıların da nikotin bağımlılık düzeyine etkisi olabilir.

Bunlara ek olarak, sigara kullanan bazı kişiler dikkatlerini toplamak amacıyla sigara kullandıklarını belirtmektedirler (117). *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizminin dikkat üzerine etkisi gösterilmiştir (324). *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizmi dikkati etkileyerek sigara kullananlarda nikotin bağımlılık düzeyini değiştiriyor olabilir.

*CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizminin bupropion ve vareniklin tedavilerine etki ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (156, 158, 318). Bu çalışmalarda her iki ilacın  $\alpha 4\beta 2$  nikotinik reseptörlere etki etmesinden dolayı, *CHRNA4* rs1044396 genetik polimorfizminin tedavi üzerine etkisinin görüldüğü sonucuna varılmıştır. Ancak farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmamıştır (73). Çalışmamızda toplumumuzda *CHRNA4* genetik polimorfizmleri ile sigara bağımlılık tedavilerinin başarı oranları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda *CHRNA4* rs1044397 genetik polimorfizminin hem nikotin bağımlılık düzeyi ile hem de tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile ilişkisi saptanmamıştır.

İlaç tedavisiyle ilişkisini saptayabildiğimiz nikotinik reseptör varyasyonu *CHRNA3* rs578776'dir. *CHRNA3* geninin 3'-UTR bölgesinde bulunan bu polimorfizm, *CHRNA5* rs16969968 genetik polimorfizmi ile düşük kolerasyon göstermektedir (145). Bu kolerasyon *CHRNA5* mRNA ekspresyonunda artışa neden olma şeklindedir (326, 327).

*CHRNA3* rs578776 polimorfik T alelinin sıklığı beyaz ırkta %28,1, Afrikalılarda %60,4, Asyalılarda %80,1 olarak saptanmıştır (302). Çalışmamızda *CHRNA3* rs578776 polimorfik T alelinin sıklığı %37,3 olarak bulundu.

Beyaz ırkta yapılmış çalışmalarda *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılık düzeyini etkilediğine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir (14, 152, 154, 328). Çek Cumhuriyeti'de yapılan bir çalışmada *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılık düzeyi ve tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile

ilişkisi saptanmamıştır (153). Ancak aynı araştırmacı grubunun daha fazla gönüllü ile yaptığı ikinci bir çalışmada, *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılık düzeyini etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bir önceki çalışmaya benzer şekilde tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile ilişki saptanmamıştır (329). Beyaz ırkta yapılmış çalışmaların sonuçlarının aksine, Çin’de yapılmış bir çalışmada *CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin tedavisiz sigara bırakma oranları ile ilişkisi saptanmıştır. Bu çalışma yabancı tip C alelini risk faktörü olarak belirlemiştir (330). Afrikalılarda ise nikotin bağımlılık düzeyi ile bir ilişki saptanmamıştır (154). Çalışmamızda *CHRNA3* rs578776 polimorfik T aleli, bupropion ve NRT alan bireylerde sigara bırakma oranlarının azalması ile ilişkilendirilmiştir.

*CHRNA3* rs578776 genetik polimorfizminin nikotin bağımlılığı dışında alkol bağımlılığına ve psikiyatrik hastalıklara etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (331, 332). Bu genetik polimorfizmin etkilerinin beyindeki ödüllendirme mekanizması üzerinden olduğu düşünülmektedir (333). Bupropion+NRT tedavisinde saptadığımız etki de bunun ile ilgili olabilir. Bupropion da aynı mekanizmaya etki ederek etkilerini ortaya çıkartmaktadır. Ancak bu etki sadece bupropion tedavisi alan grupta gözlenmemiştir.

## **5.2. CYP2A6, CYP2B6 Genetik Polimorfizmleri, CYP2A6 Enzim Aktivitesi ile Nikotin Bağımlılığı, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları, Plazma Nikotin Metabolit Düzeyleri Arasındaki İlişki**

Beyaz ırkta *CYP2A6*\*1 alelinin sıklığı %81,9, \*9 alelinin sıklığı %3, \*4 alelinin sıklığı %0,5 olarak saptanmıştır (16). Çalışmamızda beyaz ırka yakın oranda \*1 alelinin sıklığı %89,4, \*9 alelinin sıklığı %7,7, \*4 alelinin sıklığı ise %2,9 olarak saptanmıştır.

*CYP2A6* enzim hızı, *CYP2A6* genotiplerine göre değişmektedir. \*1A/\*1A, \*1A/\*1B, \*1B/\*1B genotiplerinde enzim aktivitesi tam (hızlı metabolizör) kabul edilmektedir. \*1A/\*9, \*1B/\*9 genotiplerinde enzim aktivitesi %80 (orta hızlı metabolizör), \*1A/\*4, \*1B/\*4, \*4/\*4, \*4/\*9, \*9/\*9 genotiplerinde ise enzim aktivitesi %50 (yavaş metabolizör) olarak kabul edilmektedir (16).

CYP2A6 enzimi nikotini kotinine, kotinini de trans-3'-hidroksikotinine metabolize eder. CYP2A6 enzim hızının ölçümü için nikotin metabolit oranı (NMR) kullanılmaktadır. Kotininin 16 saat yarı ömrü olması (nikotinin yarı ömrü 2 saattir) ve trans-3'-hidroksikotinine dönüşümün kotininden olması bu yöntemi diğer ölçüm yöntemlerinden daha güvenilir kılmaktadır. Enzim hızının yavaşlaması ile kotinin düzeyinin yükselmesi, trans-3'-hidroksikotinin düzeyinin ve NMR'nin düşmesi beklenir. Bunun nedeni yavaş metabolizmada kotininden trans-3'-hidroksikotinine dönüşümün azalmasıdır. Önceki çalışmalarda CYP2A6 enzim hızı ile nikotin bağımlılık düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (73). Ayrıca nikotin replasman tedavisinde düşük enzim hızına sahip kişilerde daha yüksek sigara bırakma oranları saptanmıştır (256, 257). Buna bağlı olarak literatürde yüksek enzim hızına sahip kimselerde vareniklin tedavisinin tercih edilmesi tavsiye edilmektedir (258).

Çalışmamızda genotiplere göre hızlı, orta-hızlı ve yavaş metabolizör olmak üzere 3 gruba ayrılan sigara kullanıcılarında, gruplar arasında kotinin düzeyi ve NMR'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak gruplar arasında trans-3'-hidroksikotinin düzeyinde anlamlı fark saptanmadı.

CYP2A6 genetik polimorfizmleri ile nikotin bağımlılık düzeyi ve NRT dahil olmak üzere, tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile bir ilişki saptanmadı.

CYP2B6 enzimi nikotinin kotinine dönüşümünün %10'nundan sorumludur. Bu özelliğiyle nikotin metabolizmasına az katkısı bulunmaktadır. Buna ek olarak nikotin bağımlılık tedavisinde kullanılan bupropionun, aktif metaboliti hidroksibupropiona çevrilmesinde esas görev yapan enzimdir. Bu iki metabolizma görevi CYP2B6 enziminin nikotin bağımlılığında yeri olmasını sağlar (259).

CYP2B6 rs2279343 polimorfik A alelinin sıklığı beyaz ırkta %23,2, Afrikalılarda %35,4, Asyalılarda %24,2 olarak saptanmıştır (334). Toplumumuzda CYP2B6 rs2279343 polimorfik A alelinin sıklığı %32,9 olarak bulundu.

CYP2B6 rs2279343 genetik polimorfizmi polimorfik G alelinde, azalmış protein ekspresyonuna bağlı olarak enzim hızında azalma olduğu düşünülmektedir (260). Buna bağlı olarak nikotinin kotinine dönüşümünde azalma beklenir. Ancak CYP2B6 enziminin nikotin metabolizmasında az rol oynayışı, genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılığına etki etmeyeşine yol açabilir. Diğer taraftan



CYP2B6 enziminin karaciğere ek olarak beyinde de bulunması nikotin bağımlılığındaki etkisinin artmasına yol açabilir. Bunun kontrolü için yavaş enzim hızını taklit etmek amacıyla seçici olarak beyindeki CYP2B6 enzimleri inhibe edilmiş farelerde yapılmış bir çalışmada, beyin nikotin konsantrasyonlarında artış ve nikotinin etkilerinin arttığı saptanmıştır (335). Ancak insanda yapılmış çalışmalarda *CYP2B6* genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılık düzeyini etkilediği açıkça gösterilmiş değildir (73). Orta Avrupa kökenli bir çalışmada, rs2279343 dışındaki *CYP2B6* genetik polimorfizmlerinden bazılarının nikotin bağımlılık düzeyini etkilediği gösterilmişken, tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile ilişkisi saptanmamıştır (329).

Nikotinden farklı olarak bupropionu esas metabolize eden enzimin CYP2B6 olması, bu enzimin genetik polimorfizmlerinin bupropion tedavisi alan kişilerde sigara bırakma oranlarını etkilemesine yol açabilmektedir. Üç ayrı çalışmada *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizmi bupropion tedavisinde azalmış sigara bırakma oranları ile ilişkili bulunmuştur (261-263).

Çalışmamızda *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizminin hem nikotin bağımlılık düzeyi ile hem de bupropion ile yapılan tedaviler de dahil olmak üzere, tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak *CYP2B6* rs2279343 homozigot polimorfik GG genotipi, plazma kotinin düzeyinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda nikotin bağımlılık düzeyinin saptanması için kullanılan FNBT puanı ile aralarında bir ilişki saptanmamışken, içilen sigara miktarını gösteren kotinin düzeyi ile ilişki saptanmıştır. Bunun nedeni CYP2B6 enziminin nikotin metabolizmasına katkısının az olması olabilir. Bupropion ile yapılan tedavilerde etki görülmemesini açıklayabilmek için plazma hidroksibupropion/bupropion oranı bakılarak CYP2B6 enzim hızının ortaya konması gereklidir. Böylelikle *CYP2B6* rs2279343 genetik polimorfizminin enzim hızını ne kadar değiştirdiği ve bu değişimin bupropion tedavilerine etkisi ortaya konabilir. CYP2B6 enzim hızının ölçülememesi çalışmamızın kısıtlı yönlerinden birisidir.

### **5.3. MDR1 Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılığı, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları, Plazma Nikotin Metabolit Düzeyleri Arasındaki İlişki**

Nikotin ve kotininin beyinde yaygın dağılım göstermesi ve ağır nikotin bağımlılarında, orta-hafif nikotin bağımlılarına göre, nikotinin akciğerlerden daha

yavaş temizlenmesi nikotin veya metabolitlerinin vücutta dağılımında taşıyıcı bir proteinin rol aldığını düşündürmektedir (26, 291). Buna rağmen nikotin ve majör metaboliti kotininin emilim ve dağılımında rol alan taşıyıcı bir protein tanımlanabilmiş değildir (176). Ancak p-glikoprotein benzeri bir mekanizma aracılığıyla nikotinin taşındığına dair bulgular vardır (336). Aksine, *in vitro* bir çalışmada nikotin ve kotininin aktif bir şekilde p-glikoprotein tarafından taşınmadığı saptanmıştır (23).

P-glikoprotein ile nikotin arasındaki ilişkiyi araştırmış diğer *in vitro* çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada nikotinin p-glikoprotein ekspresyonunu arttırdığı saptanmışken (22), başka bir çalışmada nikotinin p-glikoprotein fonksiyonunda azalmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır (337). Farklı sonuçlara rağmen nikotin ile p-glikoprotein arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılabilir. *In vitro* çalışmaların sonuçlarına rağmen nikotin bağımlılığının anlaşılması açısından, kan-beyin bariyerinde yaygın bulunan p-glikoprotein nikotin bağımlılığındaki etkilerinin daha çok incelenmesi uygun olabilir. *MDR1* genetik polimorfizmlerinin nikotin bağımlılığındaki etkilerinin incelenmesi bu açıdan literatüre katkı sağlayabilir.

Toplumumuzda *MDR1* 1236C>T (rs1128503) polimorfik T alelinin sıklığını %48,5; *MDR1* 2677G>T/A (rs2032582) polimorfik T alelinin sıklığını %44,8, A alelinin sıklığını %2,3; *MDR1* 3435C>T (rs1045642) polimorfik T alelinin sıklığını %47,7 olarak saptadık. Saptadığımız olduğumuz sıklıklar Türkiye’de yapılmış önceki çalışmalarda bulunmuş sıklıklara benzerdir (272, 338).

Çalışmamızda esas olarak *MDR1* 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T TT-TT-TT haplotipi ile nikotin bağımlılık düzeyinin azalması arasında da ilişki saptandı. Ayrıca, *MDR1* 1236C>T polimorfik T aleli ve 2677G>T/A T+A alleleri ile nikotin bağımlılık düzeyinin azalması arasında ilişki saptandı. Bu sonuçlara ek olarak, *MDR1* 2677G>T/A homozigot polimorfik TT genotipi ile plazma kotinin düzeyinin daha yüksek olması arasında ilişki saptandı.

Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre p-glikoprotein nikotin veya metabolitlerinin bazılarının taşınmasında rolü bulunuyor olabilir. Bunun açık anlaşılabilmesi için *in vivo* p-glikoproteinler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Şu ana kadar yapılmış çalışmalarda *MDR1* genotiplerinin plazma ilaç konsantrasyonunu anlamlı olarak etkilemediği gösterilmiştir (21). Çalışmamızda saptanan, *MDR1* 2677G>T/A genetik polimorfizmi dışında, plazma trans-3'-hidroksikotinin, kotinin düzeylerinin *MDR1* genetik polimorfizmlerinden etkilenmemesi sonucu literatürle uyumludur. Ancak çalışmamızda ortaya çıkan *MDR1* 2677G>T/A genetik polimorfizmi TT genotipinde plazma kotinin düzeyinin yüksek olması, önceki çalışmaların sonuçlarından farklıdır.

Tedavi sonrası sigara bırakma oranları ile *MDR1* genetik polimorfizmleri arasında bir ilişki saptanmadı. Önceki çalışmalarda nikotin bağımlılık tedavilerinde kullanılan ilaçların ve metabolitlerinin p-glikoprotein substratı olduğu gösterilememiştir (24, 25). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç da bu çalışmaların sonuçlarını doğrular niteliktedir.

#### **5.4. nNOS Genetik Polimorfizmleri ile Nikotin Bağımlılığı, Tedavi Sonrası Sigara Bırakma Oranları, Plazma Nikotin Metabolit Düzeyleri Arasındaki İlişki**

NO beyinde nörotransmitter olarak görev yapar ve retrograd iletim, nöron plastisitesi gibi olaylarda etkisi vardır (292). Buna bağlı olarak NO'nun madde bağımlılığının oluşmasında etkisinin olduğu bilinmektedir (27). İki ayrı çalışmada nitretrjik sistem aktivitesinde azalma kokain sensitizyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla NO'nun kokainin bağımlılık yapıcı etkisini arttırdığı sonucuna varılmıştır (27, 28). Bu çalışmalara ek olarak, başka bir çalışmada NO aktivitesi kokainin arzulanması ile ilişkili bulunmuştur (339). Başka bir çalışmada ise akut metamfetamin yoksunluğunda NO aktivitesinde artış saptanmıştır. NO aktivite artışı nörotoksisite belirteci olarak kabul edilmiş ancak yoksunluk belirtileri ile ilişkisi ortaya konamamıştır (340). Benzer şekilde nikotin yoksunluğunda, beyin nitretrjik sistem aktivitesinde artış olduğunu saptanmıştır. Bu saptamayı yapmış araştırmacılar nikotin bağımlılığının tedavisinde nitretrjik sistemin de dikkate alınması gerektiği yorumunu yapmışlardır (341).

NO sinir dokusunda nNOS enzimi tarafından sentezlenir. nNOS enziminin sentezinden 12. kromozomda bulunan *nNOS* geni sorumludur. *nNOS* genetik polimorfizmleri beyindeki nitretrjik sistemi etkilemektedir (292). Parkinson Hastalığı ile ilgili bir araştırmada *nNOS* ekzon 18 ve ekzon 29 polimorfizmlerinin Parkinson

hastalarında sigara kullanım düzeyi ile ilişkisi saptanmıştır (29). Bu çalışma dışında literatürde *nNOS* genetik polimorfizmleri ile nikotin bağımlılığı veya tedavisi arasındaki ilişkiyi araştırmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Toplumumuzda *nNOS* ekzon 18 ve 29 polimorfizmlerinin polimorfik alellerinin sıklıkları sırasıyla %31,9, %30,2 olarak saptandı.

Çalışmamızda *nNOS* genetik polimorfizmleri ile nikotin bağımlılık düzeyi arasında ilişki saptanamamışken, bupropion tedavisi alan kişilerde *nNOS* ekzon 29 polimorfik TT genotipi azalmış sigara bırakma oranları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca *nNOS* ekzon 29 homozigot yabani tip CC genotipi azalmış kotinin düzeyi ve artmış NMR ile ilişkili bulunmuştur.

Bupropion tedavisi alan kişilerde elde edilen anlamlı sonuç, nikotin yoksunluğunda nitrejik sistem aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülen bulguların şiddetinin bupropion tarafından azaltılması ile ilişkili olabilir. Nikotin yoksunluk belirtilerinin dopaminin sinaptik aralıktan geri çekilmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (4). Bahsedilen çalışmalarda da nitrejik sistem aktivite artışının bağımlılık yapan maddelerin yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkışındaki etkisi gösterilmiştir. Bupropionun sigara bıraktırıcı etkisinin, açıkça anlaşılammış olmakla birlikte, beyindeki dopaminerjik sisteme etkileri aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (176). *nNOS* ekzon 29 polimorfik TT genotipi NO aktivitesinde değişiklik yaparak, bupropionun sigara bıraktırıcı etkisinde değişime yol açıyor olabilir. Bunun açık anlaşılabilmesi için, *nNOS* ekzon 29 genetik polimorfizminin beyin NO aktivitesi üzerinde etkisinin ortaya konulması gereklidir. Literatürde bu yönde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatürde, incelemiş olduğumuz genetik polimorfizmler dışında araştırılmış genetik polimorfizmler mevcuttur. Dopamin aktivesinin azalmasına yol açan genetik polimorfizmlerin sigaranın bırakılmasını zorlaştırdığı düşünülmektedir (342). D4 reseptörünün sentezinden sorumlu *DRD4* genindeki ekzon-III VNTR polimorfizminin uzun olması durumunda, bupropion tedavisinin daha etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (343, 344). *DRD2* Taq1A2 polimorfizminin ise bupropion tedavisinde, 6 ay sonunda sigara bırakma oranları ile ilişkisi saptanmıştır (345). Dopaminerjik sistemi etkileyen polimorfizmler dışında serotonerjik sistemi etkileyen polimorfizmler de

incelenmiştir. *SLC6A4* geni STin2 polimorfizmi sigara kullanım süresi ve sigaranın bırakılmasının zorlaşması ile ilişkili bulunmuştur (346).

*CHRNA5* rs1051730, *CYP2A6*\*2/\*12, *CYP2B6*\*9 (rs3745274), *CHRNA2* rs2072660-rs2072661 genetik polimorfizmlerini inceleyemedik. Bu genetik polimorfizmlerin araştırılması, toplumumuzda nikotin bağımlılığının daha çok anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca çalışmaya katılan sigara kullanıcılarını 12 hafta takip edebildik. Sigara bırakma tedavilerinin uzun dönemdeki etkinliğinin daha iyi ortaya konabilmesi için 6 ay takip yapılması planlanabilir.

Sonuç olarak; *CHRNA5* rs16969968 polimorfik A alelinin, *CHRNA4* rs1044396 polimorfik AA genotipinin, *MDR1* rs1128503 polimorfik T alelinin, *MDR1* rs2032582 polimorfik T+A alellerinin, *MDR1* rs1128503-rs2032582-rs1045642 polimorfik TT-TT-TT haplotipinin nikotin bağımlılık düzeyinde azalma ile ilişkisi saptanmıştır. *CHRNA4* rs1044396 GG genotipi plazma kotinin düzeyinde artma, *nNOS* ekzon 29 CC genotipi plazma kotinin düzeyinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca *nNOS* ekzon 29 CC genotipi NMR'de artma ile ilişkili bulunmuştur. Bunlara ek olarak, *CHRNA3* rs578776 polimorfik T alelinin, bupropion+NRT'de sigara bırakma oranlarında azalma; *nNOS* ekzon 29 polimorfik TT genotipinin, bupropion tedavisinde sigara bırakma oranlarında artma ile ilişkisi gösterilmiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. *CHRNA4* rs1044396, *CHRNA5* rs1699968 polimorfizmleri ve *MDR1* haplotipleri ile nikotin bağımlılık düzeyi arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışma *MDR1* genetik polimorfizmleri ile nikotin bağımlılık düzeyi arasında ilişki saptamış ilk çalışmadır. Bu sonuca göre, nikotin bağımlılık düzeyinin değerlendirilmesinde *CHRNA4* rs1044396, *CHRNA5* rs1699968 polimorfizmleri ve *MDR1* haplotipleri biyobelirteç olarak kabul edilebilir.
2. *CHRNA3* rs578776 polimorfizmi ile bupropion+NRT tedavisinde sigara bırakma oranları arasında ve *nNOS* ekzon 29 polimorfizmi ile bupropion tedavisinde sigara bırakma oranları arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamız literatürde bu sonuçları saptayan ilk çalışmadır. *CHRNA3* rs578776 polimorfizmi C aleli taşıyıcılarında bupropion+NRT yerine vareniklin tedavisinin ve *nNOS* ekzon 29 polimorfizmi CC ve CT genotipleri taşıyıcılarında bupropion dışındaki tedavilerin tercih edilmesi daha uygun olabilir.
3. Toplumumuzda daha önce bilinmeyen *CHRNA3* rs578776, *CHRNA4* rs1044396- rs1044397, *CHRNA5* rs16969968, *CYP2A6* \*1A/\*1B/\*4/\*9, *CYP2B6* rs2279343, *nNOS* ekzon 18-29 genetik polimorfizmlerinin sıklıkları ortaya konmuştur.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, ileride yapılacak çalışmalarla birlikte nikotin bağımlılık tedavilerinin toplumumuz için daha uygun hale getirilerek sigara bırakma tedavilerinin daha etkili hale getirilmesine katkı sağlayabilir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, p-glikoprotein ve nNOS'un nikotin bağımlılığındaki rollerini açık olarak ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. WHO Report on Global Tobacco Epidemic. World Health Organisation; 2017.
2. Turkish Health Survey. Turkish Statistical Institution; 2016.
3. 2014 Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. US Department of Health and Human Services; 2014.
4. Miwa JM, Freedman R, Lester HA. Neural systems governed by nicotinic acetylcholine receptors: emerging hypotheses. *Neuron*. 2011;70(1):20-33.
5. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000146.
6. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD009329.
7. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71.
8. Benli AR, Erturhan S, Oruc MA, Kalpakci P, Sunay D, Demirel Y. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. *Tob Induc Dis*. 2017;15:10.
9. Keskin K, Sezai Yildiz S, Cetinkal G, Cetin S, Sigirci S, Kilci H, et al. Persistent smoking rate after coronary revascularization and factors related to smoking cessation in Turkey. *J Public Health (Oxf)*. 2017:1-7.
10. Strong DR, Pearson J, Ehlke S, Kirchner T, Abrams D, Taylor K, et al. Indicators of dependence for different types of tobacco product users: Descriptive findings from Wave 1 (2013-2014) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. *Drug Alcohol Depend*. 2017;178:257-66.
11. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):178-95.
12. Pergadia ML, Heath AC, Martin NG, Madden PA. Genetic analyses of DSM-IV nicotine withdrawal in adult twins. *Psychol Med*. 2006;36(7):963-72.
13. Neil S. Millar CG, Michael. J. Marks, Susan Wonnacott. Nicotinic acetylcholine receptors 2018 [Available from: <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=76>. Erişim Tarihi: 05.09.2018
14. Tyndale RF, Zhu AZ, George TP, Cinciripini P, Hawk LW, Jr., Schnoll RA, et al. Lack of Associations of CHRNA5-A3-B4 Genetic Variants with Smoking Cessation Treatment Outcomes in Caucasian Smokers despite Associations with Baseline Smoking. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128109.
15. Hukkanen J, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):79-115.

16. Benowitz NL, Swan GE, Jacob P, 3rd, Lessov-Schlaggar CN, Tyndale RF. CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(5):457-67.
17. Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):145-58.
18. Perez-Stable EJ, Herrera B, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA.* 1998;280(2):152-6.
19. Benowitz NL, Perez-Stable EJ, Herrera B, Jacob P, 3rd. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(2):108-15.
20. Thorn CF, Lamba JK, Lamba V, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP2B6. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(8):520-3.
21. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(10):1337-54.
22. Pal D, Kwatra D, Minocha M, Paturi DK, Budda B, Mitra AK. Efflux transporters- and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. *Life Sci.* 2011;88(21-22):959-71.
23. Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Devane CL. P-glycoprotein does not actively transport nicotine and cotinine. *Addict Biol.* 2005;10(2):127-9.
24. Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, 3rd, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol.* 2010;160(2):334-45.
25. Wang JS, Zhu HJ, Gibson BB, Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL. Sertraline and its metabolite desmethylsertraline, but not bupropion or its three major metabolites, have high affinity for P-glycoprotein. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(2):231-4.
26. Rose JE, Mukhin AG, Lokitz SJ, Turkington TG, Herskovic J, Behm FM, et al. Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PET and cigarettes containing 11C-nicotine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(11):5190-5.
27. Gabach LA, Carlini VP, Monti MC, Maglio LE, De Barioglio SR, Perez MF. Involvement of nNOS/NO/sGC/cGMP signaling pathway in cocaine sensitization and in the associated hippocampal alterations: does phosphodiesterase 5 inhibition help to drug vulnerability? *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229(1):41-50.
28. Nasif FJ, Hu XT, Ramirez OA, Perez MF. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase prevents alterations in medial prefrontal cortex excitability induced by repeated cocaine administration. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;218(2):323-30.



29. Levecque C, Elbaz A, Clavel J, Richard F, Vidal JS, Amouyel P, et al. Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a community-based case-control study. *Hum Mol Genet.* 2003;12(1):79-86.
30. Saha SP, Bhalla DK, Whayne TF, Jr., Gairola C. Cigarette smoke and adverse health effects: An overview of research trends and future needs. *Int J Angiol.* 2007;16(3):77-83.
31. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14.
32. Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. *Drugs Today (Barc).* 2005;41(1):65-74.
33. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health.* 2010;10:731.
34. Peiffer G, Underner M, Perriot J. [The respiratory effects of smoking]. *Rev Pneumol Clin.* 2018;74(3):133-44.
35. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ.* 2001;65(4):313-21.
36. Reibel J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract.* 2003;12 Suppl 1:22-32.
37. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):76-95.
38. Association AL. What's In a Cigarette? 2015 [Available from: <http://www.lung.org/stop-smoking/smoking-facts/whats-in-a-cigarette.html?referrer=https://www.google.com.tr/>. Erişim Tarihi: 12.09.2018
39. Talikka M, Sierro N, Ivanov NV, Chaudhary N, Peck MJ, Hoeng J, et al. Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases. *Crit Rev Toxicol.* 2012;42(10):877-89.
40. Alexandrov K, Rojas M, Satarug S. The critical DNA damage by benzo(a)pyrene in lung tissues of smokers and approaches to preventing its formation. *Toxicol Lett.* 2010;198(1):63-8.
41. Feng Z, Hu W, Hu Y, Tang MS. Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(42):15404-9.
42. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med.* 2002;252(3):206-24.
43. Prevention CfDca. Health Effects of Cigarette Smoking 2018 [Available from: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/health\\_effects/effects\\_cig\\_smoking/](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/). Erişim Tarihi: 25.09.2018
44. Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) GBoDCN. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016). 2016.

45. Smoking [Internet]. 2018. Available from: <https://ourworldindata.org/smoking>. Erişim Tarihi: 02.10.2018
46. Shaw M, Mitchell R, Dorling D. Time for a smoke? One cigarette reduces your life by 11 minutes. *BMJ*. 2000;320(7226):53.
47. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
48. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*. 2007;369(9566):1047-53.
49. Leistikow BN, Martin DC, Milano CE. Fire injuries, disasters, and costs from cigarettes and cigarette lights: a global overview. *Prev Med*. 2000;31(2 Pt 1):91-9.
50. Organisation WH. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. 2015.
51. Organisation WH. Prevalence of tobacco smoking. 2015.
52. U.S. Department of Health and Human Services C, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga. 2004.
53. Cancer OTFotPPo. Recommendations for the Primary Prevention of Cancer. Toronto, Canada: Queen's Printer for Ontario. 1995.
54. Services USDoHaH. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Rockville, Md. 1990(DHHS Publ No. (CDC) 90-8416).
55. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9.
56. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(8):675-90.
57. Koh HK. The end of the "tobacco and cancer" century. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(8):660-1.
58. Lemmens V, Oenema A, Knut IK, Brug J. Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(6):535-44.
59. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD000165.
60. Thomas R, Perera R. School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD001293.
61. Peterson AV, Jr., Kealey KA, Mann SL, Marek PM, Sarason IG. Hutchinson Smoking Prevention Project: long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention--results on smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(24):1979-91.
62. Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT): summary of design and intervention. COMMIT Research Group. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(22):1620-8.

63. Ellerbeck EF, Mahnken JD, Cupertino AP, Cox LS, Greiner KA, Mussulman LM, et al. Effect of varying levels of disease management on smoking cessation: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(7):437-46.
64. Fiore MC, Baker TB. *Treating Tobacco Use and Dependence* 2008 [cited 2018].
65. ENSP Guidelines for Treating Tobacco Dependence. ENSP; 2016.
66. Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD) 2002.
67. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto EP, Heitjan DF, Shields AE, Asch DA, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(3):144-51.
68. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999;13(2):238-46.
69. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1196-203.
70. Grabus SD, Carroll FI, Damaj MI. Bupropion and its main metabolite reverse nicotine chronic tolerance in the mouse. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(11):1356-61.
71. Mansvelder HD, Fagen ZM, Chang B, Mitchum R, McGehee DS. Bupropion inhibits the cellular effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1283-91.
72. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1):CD000031.
73. Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetic Optimization of Smoking Cessation Treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(1):55-66.
74. Faucette SR, Hawke RL, Shord SS, Lecluyse EL, Lindley CM. Evaluation of the contribution of cytochrome P450 3A4 to human liver microsomal bupropion hydroxylation. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(8):1123-9.
75. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005;48(10):3474-7.
76. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):64-71.
77. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):47-55.

78. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, Obach BJ, O'Connell TN, Zandi KS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(1):121-30.
79. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):413-35.
80. Bergen AW, Javitz HS, Krasnow R, Michel M, Nishita D, Conti DV, et al. Organic cation transporter variation and response to smoking cessation therapies. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(12):1638-46.
81. Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:699-729.
82. Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 2009;89(1):73-120.
83. Lebbe EK, Peigneur S, Wijesekara I, Tytgat J. Conotoxins targeting nicotinic acetylcholine receptors: an overview. *Mar Drugs.* 2014;12(5):2970-3004.
84. Howe WM, Ji J, Parikh V, Williams S, Mocaer E, Trocme-Thibierge C, et al. Enhancement of attentional performance by selective stimulation of alpha4beta2(\*) nAChRs: underlying cholinergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(6):1391-401.
85. Tang J, Dani JA. Dopamine enables in vivo synaptic plasticity associated with the addictive drug nicotine. *Neuron.* 2009;63(5):673-82.
86. Heath CJ, Picciotto MR. Nicotine-induced plasticity during development: modulation of the cholinergic system and long-term consequences for circuits involved in attention and sensory processing. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:254-62.
87. Picciotto MR, Addy NA, Mineur YS, Brunzell DH. It is not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol.* 2008;84(4):329-42.
88. Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1182-91.
89. Couey JJ, Meredith RM, Spijker S, Poorthuis RB, Smit AB, Brussaard AB, et al. Distributed network actions by nicotine increase the threshold for spike-timing-dependent plasticity in prefrontal cortex. *Neuron.* 2007;54(1):73-87.
90. Gould TJ. Nicotine and hippocampus-dependent learning: implications for addiction. *Mol Neurobiol.* 2006;34(2):93-107.
91. Hopper S UM, Scarr E, Dean B. Allosteric modulation of cholinergic system: Potential approach to treating cognitive deficits of schizophrenia. *World J Pharmacol.* 2016;5(1):32-43.
92. Zhang T, Zhang L, Liang Y, Siapas AG, Zhou FM, Dani JA. Dopamine signaling differences in the nucleus accumbens and dorsal striatum exploited by nicotine. *J Neurosci.* 2009;29(13):4035-43.

93. Exley R, Cragg SJ. Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br J Pharmacol.* 2008;153 Suppl 1:S283-97.
94. Gotti C, Moretti M, Gaimarri A, Zanardi A, Clementi F, Zoli M. Heterogeneity and complexity of native brain nicotinic receptors. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1102-11.
95. Dani JA, Ji D, Zhou FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron.* 2001;31(3):349-52.
96. Mansvelder HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron.* 2000;27(2):349-57.
97. Drenan RM, Grady SR, Whiteaker P, McClure-Begley T, McKinney S, Miwa JM, et al. In vivo activation of midbrain dopamine neurons via sensitized, high-affinity alpha 6 nicotinic acetylcholine receptors. *Neuron.* 2008;60(1):123-36.
98. Fonck C, Cohen BN, Nashmi R, Whiteaker P, Wagenaar DA, Rodrigues-Pinguet N, et al. Novel seizure phenotype and sleep disruptions in knock-in mice with hypersensitive alpha 4\* nicotinic receptors. *J Neurosci.* 2005;25(49):11396-411.
99. Markou A. Review. Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1507):3159-68.
100. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-38.
101. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(8):561-72.
102. DiFranza JR. Thwarting science by protecting the received wisdom on tobacco addiction from the scientific method. *Harm Reduct J.* 2010;7:26.
103. DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD, Ockene JK, Savageau JA, St Cyr D, et al. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tob Control.* 2000;9(3):313-9.
104. Matta SG, Balfour DJ, Benowitz NL, Boyd RT, Buccafusco JJ, Caggiula AR, et al. Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;190(3):269-319.
105. Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature.* 1997;390(6658):401-4.
106. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;107(2-3):285-9.
107. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science.* 2007;315(5811):531-4.
108. Fowler CD, Lu Q, Johnson PM, Marks MJ, Kenny PJ. Habenular alpha5 nicotinic receptor subunit signalling controls nicotine intake. *Nature.* 2011;471(7340):597-601.
109. Brandt A. *The Cigarette Century*: New York: Basic Books; 2007.

110. Koob GF, Schulkin J. Addiction and stress: An allostatic view. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018.
111. Marcinkiewicz CA, Prado MM, Isaac SK, Marshall A, Rylkova D, Bruijnzeel AW. Corticotropin-releasing factor within the central nucleus of the amygdala and the nucleus accumbens shell mediates the negative affective state of nicotine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(7):1743-52.
112. Gallagher JP, Orozco-Cabal LF, Liu J, Shinnick-Gallagher P. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur J Pharmacol.* 2008;583(2-3):215-25.
113. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):220-7.
114. Pape HC. GABAergic neurons: gate masters of the amygdala, mastered by dopamine. *Neuron.* 2005;48(6):877-9.
115. Inglis FM, Moghaddam B. Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *J Neurochem.* 1999;72(3):1088-94.
116. Barreto GE, Yarkov A, Avila-Rodriguez M, Aliev G, Echeverria V. Nicotine-Derived Compounds as Therapeutic Tools Against Post-Traumatic Stress Disorder. *Curr Pharm Des.* 2015;21(25):3589-95.
117. Myers CS, Taylor RC, Moolchan ET, Heishman SJ. Dose-related enhancement of mood and cognition in smokers administered nicotine nasal spray. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(3):588-98.
118. Kenny PJ. Tobacco dependence, the insular cortex and the hypocretin connection. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;97(4):700-7.
119. Davis JA, Gould TJ. Hippocampal nAChRs mediate nicotine withdrawal-related learning deficits. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(8):551-61.
120. Xu J, Mendrek A, Cohen MS, Monterosso J, Rodriguez P, Simon SL, et al. Brain activity in cigarette smokers performing a working memory task: effect of smoking abstinence. *Biol Psychiatry.* 2005;58(2):143-50.
121. Penton RE, Quick MW, Lester RA. Short- and long-lasting consequences of in vivo nicotine treatment on hippocampal excitability. *J Neurosci.* 2011;31(7):2584-94.
122. Nashmi R, Xiao C, Deshpande P, McKinney S, Grady SR, Whiteaker P, et al. Chronic nicotine cell specifically upregulates functional alpha 4\* nicotinic receptors: basis for both tolerance in midbrain and enhanced long-term potentiation in perforant path. *J Neurosci.* 2007;27(31):8202-18.
123. Schwartz RD, Kellar KJ. Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain: regulation in vivo. *Science.* 1983;220(4593):214-6.
124. Marks MJ, Burch JB, Collins AC. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;226(3):817-25.
125. Pietila K, Lahde T, Attila M, Ahtee L, Nordberg A. Regulation of nicotinic receptors in the brain of mice withdrawn from chronic oral nicotine treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1998;357(2):176-82.

126. Marks MJ, Campbell SM, Romm E, Collins AC. Genotype influences the development of tolerance to nicotine in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259(1):392-402.
127. Doura MB, Gold AB, Keller AB, Perry DC. Adult and periadolescent rats differ in expression of nicotinic cholinergic receptor subtypes and in the response of these subtypes to chronic nicotine exposure. *Brain Res.* 2008;1215:40-52.
128. Nguyen HN, Rasmussen BA, Perry DC. Subtype-selective up-regulation by chronic nicotine of high-affinity nicotinic receptors in rat brain demonstrated by receptor autoradiography. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(3):1090-7.
129. Marks MJ, Pauly JR, Gross SD, Deneris ES, Hermans-Borgmeyer I, Heinemann SF, et al. Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci.* 1992;12(7):2765-84.
130. Pauly JR, Marks MJ, Gross SD, Collins AC. An autoradiographic analysis of cholinergic receptors in mouse brain after chronic nicotine treatment. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;258(3):1127-36.
131. Xiao C, Nashmi R, McKinney S, Cai H, McIntosh JM, Lester HA. Chronic nicotine selectively enhances alpha4beta2\* nicotinic acetylcholine receptors in the nigrostriatal dopamine pathway. *J Neurosci.* 2009;29(40):12428-39.
132. Salminen O, Murphy KL, McIntosh JM, Drago J, Marks MJ, Collins AC, et al. Subunit composition and pharmacology of two classes of striatal presynaptic nicotinic acetylcholine receptors mediating dopamine release in mice. *Mol Pharmacol.* 2004;65(6):1526-35.
133. McClure-Begley TD, King NM, Collins AC, Stitzel JA, Wehner JM, Butt CM. Acetylcholine-stimulated [3H]GABA release from mouse brain synaptosomes is modulated by alpha4beta2 and alpha4alpha5beta2 nicotinic receptor subtypes. *Mol Pharmacol.* 2009;75(4):918-26.
134. Zhang H, Kranzler HR, Poling J, Gelernter J. Variation in the nicotinic acetylcholine receptor gene cluster CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 and its interaction with recent tobacco use influence cognitive flexibility. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(11):2211-24.
135. Saccone NL, Schwantes-An TH, Wang JC, Gruzza RA, Breslau N, Hatsukami D, et al. Multiple cholinergic nicotinic receptor genes affect nicotine dependence risk in African and European Americans. *Genes Brain Behav.* 2010;9(7):741-50.
136. Improgo MR, Scofield MD, Tapper AR, Gardner PD. The nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster: dual role in nicotine addiction and lung cancer. *Prog Neurobiol.* 2010;92(2):212-26.
137. Hansen HM, Xiao Y, Rice T, Bracci PM, Wrensch MR, Sison JD, et al. Fine mapping of chromosome 15q25.1 lung cancer susceptibility in African-Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(18):3652-61.
138. Erlich PM, Hoffman SN, Rukstalis M, Han JJ, Chu X, Linda Kao WH, et al. Nicotinic acetylcholine receptor genes on chromosome 15q25.1 are associated with nicotine and opioid dependence severity. *Hum Genet.* 2010;128(5):491-9.

139. Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Lyons MJ, Tsuang M, True WR, et al. Latent class typology of nicotine withdrawal: genetic contributions and association with failed smoking cessation and psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2005;35(3):409-19.
140. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, Chase GA, Konvicka K, Madden PA, et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet*. 2007;16(1):36-49.
141. Keskitalo K, Broms U, Heliovaara M, Ripatti S, Surakka I, Perola M, et al. Association of serum cotinine level with a cluster of three nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA3/CHRNA5/CHRNA4) on chromosome 15. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):4007-12.
142. Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, Hinrichs AL, Gruzza RA, Xuei X, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry*. 2008;165(9):1163-71.
143. Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, Song K, Francks C, Chilcoat H, et al. Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry*. 2008;13(4):368-73.
144. Tobacco, Genetics C. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet*. 2010;42(5):441-7.
145. Wen L, Jiang K, Yuan W, Cui W, Li MD. Contribution of Variants in CHRNA5/A3/B4 Gene Cluster on Chromosome 15 to Tobacco Smoking: From Genetic Association to Mechanism. *Mol Neurobiol*. 2016;53(1):472-84.
146. Chen LS, Hung RJ, Baker T, Horton A, Culverhouse R, Saccone N, et al. CHRNA5 risk variant predicts delayed smoking cessation and earlier lung cancer diagnosis--a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5).
147. Chen LS, Baker TB, Piper ME, Breslau N, Cannon DS, Doheny KF, et al. Interplay of genetic risk factors (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) and cessation treatments in smoking cessation success. *Am J Psychiatry*. 2012;169(7):735-42.
148. Munafò MR, Timofeeva MN, Morris RW, Prieto-Merino D, Sattar N, Brennan P, et al. Association between genetic variants on chromosome 15q25 locus and objective measures of tobacco exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(10):740-8.
149. Bergen AW, Javitz HS, Krasnow R, Nishita D, Michel M, Conti DV, et al. Nicotinic acetylcholine receptor variation and response to smoking cessation therapies. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(2):94-103.
150. Chen LS, Baker TB, Jorenby D, Piper M, Saccone N, Johnson E, et al. Genetic variation (CHRNA5), medication (combination nicotine replacement therapy vs. varenicline), and smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:278-82.
151. Zhu AZ, Zhou Q, Cox LS, David SP, Ahluwalia JS, Benowitz NL, et al. Association of CHRNA5-A3-B4 SNP rs2036527 with smoking cessation therapy response in African-American smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(2):256-65.
152. Saccone NL, Saccone SF, Hinrichs AL, Stitzel JA, Duan W, Pergadia ML, et al. Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of



the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(4):453-66.

153. Hubacek JA, Lanska V, Adamkova V. Lack of an association between SNPs within the cholinergic receptor genes and smoking behavior in a Czech post-MONICA study. *Genet Mol Biol.* 2014;37(4):625-30.

154. Saccone NL, Wang JC, Breslau N, Johnson EO, Hatsukami D, Saccone SF, et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res.* 2009;69(17):6848-56.

155. Chu CJ, Yang YC, Wei JX, Zhang L. Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha-4 polymorphisms with smoking behaviors in Chinese male smokers. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(11):1634-8.

156. Rocha Santos J, Tomaz PR, Issa JS, Abe TO, Krieger JE, Pereira AC, et al. CHRNA4 rs1044396 is associated with smoking cessation in varenicline therapy. *Front Genet.* 2015;6:46.

157. Conti DV, Lee W, Li D, Liu J, Van Den Berg D, Thomas PD, et al. Nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit gene implicated in a systems-based candidate gene study of smoking cessation. *Hum Mol Genet.* 2008;17(18):2834-48.

158. King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV, et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(3):641-50.

159. Gori GB, Benowitz NL, Lynch CJ. Mouth versus deep airways absorption of nicotine in cigarette smokers. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;25(6):1181-4.

160. Benowitz NL. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. *NIDA Res Monogr.* 1990;99:12-29.

161. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol.* 1993;61(5):743-50.

162. Smoking and Tobacco Control Monographs USDoHaH, Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. 2001.

163. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P, 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(1):23-8.

164. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;41(4):467-73.

165. West R, Hajek P, Foulds J, Nilsson F, May S, Meadows A. A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;149(3):198-202.

166. Fant RV, Henningfield JE, Shiffman S, Strahs KR, Reitberg DP. A pharmacokinetic crossover study to compare the absorption characteristics of three transdermal nicotine patches. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;67(3):479-82.

167. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;221(2):368-72.
168. Lunell E, Molander L, Ekberg K, Wahren J. Site of nicotine absorption from a vapour inhaler--comparison with cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;55(10):737-41.
169. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. *Drug Alcohol Depend.* 1999;56(2):99-107.
170. Gourlay SG, Benowitz NL. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(4):453-63.
171. Perry DC, Davila-Garcia MI, Stockmeier CA, Kellar KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(3):1545-52.
172. Breese CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, et al. Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282(1):7-13.
173. Lindell G, Lunell E, Graffner H. Transdermally administered nicotine accumulates in gastric juice. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51(3-4):315-8.
174. Dahlstrom A, Lundell B, Curvall M, Thapper L. Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(2):142-7.
175. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf.* 2001;24(4):277-322.
176. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P, 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009(192):29-60.
177. Shigenaga MK, Trevor AJ, Castagnoli N, Jr. Metabolism-dependent covalent binding of (S)-[5-3H]nicotine to liver and lung microsomal macromolecules. *Drug Metab Dispos.* 1988;16(3):397-402.
178. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7.
179. Tanner JA, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 Activity and Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2017;7(4).
180. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Fong I, Gupta S. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;268(1):296-303.
181. Neurath GB, Dunger M, Orth D, Pein FG. Trans-3'-hydroxycotinine as a main metabolite in urine of smokers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1987;59(2):199-201.

182. GB. N. Aspects of the oxidative metabolism of nicotine. *Clin Investig.* 1994;72(3):190-5.
183. Park SB, Jacob P, 3rd, Benowitz NL, Cashman JR. Stereoselective metabolism of (S)-(-)-nicotine in humans: formation of trans-(S)-(-)-nicotine N-1'-oxide. *Chem Res Toxicol.* 1993;6(6):880-8.
184. Cashman JR, Park SB, Yang ZC, Wrighton SA, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine N'-oxide. *Chem Res Toxicol.* 1992;5(5):639-46.
185. Kaivosaari S, Toivonen P, Hesse LM, Koskinen M, Court MH, Finel M. Nicotine glucuronidation and the human UDP-glucuronosyltransferase UGT2B10. *Mol Pharmacol.* 2007;72(3):761-8.
186. Kuehl GE, Murphy SE. N-glucuronidation of nicotine and cotinine by human liver microsomes and heterologously expressed UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(11):1361-8.
187. Nakajima M, Tanaka E, Kwon JT, Yokoi T. Characterization of nicotine and cotinine N-glucuronidations in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(12):1484-90.
188. Izukawa T, Nakajima M, Fujiwara R, Yamanaka H, Fukami T, Takamiya M, et al. Quantitative analysis of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A and UGT2B expression levels in human livers. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(8):1759-68.
189. Byrd GD, Chang KM, Greene JM, deBethizy JD. Evidence for urinary excretion of glucuronide conjugates of nicotine, cotinine, and trans-3'-hydroxycotinine in smokers. *Drug Metab Dispos.* 1992;20(2):192-7.
190. Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(5):483-93.
191. Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Trans-3'-hydroxycotinine: disposition kinetics, effects and plasma levels during cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(1):53-9.
192. Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(6):653-9.
193. Zevin S, Jacob P, 3rd, Benowitz N. Cotinine effects on nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(6):649-54.
194. Takami K, Saito H, Okuda M, Takano M, Inui KI. Distinct characteristics of transcellular transport between nicotine and tetraethylammonium in LLC-PK1 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;286(2):676-80.
195. Zevin S, Schaner ME, Giacomini KM. Nicotine transport in a human choriocarcinoma cell line (JAR). *J Pharm Sci.* 1998;87(6):702-6.
196. Urakami Y, Okuda M, Masuda S, Saito H, Inui KI. Functional characteristics and membrane localization of rat multispecific organic cation transporters, OCT1 and OCT2, mediating tubular secretion of cationic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(2):800-5.

197. Molander L, Lunell E, Andersson SB, Kuylenstierna F. Dose released and absolute bioavailability of nicotine from a nicotine vapor inhaler. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59(4):394-400.
198. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE. Genetic influences in the variation in renal clearance of nicotine and cotinine. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):243-7.
199. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(6):466-70.
200. Murai K, Yamazaki H, Nakagawa K, Kawai R, Kamataki T. Deactivation of anti-cancer drug letrozole to a carbinol metabolite by polymorphic cytochrome P450 2A6 in human liver microsomes. *Xenobiotica.* 2009;39(11):795-802.
201. di Iulio J, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(4):300-9.
202. Wong HL, Murphy SE, Hecht SS. Cytochrome P450 2A-catalyzed metabolic activation of structurally similar carcinogenic nitrosamines: N'-nitrosornicotine enantiomers, N-nitrosopiperidine, and N-nitrosopyrrolidine. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(1):61-9.
203. Kushida H, Fujita K, Suzuki A, Yamada M, Endo T, Nohmi T, et al. Metabolic activation of N-alkylnitrosamines in genetically engineered *Salmonella typhimurium* expressing CYP2E1 or CYP2A6 together with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Carcinogenesis.* 2000;21(6):1227-32.
204. Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, Nagayama S, Kobayashi K, Tyson CA, et al. Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes in vitro. *Clin Cancer Res.* 2000;6(11):4409-15.
205. 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.
206. Loukola A, Buchwald J, Gupta R, Palviainen T, Hallfors J, Tikkanen E, et al. A Genome-Wide Association Study of a Biomarker of Nicotine Metabolism. *PLoS Genet.* 2015;11(9):e1005498.
207. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(3):399-401.
208. Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, et al. Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;277(2):1010-5.
209. Dempsey D, Tutka P, Jacob P, 3rd, Allen F, Schoedel K, Tyndale RF, et al. Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):64-72.
210. Lea RA, Dickson S, Benowitz NL. Within-subject variation of the salivary 3HC/COT ratio in regular daily smokers: prospects for estimating CYP2A6 enzyme

activity in large-scale surveys of nicotine metabolic rate. *J Anal Toxicol.* 2006;30(6):386-9.

211. St Helen G, Novalen M, Heitjan DF, Dempsey D, Jacob P, 3rd, Aziziyeh A, et al. Reproducibility of the nicotine metabolite ratio in cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(7):1105-14.

212. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Bergen AW, He Y, Tyndale RF, Benowitz NL. Genetic and environmental influences on the ratio of 3'hydroxycotinine to cotinine in plasma and urine. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(5):388-98.

213. Fukami T, Nakajima M, Yamanaka H, Fukushima Y, McLeod HL, Yokoi T. A novel duplication type of CYP2A6 gene in African-American population. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(4):515-20.

214. Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, et al. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol.* 2000;58(4):747-55.

215. Mwenifumbo JC, Lessov-Schlaggar CN, Zhou Q, Krasnow RE, Swan GE, Benowitz NL, et al. Identification of novel CYP2A6\*1B variants: the CYP2A6\*1B allele is associated with faster in vivo nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(1):115-21.

216. Al Koudsi N, Hoffmann EB, Assadzadeh A, Tyndale RF. Hepatic CYP2A6 levels and nicotine metabolism: impact of genetic, physiological, environmental, and epigenetic factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(3):239-51.

73. Pitarque M, von Richter O, Oke B, Berkkan H, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M. Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene: impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(2):455-60.

218. Ho MK, Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, et al. Association of nicotine metabolite ratio and CYP2A6 genotype with smoking cessation treatment in African-American light smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):635-43.

219. Ho MK, Mwenifumbo JC, Zhao B, Gillam EM, Tyndale RF. A novel CYP2A6 allele, CYP2A6\*23, impairs enzyme function in vitro and in vivo and decreases smoking in a population of Black-African descent. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(1):67-75.

220. Nakajima M, Fukami T, Yamanaka H, Higashi E, Sakai H, Yoshida R, et al. Comprehensive evaluation of variability in nicotine metabolism and CYP2A6 polymorphic alleles in four ethnic populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(3):282-97.

221. Mwenifumbo JC, Myers MG, Wall TL, Lin SK, Sellers EM, Tyndale RF. Ethnic variation in CYP2A6\*7, CYP2A6\*8 and CYP2A6\*10 as assessed with a novel haplotyping method. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(3):189-92.

222. Park SL, Tiirikainen MI, Patel YM, Wilkens LR, Stram DO, Le Marchand L, et al. Genetic determinants of CYP2A6 activity across racial/ethnic groups with

different risks of lung cancer and effect on their smoking intensity. *Carcinogenesis*. 2016;37(3):269-79.

223. Schoedel KA, Hoffmann EB, Rao Y, Sellers EM, Tyndale RF. Ethnic variation in CYP2A6 and association of genetically slow nicotine metabolism and smoking in adult Caucasians. *Pharmacogenetics*. 2004;14(9):615-26.

224. Ross KC, Gubner NR, Tyndale RF, Hawk LW, Jr., Lerman C, George TP, et al. Racial differences in the relationship between rate of nicotine metabolism and nicotine intake from cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*. 2016;148:1-7.

225. Cok I, Aygun Kocabas N, Cholerton S, Karakaya AE, Sardas S. Determination of coumarin metabolism in Turkish population. *Hum Exp Toxicol*. 2001;20(4):179-84.

226. Takeshita H, Hieda Y, Fujihara J, Xue Y, Nakagami N, Takayama K, et al. CYP2A6 polymorphism reveals differences in Japan and the existence of a specific variant in Ovambo and Turk populations. *Hum Biol*. 2006;78(2):235-42.

227. von Richter O, Pitarque M, Rodriguez-Antona C, Testa A, Mantovani R, Oscarson M, et al. Polymorphic NF-Y dependent regulation of human nicotine C-oxidase (CYP2A6). *Pharmacogenetics*. 2004;14(6):369-79.

228. Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, Flockhart DA. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(3):849-57.

229. Donato MT, Viitala P, Rodriguez-Antona C, Lindfors A, Castell JV, Raunio H, et al. CYP2A5/CYP2A6 expression in mouse and human hepatocytes treated with various in vivo inducers. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(11):1321-6.

230. Maurice M, Emiliani S, Dalet-Beluche I, Derancourt J, Lange R. Isolation and characterization of a cytochrome P450 of the IIA subfamily from human liver microsomes. *Eur J Biochem*. 1991;200(2):511-7.

231. Onica T, Nichols K, Larin M, Ng L, Maslen A, Dvorak Z, et al. Dexamethasone-mediated up-regulation of human CYP2A6 involves the glucocorticoid receptor and increased binding of hepatic nuclear factor 4 alpha to the proximal promoter. *Mol Pharmacol*. 2008;73(2):451-60.

232. Itoh M, Nakajima M, Higashi E, Yoshida R, Nagata K, Yamazoe Y, et al. Induction of human CYP2A6 is mediated by the pregnane X receptor with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(2):693-702.

233. Moore LB, Parks DJ, Jones SA, Bledsoe RK, Consler TG, Stimmel JB, et al. Orphan nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor share xenobiotic and steroid ligands. *J Biol Chem*. 2000;275(20):15122-7.

234. Blobaum AL. Mechanism-based inactivation and reversibility: is there a new trend in the inactivation of cytochrome p450 enzymes? *Drug Metab Dispos*. 2006;34(1):1-7.

235. Zhang W, Kilicarslan T, Tyndale RF, Sellers EM. Evaluation of methoxsalen, tranylcypromine, and tryptamine as specific and selective CYP2A6 inhibitors in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(6):897-902.
236. James P.Sullivan L, Orla M.Hardiman, Michael A.Farrell, Jack P.Phillips, Keith F.Tipton. The oxidation of tryptamine by the two forms of monoamine oxidase in human tissues. *Biochemical Pharmacology.* 1986;35(19):3255-60.
237. Ware JJ, Tanner JA, Taylor AE, Bin Z, Haycock P, Bowden J, et al. Does coffee consumption impact on heaviness of smoking? *Addiction.* 2017;112(10):1842-53.
238. Chan J, Oshiro T, Thomas S, Higa A, Black S, Todorovic A, et al. Inactivation of CYP2A6 by the Dietary Phenylpropanoid trans-Cinnamic Aldehyde (Cinnamaldehyde) and Estimation of Interactions with Nicotine and Letrozole. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(4):534-43.
239. MacDougall JM, Fandrick K, Zhang X, Serafin SV, Cashman JR. Inhibition of human liver microsomal (S)-nicotine oxidation by (-)-menthol and analogues. *Chem Res Toxicol.* 2003;16(8):988-93.
240. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P, 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(5):480-8.
241. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi T, et al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1935-41.
242. Chenoweth MJ, Novalen M, Hawk LW, Jr., Schnoll RA, George TP, Cinciripini PM, et al. Known and novel sources of variability in the nicotine metabolite ratio in a large sample of treatment-seeking smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(9):1773-82.
243. Tanner JA, Prasad B, Claw KG, Stapleton P, Chaudhry A, Schuetz EG, et al. Predictors of Variation in CYP2A6 mRNA, Protein, and Enzyme Activity in a Human Liver Bank: Influence of Genetic and Nongenetic Factors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;360(1):129-39.
244. Molander L, Hansson A, Lunell E. Pharmacokinetics of nicotine in healthy elderly people. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1):57-65.
245. Gourlay SG, Benowitz NL, Forbes A, McNeil JJ. Determinants of plasma concentrations of nicotine and cotinine during cigarette smoking and transdermal nicotine treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51(5):407-14.
246. Henderson CJ, Otto DM, Carrie D, Magnuson MA, McLaren AW, Rosewell I, et al. Inactivation of the hepatic cytochrome P450 system by conditional deletion of hepatic cytochrome P450 reductase. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13480-6.
247. Gu J, Weng Y, Zhang QY, Cui H, Behr M, Wu L, et al. Liver-specific deletion of the NADPH-cytochrome P450 reductase gene: impact on plasma cholesterol homeostasis and the function and regulation of microsomal cytochrome P450 and heme oxygenase. *J Biol Chem.* 2003;278(28):25895-901.

248. Yang X, Zhang B, Molony C, Chudin E, Hao K, Zhu J, et al. Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Res.* 2010;20(8):1020-36.
249. Park SL, Murphy SE, Wilkens LR, Stram DO, Hecht SS, Le Marchand L. Association of CYP2A6 activity with lung cancer incidence in smokers: The multiethnic cohort study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178435.
250. Patel YM, Park SL, Han Y, Wilkens LR, Bickeboller H, Rosenberger A, et al. Novel Association of Genetic Markers Affecting CYP2A6 Activity and Lung Cancer Risk. *Cancer Res.* 2016;76(19):5768-76.
251. Wassenaar CA, Ye Y, Cai Q, Aldrich MC, Knight J, Spitz MR, et al. CYP2A6 reduced activity gene variants confer reduction in lung cancer risk in African American smokers--findings from two independent populations. *Carcinogenesis.* 2015;36(1):99-103.
252. Wassenaar CA, Dong Q, Wei Q, Amos CI, Spitz MR, Tyndale RF. Relationship between CYP2A6 and CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 variation and smoking behaviors and lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1342-6.
253. Perez-Rubio G, Lopez-Flores LA, Ramirez-Venegas A, Noe-Diaz V, Garcia-Gomez L, Ambrocio-Ortiz E, et al. Genetic polymorphisms in CYP2A6 are associated with a risk of cigarette smoking and predispose to smoking at younger ages. *Gene.* 2017;628:205-10.
254. Chenoweth MJ, O'Loughlin J, Sylvestre MP, Tyndale RF. CYP2A6 slow nicotine metabolism is associated with increased quitting by adolescent smokers. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):232-5.
255. Gu DF, Hinks LJ, Morton NE, Day IN. The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Ann Hum Genet.* 2000;64(Pt 5):383-90.
256. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto EP, Tyndale RF, Benowitz N, Lerman C. Nicotine metabolic rate predicts successful smoking cessation with transdermal nicotine: a validation study. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;92(1):6-11.
257. Lerman C, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, et al. Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(6):600-8.
258. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, Jr., Cinciripini P, George TP, Wileyto EP, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):131-8.
259. Lang T, Klein K, Fischer J, Nussler AK, Neuhaus P, Hofmann U, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics.* 2001;11(5):399-415.
260. Al Koudsi N, Tyndale RF. Hepatic CYP2B6 is altered by genetic, physiologic, and environmental factors but plays little role in nicotine metabolism. *Xenobiotica.* 2010;40(6):381-92.



261. 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.
262. Tomaz PR, Santos JR, Issa JS, Abe TO, Gaya PV, Krieger JE, et al. CYP2B6 rs2279343 polymorphism is associated with smoking cessation success in bupropion therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(9):1067-73.
263. Kharasch ED, Crafford A. Common Polymorphisms of CYP2B6 Influence Stereoselective Bupropion Disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2018.
264. Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil ET, Ozdemir H, Uckun Z, Devrimci-Ozguven H, et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(2):388-94.
265. Cascorbi I, Haenisch S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications. *Methods Mol Biol.* 2010;596:95-121.
266. Canaparo R, Finnstrom N, Serpe L, Nordmark A, Muntoni E, Eandi M, et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(11):1138-44.
267. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(3):159-68.
268. Loscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(1):1-23.
269. Miller DS, Bauer B, Hartz AM. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2008;60(2):196-209.
270. Svirnovski AI, Shman TV, Serhiyenka TF, Savitski VP, Smolnikova VV, Fedasenko UU. ABCB1 and ABCG2 proteins, their functional activity and gene expression in concert with drug sensitivity of leukemia cells. *Hematology.* 2009;14(4):204-12.
271. Chandler B, Detsika M, Khoo SH, Williams J, Back DJ, Owen A. Factors impacting the expression of membrane-bound proteins in lymphocytes from HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):685-9.
272. Zoto T, Kilickap S, Yasar U, Celik I, Bozkurt A, Babaoglu MO. Improved anti-emetic efficacy of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in cancer patients with genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1) drug transporter. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(4):354-60.
273. Jeong H, Herskowitz I, Kroetz DL, Rine J. Function-altering SNPs in the human multidrug transporter gene ABCB1 identified using a *Saccharomyces*-based assay. *PLoS Genet.* 2007;3(3):e39.
274. Yang Z, Wu D, Bui T, Ho RJ. A novel human multidrug resistance gene MDR1 variant G571A (G191R) modulates cancer drug resistance and efflux transport. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(2):474-81.
275. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB, Sato H, Gretton S, du Bois RM, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-

methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer*. 2008;112(6):1390-403.

276. Levran O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet*. 2008;17(14):2219-27.

277. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, Lippert E, Etienne G, Reiffers J, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(5):2024-7.

278. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, Mikkelsen S, Verstuyft C, Becquemont L, et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(4):517-24.

279. Schaefer M, Roots I, Gerloff T. In-vitro transport characteristics discriminate wild-type ABCB1 (MDR1) from ALA893SER and ALA893THR polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(12):855-61.

280. Ishikawa T, Sakurai A, Kanamori Y, Nagakura M, Hirano H, Takarada Y, et al. High-speed screening of human ATP-binding cassette transporter function and genetic polymorphisms: new strategies in pharmacogenomics. *Methods Enzymol*. 2005;400:485-510.

281. Crettol S, Venetz JP, Fontana M, Aubert JD, Ansermot N, Fathi M, et al. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(4):307-15.

282. Ebid AH, Ahmed MM, Mohammed SA. Therapeutic drug monitoring and clinical outcomes in epileptic Egyptian patients: a gene polymorphism perspective study. *Ther Drug Monit*. 2007;29(3):305-12.

283. Kim DH, Park JY, Sohn SK, Lee NY, Baek JH, Jeon SB, et al. Multidrug resistance-1 gene polymorphisms associated with treatment outcomes in de novo acute myeloid leukemia. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2195-201.

284. Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):159-71.

285. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63(6):1087-9.

286. Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, et al. Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 2003;13(11):651-60.

287. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1442-8.

288. Johne A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(5):584-94.
289. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res.* 2001;18(10):1400-4.
290. Gow JM, Hodges LM, Chinn LW, Kroetz DL. Substrate-dependent effects of human ABCB1 coding polymorphisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(2):435-42.
291. Lockman PR, McAfee G, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ, Abbruscato TJ, Allen DD. Brain uptake kinetics of nicotine and cotinine after chronic nicotine exposure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314(2):636-42.
292. Andreas Papapetropoulos CS, Timothy R. Billiar, Giuseppe Cirino, David Fulton, Roberto Motterlini. Nitric oxide synthases [Available from: <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=253>. Erişim Tarihi: 13.11.2018
293. Weruaga E, Balkan B, Koylu EO, Pogun S, Alonso JR. Effects of chronic nicotine administration on nitric oxide synthase expression and activity in rat brain. *J Neurosci Res.* 2002;67(5):689-97.
294. Tieu K, Ischiropoulos H, Przedborski S. Nitric oxide and reactive oxygen species in Parkinson's disease. *IUBMB Life.* 2003;55(6):329-35.
295. Scott WK, Zhang F, Stajich JM, Scott BL, Stacy MA, Vance JM. Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(3):442-7.
296. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J.* 1990;69(11):763-5.
297. Grasemann H, Yandava CN, Drazen JM. Neuronal NO synthase (NOS1) is a major candidate gene for asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 4:39-41.
298. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):169-74.
299. Oscarson M, McLellan RA, Asp V, Ledesma M, Bernal Ruiz ML, Sinues B, et al. Characterization of a novel CYP2A7/CYP2A6 hybrid allele (CYP2A6\*12) that causes reduced CYP2A6 activity. *Hum Mutat.* 2002;20(4):275-83.
300. Malaiyandi V, Goodz SD, Sellers EM, Tyndale RF. CYP2A6 genotype, phenotype, and the use of nicotine metabolites as biomarkers during ad libitum smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1812-9.
301. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials.* 1990;11(2):116-28.
302. Genomes Project C, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74.

303. Yuce-Artun N, Kose G, Suzen HS. Allele and genotype frequencies of CYP2B6 in a Turkish population. *Mol Biol Rep.* 2014;41(6):3891-6.
304. Breetvelt EJ, Numans ME, Aukes MF, Hoeben W, Strengman E, Luykx JJ, et al. The association of the alpha-5 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor gene and the brain-derived neurotrophic factor gene with different aspects of smoking behavior. *Psychiatr Genet.* 2012;22(2):96-8.
305. Lips EH, Gaborieau V, McKay JD, Chabrier A, Hung RJ, Boffetta P, et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity and tobacco-related cancers among 17 000 individuals. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):563-77.
306. De Ruyck K, Nackaerts K, Beels L, Werbrouck J, De Volder A, Meysman M, et al. Genetic variation in three candidate genes and nicotine dependence, withdrawal and smoking cessation in hospitalized patients. *Pharmacogenomics.* 2010;11(8):1053-63.
307. Breitling LP, Twardella D, Hoffmann MM, Witt SH, Treutlein J, Brenner H. Prospective association of dopamine-related polymorphisms with smoking cessation in general care. *Pharmacogenomics.* 2010;11(4):527-36.
308. Breitling LP, Dahmen N, Mittelstrass K, Illig T, Rujescu D, Raum E, et al. Smoking cessation and variations in nicotinic acetylcholine receptor subunits alpha-5, alpha-3, and beta-4 genes. *Biol Psychiatry.* 2009;65(8):691-5.
309. Sarginson JE, Killen JD, Lazzeroni LC, Fortmann SP, Ryan HS, Schatzberg AF, et al. Markers in the 15q24 nicotinic receptor subunit gene cluster (CHRNA5-A3-B4) predict severity of nicotine addiction and response to smoking cessation therapy. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B(3):275-84.
310. Munafo MR, Johnstone EC, Walther D, Uhl GR, Murphy MF, Aveyard P. CHRNA3 rs1051730 genotype and short-term smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(10):982-8.
311. Freathy RM, Ring SM, Shields B, Galobardes B, Knight B, Weedon MN, et al. A common genetic variant in the 15q24 nicotinic acetylcholine receptor gene cluster (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) is associated with a reduced ability of women to quit smoking in pregnancy. *Hum Mol Genet.* 2009;18(15):2922-7.
312. Baker TB, Weiss RB, Bolt D, von Niederhausern A, Fiore MC, Dunn DM, et al. Human neuronal acetylcholine receptor A5-A3-B4 haplotypes are associated with multiple nicotine dependence phenotypes. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(7):785-96.
313. Jackson KJ, Sanjakdar SS, Muldoon PP, McIntosh JM, Damaj MI. The alpha3beta4\* nicotinic acetylcholine receptor subtype mediates nicotine reward and physical nicotine withdrawal signs independently of the alpha5 subunit in the mouse. *Neuropharmacology.* 2013;70:228-35.
314. Fowler CD, Tuesta L, Kenny PJ. Role of alpha5\* nicotinic acetylcholine receptors in the effects of acute and chronic nicotine treatment on brain reward function in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2013.
315. Curtis K, Viswanath H, Velasquez KM, Molfese DL, Harding MJ, Aramayo E, et al. Increased habenular connectivity in opioid users is associated with an alpha5 subunit nicotinic receptor genetic variant. *Am J Addict.* 2017;26(7):751-9.

316. Zayats T, Yang BZ, Xie P, Poling J, Farrer LA, Gelernter J. A complex interplay between personality domains, marital status and a variant in *CHRNA5* on the risks of cocaine, nicotine dependences and cocaine-induced paranoia. *PLoS One*. 2013;8(1):e49368.
317. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-303.
318. Feng Y, Niu T, Xing H, Xu X, Chen C, Peng S, et al. A common haplotype of the nicotine acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene is associated with vulnerability to nicotine addiction in men. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):112-21.
319. Li MD, Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Lou XY, Garcia V, et al. Ethnic- and gender-specific association of the nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene (*CHRNA4*) with nicotine dependence. *Hum Mol Genet*. 2005;14(9):1211-9.
320. Tsai SJ, Yeh HL, Hong CJ, Liou YJ, Yang AC, Liu ME, et al. Association of *CHRNA4* polymorphism with depression and loneliness in elderly males. *Genes Brain Behav*. 2012;11(2):230-4.
321. Markett S, Montag C, Reuter M. The nicotinic acetylcholine receptor gene *CHRNA4* is associated with negative emotionality. *Emotion*. 2011;11(2):450-5.
322. Breitling LP, Dahmen N, Mittelstrass K, Rujescu D, Gallinat J, Fehr C, et al. Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4 polymorphisms with nicotine dependence in 5500 Germans. *Pharmacogenomics J*. 2009;9(4):219-24.
323. Winterer G, Rujescu, D., Maier, W., Steinlein, O.K., and Bertrand, D. *CHRNA4* Exon 5 genotype affects nicotinic receptor sensitivity and is associated with clinically high-functioning schizophrenia rapid drug treatment-response and superior prefrontal function. *Nicotinic Acetylcholine Receptors, Wellcome Trust Conference; Hinxton*. 2011.
324. Greenwood PM, Parasuraman R, Espeseth T. A cognitive phenotype for a polymorphism in the nicotinic receptor gene *CHRNA4*. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1331-41.
325. Han S, Yang BZ, Kranzler HR, Oslin D, Anton R, Gelernter J. Association of *CHRNA4* polymorphisms with smoking behavior in two populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156B(4):421-9.
326. Saccone NL, Culverhouse RC, Schwantes-An TH, Cannon DS, Chen X, Cichon S, et al. Multiple independent loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity: a meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD. *PLoS Genet*. 2010;6(8).
327. Wang JC, Grucza R, Cruchaga C, Hinrichs AL, Bertelsen S, Budde JP, et al. Genetic variation in the *CHRNA5* gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence. *Mol Psychiatry*. 2009;14(5):501-10.
328. Buczkowski K, Sieminska A, Linkowska K, Czachowski S, Przybylski G, Jassem E, et al. Association between genetic variants on chromosome 15q25 locus and several nicotine dependence traits in Polish population: a case-control study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:350348.
329. Hubacek JA, Pankova A, Stepankova L, Zvolaska K, Adamkova V, Lanska V, et al. SNPs within *CHRNA5-A3-B4* and *CYP2A6/B6* are associated with smoking

dependence but not with tobacco dependence treatment outcomes in the Czech population. *Gene*. 2017;606:35-8.

330. Wang Q, Li S, Pan L, Li H, Yang X, Jiang F, et al. Association between variants in nicotinic acetylcholine receptor genes and smoking cessation in a Chinese rural population. *Am J Addict*. 2016;25(4):297-300.

331. Criado JR, Gizer IR, Edenberg HJ, Ehlers CL. CHRNA5 and CHRNA3 variants and level of neuroticism in young adult Mexican American men and women. *Twin Res Hum Genet*. 2014;17(2):80-8.

332. Hallfors J, Loukola A, Pitkaniemi J, Broms U, Mannisto S, Salomaa V, et al. Scrutiny of the CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 smoking behavior locus reveals a novel association with alcohol use in a Finnish population based study. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2013;4(2):109-19.

333. Robinson JD, Versace F, Lam CY, Minnix JA, Engelmann JM, Cui Y, et al. The CHRNA3 rs578776 Variant is Associated with an Intrinsic Reward Sensitivity Deficit in Smokers. *Front Psychiatry*. 2013;4:114.

334. Health NIo. The genome Aggregation Database (gnomAD). 2018.

335. Garcia KL, Coen K, Miksys S, Le AD, Tyndale RF. Effect of Brain CYP2B Inhibition on Brain Nicotine Levels and Nicotine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(8):1910-8.

336. Gaertner LS, Murray CL, Morris CE. Transepithelial transport of nicotine and vinblastine in isolated malpighian tubules of the tobacco hornworm (*Manduca sexta*) suggests a P-glycoprotein-like mechanism. *J Exp Biol*. 1998;201(Pt 18):2637-45.

337. Pan WC, Chen RM, Shen YC, Chen CC, Ueng YF. Suppressive effect of tobacco smoke extracts on oral P-glycoprotein function and its impact in smoke-induced insult to oral epidermal cells. *Toxicol Lett*. 2009;185(2):116-23.

338. Karaca RO, Kalkisim S, Altinbas A, Kilincalp S, Yuksel I, Goktas MT, et al. Effects of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and MDR1 Transporter on Pantoprazole Metabolism and *Helicobacter pylori* Eradication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):199-206.

339. Smith ACW, Scofield MD, Heinsbroek JA, Gipson CD, Neuhofer D, Roberts-Wolfe DJ, et al. Accumbens nNOS Interneurons Regulate Cocaine Relapse. *J Neurosci*. 2017;37(4):742-56.

340. Sobieraj JC, Kim A, Fannon MJ, Mandyam CD. Chronic wheel running-induced reduction of extinction and reinstatement of methamphetamine seeking in methamphetamine dependent rats is associated with reduced number of periaqueductal gray dopamine neurons. *Brain Struct Funct*. 2016;221(1):261-76.

341. Okere CO, Waterhouse BD. Nicotine withdrawal upregulates nitroergic and galaninergic activity in the rat dorsal raphe nucleus and locus coeruleus. *Neurosci Lett*. 2013;536:29-34.

342. David SP, Munafo MR, Murphy MF, Proctor M, Walton RT, Johnstone EC. Genetic variation in the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and smoking cessation: follow-up of a randomised clinical trial of transdermal nicotine patch. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(2):122-8.

343. Bergen AW, Javitz HS, Su L, He Y, Conti DV, Benowitz NL, et al. The DRD4 exon III VNTR, bupropion, and associations with prospective abstinence. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(7):1190-200.
344. Leventhal AM, David SP, Brightman M, Strong D, McGeary JE, Brown RA, et al. Dopamine D4 receptor gene variation moderates the efficacy of bupropion for smoking cessation. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(1):86-92.
345. David SP, Brown RA, Papandonatos GD, Kahler CW, Lloyd-Richardson EE, Munafò MR, et al. Pharmacogenetic clinical trial of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2007;9(8):821-33.
346. Gea Kõks EP, Ha Diep Thi Tran, Ngoc Bich Thi Ngo, Linh Nhat Nguyen Hoang, Hue Minh Thi Tran, Thanh Cao Ngoc, Thuoc Doan Phuoc, Xuan Dung Ho, Binh Ho Duy, Freddy Lättekivi, John Quinn, Sulev Kõks. Genetic Interaction Between Two VNTRs in the SLC6A4 Gene Regulates Nicotine Dependence in Vietnamese Men. *Frontiers in Pharmacology.* 2018;9.

## 8. EKLER

### Ek-1: Onam Formları

#### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

##### Hasta Grubu

##### *(Hekimin Açıklaması)*

Toplumumuzda sigara kullanan bireylerde bazı kalıtsal değişikliklerin sigara kullanımına ve sigara bırakma tedavisi üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amacıyla bu çalışmayı yapmaktayız. İnceleyeceğimiz kalıtsal değişiklikler; sigarada bulunan nikotinin beyinde etki ettiği, “reseptör” adı verilen yapılar ve nikotini karaciğerde parçalayarak etkisiz hale getiren enzimlerden bir kaçını ilgilendiren kalıtsal değişiklerdir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı yürütücülüğünde gerçekleştirilecektir. Katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz bir hekim tarafından sigara kullanımınız, sigara bağımlılığı tedavisine uyuncunuz sorgulanacak ve bilgileriniz kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikteki yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kesinlikle kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Sizinle ilgili tüm bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 8-10 ml (2 tüp) kadar kan alınması gerekmektedir. Kandan genetik materyal (DNA) ve serum elde edilecektir. Elde edilen serumdan nikotin ve yıkım ürünleri ayrıştırılacaktır. Genetik bilgileriniz sigara



kullanma alışkanlığımızla ve sigara bağımlılığı tedavisine uyuncunuzla karşılaştırılarak genetik faktörlerin sigara kullanımını nasıl etkilediği incelenecektir. Bu bilgilerin daha etkili sigara bağımlılığı tedavilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmasını ümit ediyoruz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

#### **Kan Alınması Sırasında Oluşabilecek Riskler:**

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli önlemler tarafımızdan alınacaktır.

#### **Yapılacak Farmakogenetik Testin Getirebileceği Olası Riskler:**

Size ait genetik bilgi gizli kalacaktır ve ikinci kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır. İlgili genetik polimorfizmlerin öğrenilmesi yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir yarar olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili yolaklarla metabolize olan bir ilacı almanız gerektiğinde olası yan etkilerin önlenmesinde ve ilaç tedavisinin başarısını artırmada bu bilgiler size ücret talep etmeksizin verilecektir.

#### **DNA Örneklerinin Saklanması:**

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

#### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın ..... tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim.)

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.)

Kan alma işlemi sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU'nu ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı 'nı 05373446568 cep nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Görüşme Tarih ve Saati:**

**Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri:**

Öğrenmek istiyorum ( )

Öğrenmek istemiyorum ( )

- Tarafımdan alınan kodlanmış\* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

**Katılımcı**

**Adı, Soyadı:**

**Adres:**

**Tel:**

**İmza:**

**Katılımcı ile Görüşen Hekim**

**Adı Soyadı, Ünvanı:**

**Adres:**

**Tel:**

**İmza:**

**Görüşme Tanığı**

**Adı, Soyadı:**

**Adres:**

**Tel:**

**İmza:**

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

### Kontrol Grubu

#### *(Hekimin Açıklaması)*

Bu çalışmayı kalıtsal değişiklerin toplumumuzdaki sigara kullanımını nasıl etkilediğini anlayabilmek için yapmaktayız. Sigara kullanmamanıza rağmen sizden elde edilecek genetik bilgilere, sigara kullanan bireylerin genetik bilgileri ile karşılaştırılmak amacıyla ihtiyaç duyulmaktadır. İnceleyeceğimiz kalıtsal değişiklikler; sigarada bulunan nikotinin beyinde etki ettiği, “reseptör” adı verilen yapılar ve nikotini karaciğerde yıkarak etkisiz hale getiren enzimlerden bir kaçını ilgilendiren kalıtsal değişiklerdir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı yürütücülüğünde gerçekleştirilecektir. Katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz bir hekim tarafından kolunuzdan 4-5 ml (1 tüp) kadar kan alınması gerekmektedir. Kandan genetik materyal (DNA) ayrılacak ve ilgili kalıtsal değişiklikler incelenecektir. Genetik bilgileriniz sigara kullanan bireylerin genetik bilgileri ile karşılaştırılarak kalıtımın sigara bağımlılığı üzerine olan etkisi incelenecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikteki yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kesinlikle kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Sizinle ilgili tüm bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

### **Kan Alınması Sırasında Oluşabilecek Riskler:**

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli önlemler tarafımızdan alınacaktır.

### **Yapılacak Farmakogenetik Testin Getirebileceği Olası Riskler:**

Size ait genetik bilgi gizli kalacaktır ve ikinci kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır. İlgili genetik polimorfizmlerin öğrenilmesi yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir yarar olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili yolaklarla metabolize olan bir ilacı almanız gerektiğinde olası yan etkilerin önlenmesinde ve ilaç tedavisinin başarısını artırmada bu bilgiler size ücret talep etmeksizin verilecektir.

### **DNA Örneklerinin Saklanması:**

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımını ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın ..... tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim.)

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.)

Kan alma işleminde sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU ‘nu ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ‘nı 05373446568 cep nolu telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Görüşme Tarih ve Saati:**

**Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri:**

Öğrenmek istiyorum ( )

Öğrenmek istemiyorum ( )

- Tarafımdan alınan kodlanmış\* örneğın yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğın, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğın gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

**Katılımcı**

**Adı, Soyadı:**

**Adres:**

**Tel:**

**İmza:**

**Katılımcı ile Görüşen Hekim**

**Adı Soyadı, Ünvanı:**

**Adres:**

**Tel:**

**İmza:**

**Görüşme Tanığı**

**Adı, Soyadı:**

**Adres:**

**Tel:**

**İmza:**

## Ek-2: Etik Kurul İzni



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -670

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 13 TEMMUZ 2016 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2016/14  
**Proje No** : GO 16/416 (Değerlendirme Tarihi : 14.06.2016)  
**Karar No** : GO 16/416 – 03

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Melih Önder BABAOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Alper Bektaş İSKİT, Prof. Dr. Salih EMRİ, Doç. Dr. Erdem KARABULUT, Yrd. Doç. Dr. Elif BABAOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Zihni Ekim TAŞKIRAN, Dr. Elif Tuğçe KORKMAZ ile birlikte çalışacakları Dr. Ahmet MÜDERRİSOĞLU'nun doktora tezi olan, GO 16/416 kayıt numaralı ve **"Sigara Bağımlılığında Nikotinik Kolinerjik Reseptör (CHRNA 3, 4, 5), Sitokrom P450(CYP) 2A6, CYP 2B6, İlaç Taşıyıcı Proteini MDR1 Ve Nöronal Nitrik Oksit Sentaz (nNOS) Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |   |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan)       | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)           |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye)               | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)               |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)            | İZİNLİ<br>12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)       |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye)               | İZİNLİ<br>13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)   |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)        | İZİNLİ<br>14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)             | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)      |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)             | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)              |
| İZİNLİ<br>8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)             |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)         | İZİNLİ<br>18. Av. Meltem ONURLU (Üye)           |



### Ek-3: Proje Kabul Mektubu



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

**Konu:** Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih  
08.02.2017

**Sayın Prof.Dr. MELİH ÖNDER BABAOĞLU**

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve 03.02.2017 tarihli toplantı ile BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Y.Perran VAROL  
Koordinatör

**Proje Başlığı:** Sigara Bağımlılığında Nikotinik Kolinerjik Reseptör (CHRNA 3-4-5), Sitokrom P450 (CYP) 2A6, CYP2B6, İlaç Taşıyıcı Proteini MDR1 ve Nöronal Nitrik Oksit Sentaz nNOS Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin Değerlendirilmesi

**Proje No:** TSA-2017-12810

**Proje Türü:** K. Araştırma

**Süresi:** 24 ay

**Başlama Tarihi:** 08.02.2017

**Onaylanan Bütçesi:** 117.646,68 TL

**Proje Yürütücüsü:** Prof.Dr. MELİH ÖNDER BABAOĞLU

**Araştırmacı(lar):** ELİF BABAOĞLU, ARŞ.GÖR. AHMET MÜDERRİSOĞLU, ARŞ.GÖR. ELİF TUĞÇE KORKMAZ, DOÇ.DR. ERDEM KARABULUT, PROF.DR. ALPER BEKTAŞ İSKİT

**Ek-4: Hasta Takip Formu****Hasta Takip Formu**

Hasta No:

Dosya No:

Tarih:

**Hasta Bilgileri:**

Ad		
Soy Ad		
Doğum Tarihi/Yaş		
Cinsiyet	<input type="radio"/> Erkek	<input type="radio"/> Kadın
Boy (cm)		
Kilo (kg)		
Adres		
Telefon	Ev:	Cep:

**Tıbbi Durum:**

Kronik Hastalık	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
İlaç Alerjisi	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Sürekli Kullanılan İlaç	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Geçirilmiş Cerrahi İşlem/Önemli Hastalık	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok

**Alişkanlıklar:**

Sigara	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Miktar ve Süre:
Çay	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Miktar ve Süre:
Kahve	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Miktar ve Süre:
Alkol	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Miktar ve Süre:
Diğer	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Miktar ve Süre:

**Çalışma ile İlgili Bilgiler:**

Onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul ettiniz mi?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır
Gebelik şüpheniz bulunuyor mu?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır
Kronik karaciğer, kalp, böbrek, akciğer hastalığınız; anksiyete bozukluğunuz bulunuyor mu?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır
Efavirenz, rifampisin, fenobarbital, tranilsipromin, menthofuran, metoksalen ilaçlarından herhangi birini kullanıyor musunuz?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır
Sigara dışında madde bağımlılığınız bulunuyor mu?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır

**Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi**

<b>1. Günün ilk sigarasını sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?</b>	
a. İlk 5 dakika içinde	3 puan
b. 6-30 dakika içinde	2 puan
c. 31-60 dakika içinde	1 puan
d. 1 saatten sonra	0 puan
<b>2. Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde sigara içmemek sizi zorlar mı?</b>	

a. Evet	1 puan
b. Hayır	0 puan
<b>3. Günün hangi sigarasından vazgeçmek sizin için daha zordur?</b>	
a. Sabah ilk içilen sigara	1 puan
b. Diğer zamanlarda içilen sigaralar	0 puan
<b>4. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?</b>	
a. 31 ve daha fazla	3 puan
b. 21-30 adet	2 puan
c. 11-20 adet	1 puan
d. 10 ve daha az	0 puan
<b>5. Sabahları günün diğer zamanlarına göre daha fazla sigara içiyor musunuz?</b>	
a. Evet	1 puan
b. Hayır	0 puan
<b>6. Yatmanızı gerektirecek kadar hasta olduğunuz zamanlarda da sigara içer misiniz?</b>	
a. Evet	1 puan
b. Hayır	0 puan
<b>Toplam Puan*</b>	

\*7 ve üzerindeki puanlar güçlü sigara bağımlılığı olduğuna işaret eder.

<b>Nefes CO Ölçümü</b>	... ppm
------------------------	---------

**Sigara Bağımlılığı Tedavisi ile İlgili Bilgiler:**

Sigara Bağımlılığı Tedavisi İçin Başlanan İlaç	
İlaç Dozu, Uygulama Yolu	
İlaç kullanmaya başladıktan sonra ne kadar sürede sigarayı bıraktınız?	
Ne kadar süredir sigara içmiyorsunuz?	
Sigarayı bıraktıktan sonra tekrar sigara kullanmaya başladınız mı? Sigara kullanmaya tekrar başladınız ise ne kadar süre sigaradan uzak kalabildiniz?	

## Ek-5: Dijital Makbuz



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin **Turnitin**'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: **Ahmet Muderrisoglu**  
 Ödev başlığı: **SİGARA BAĞIMLILIĞINDA NİKOTİNİK**  
 Gönderi Başlığı: **SİGARA BAĞIMLILIĞINDA NİKOTİNİ...**  
 Dosya adı: **Tez\_turnitin\_icin\_25\_Jan\_2019.pdf**  
 Dosya boyutu: **2.43M**  
 Sayfa sayısı: **122**  
 Kelime sayısı: **25,618**  
 Karakter sayısı: **163,387**  
 Gönderim Tarihi: **25-Oca-2019 02:38PM (UTC+0300)**  
 Gönderim Numarası: **1068374194**



## Ek-6: Ekran Görüntüsü

## SİGARA BAĞIMLILIĞINDA NİKOTİNİK.....

## ORIJINALLIK RAPORU

%4	%3	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	ssuk.org.tr İnternet Kaynağı	%1
2	tbgder.org İnternet Kaynağı	<%1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	"Abstracts from First Nordic conference on personalized medicine 2018 in Nyborg, Denmark", Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2018 Yayın	<%1
5	Wiratchanee Mahavorasirikul. "CYP2A6 genotypes and coumarin-oxidation phenotypes in a Thai population and their relationship to tobacco smoking", European Journal of Clinical Pharmacology, 04/2009 Yayın	<%1
6	papyrus.bib.umontreal.ca İnternet Kaynağı	<%1

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ahmet MÜDERRİSOĞLU  
 Doğum Yeri, Tarihi : Tokat, 26.09.1986  
 Uyuğu : T.C.  
 İletişim Adresi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji  
 Anabilim Dalı Morfoloji Binası 6.Kat Sıhhiye/ANKARA  
 İletişim Telefonu : 0 537 344 65 68

### Eğitim

Doktora, 2019: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji  
 Anabilim Dalı  
 Lisans, 2011: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

### Mesleki Deneyim

Araştırma Görevlisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
 (2013-2019): Farmakoloji Anabilim Dalı  
 Pratisyen Hekim TC Sağlık Bakanlığı Kastamonu Hanönü Toplum  
 (2012, 6 ay): Sağlığı Merkezi

### Bilimsel Faaliyetler

#### Makaleler

1. The Effects Of Acute Tension Increase On Rat Esophageal Muscle Contractions: An In Vitro Study  
 Soyer T, Kalkışım S, Yalçın S, **Müderrişoğlu A**, Taş ST, Tanyel FC, Ertunç M, Sara Y  
 J Pediatr Surg. 2015 Oct;50(10):1691-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.01.008



2. Clozapine-Associated Leukopenia Agranulocytosis Study Group; Relation of the Allelic Variants of Multidrug Resistance Gene to Agranulocytosis Associated With Clozapine  
Anıl Yağcıoğlu AE, Yoca G, Ayhan Y, Karaca RÖ, Çevik L, **Müderrisoğlu A**, Göktaş MT, Eni N, Yazıcı MK, Bozkurt A, Babaoğlu MO; Clozapine-Associated LeukopeniaAgranulocytosis Study Group  
J Clin Psychopharmacol. 2016 Jun;36(3):257-61. doi: 10.1097/JCP.0000000000000495
3. Evaluation of the stability and stratification of propofol and ketamine mixtures for pediatric anesthesia  
İzgi M, Başaran B, **Müderrisoğlu A**, Ankay Yılbaş A, Uluer MS, Çelebioğlu B  
Paediatr Anaesth. 2018 Mar;28(3):275-280. doi: 10.1111/pan.13318
4. Letter to the Editor regarding Hubacek et al.'s report "Lack of an association between SNPs within the cholinergic receptor genes and smoking behavior in a Czech post-MONICA study";  
**Ahmet Müderrisoğlu**, Melih Babaoglu  
Genetics and Molecular Biology; 17 Mayıs 2018, pii: S1415-47572018005008104, doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0214.

### Sözlü Bildiriler

1. In Vitro Özofagus Geriminin Özofagus Düz Kas Kontraksiyon Yanıtlarına Etkisi  
Tutku Soyer, Said Kalkışım, Şule Yalçın, **Ahmet Müderrisoğlu**, Sadık Taşkın Taş, Feridun Cahit Tanyel, Mert Ertunç, Yıldırım Sara.  
32. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi ve 18. Ulusal Çocuk Cerrahisi Hemşireliği Kongresi, 17-20 Eylül 2014, Trabzon, Kongre Kitapçığı Sözlü Sunum 58
2. Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) Genetik Polimorfizmlerinin İlaç Kullanımına Bağlı Dişeti Hipertrofinine Etkisi

Erkan Şüküroğlu, Lokman Çevik, **Ahmet Müderrisoğlu**, Özgür Karaca, Mustafa Tuğrul Göktaş, Ümit Yaşar, Melih Önder Babaoğlu, Feriha Çağlayan, Atilla Bozkurt.

23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 7-10 Eylül 2015, Ankara, Kongre Kitapçığı S-35, Sayfa 143

3. Determination of CYP2C9 activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Mustafa Tuğrul Göktaş, Erdem Kamil Özer, **Ahmet Müderrisoğlu**, Said Kalkışım, Emel C. Emlakçioğlu, Ümit Yaşar.

EPHAR 2016, 7. Avrupa Farmakoloji Kongresi, 26-30 Haziran 2016, İstanbul, Kongre Kitapçığı C079, Sayfa 152

4. İlaç Taşıyıcı Proteini MDR1 Genetik Polimorfizmleri İle Nikotin Bağımlılığı Arasındaki İlişki

**Ahmet Müderrisoğlu**, Elif Babaoğlu, Elif Tuğçe Korkmaz, Salih Emri, Erdem Karabulut, Melih Ö. Babaoğlu.

24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 17-20 Ekim 2017, Trabzon, Kongre Kitapçığı S019, Sayfa 27

## Posterler

1. İlaçlara Bağlı Dişeti Hipertrofisine İlaç Taşıyıcı Proteini MDR1 Genetik Polimorfizmlerinin Etkisi

Erkan Şüküroğlu, **Ahmet Müderrisoğlu**, Mustafa Tuğrul Göktaş, Özgür Karaca, Lokman Çevik, Ümit Yaşar, Melih Önder Babaoğlu, Feriha Çağlayan, Atilla Bozkurt

23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 7-10 Eylül 2015, Ankara, Kongre Kitapçığı P-030, Sayfa 202

2. Association of eNOS, iNOS genetic polymorphisms with drug induced gingival hyperplasia

Erkan Şüküroğlu, **Ahmet Müderrisoğlu**, Mustafa Tuğrul Göktaş, Özgür Karaca, Lokman Çevik, Ümit Yaşar, Melih Önder Babaoğlu, Feriha Çağlayan, Atilla Bozkurt

EPHAR 2016, 7. Avrupa Farmakoloji Kongresi, 26-30 Haziran 2016, İstanbul, Kongre Kitapçığı P227, Sayfa 518

3. Effects of Genetic Variants of Human Nicotinic Receptor Subunits CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5 on Nicotine Dependence and Smoking Cessation

**Muderrisoglu A.**, Babaoglu E., Korkmaz E.T., Kalkisim S., Karabulut E., Emri S., Babaoglu M.O.

First Nordic Conference on Personalized Medicine (NORPM2018), 29 Mayıs-1 Haziran 2018, Nyborg, Danimarka, Basic&Clinical Pharmacology and Toxicology; Cilt 123, Sayı S1, Sayfa 5

4. Effects of a Genetic Polymorphism of Human CYP2B6 on Nicotine Dependence and Smoking Cessation Therapy

**Muderrisoglu A.**, Babaoglu E., Korkmaz E.T., Ongun M. C., Karabulut E., Emri S., Babaoglu M.O.

First Nordic Conference on Personalized Medicine (NORPM2018), 29 Mayıs-1 Haziran 2018, Nyborg, Danimarka, Basic&Clinical Pharmacology and Toxicology; Cilt 123, Sayı S1, Sayfa 6

#### **Kitap Bölümü Yazarlığı**

1. Mutlu Uysal Yazıcı, Melih O. Babaoglu, **Ahmet Muderrisoglu**, Benan Bayrakçı; 2018; Genetic Traces For Colchicine Intoxication: Clinical Variations and Genetic Polymorphisms of Multidrug Resistance Protein MDR1; The Most Recent Studies in Science and Art; 1.Cilt, 7.Bölüm, Sayfa 70-74