

DERLEME**REVIEW****SİGARA ve BEYİN****Pakize Nevin SÜTLAŞ****Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul****ÖZET:**

Sigara içilmesi, her yıl dünyada 4 milyondan fazla insanın ölümüne neden olan çok önemli bir sağlık sorunudur. Tütünün içinde bulunan zararlı maddelerden biri olan Nikotin'in sigara bağımlılığında da sorumlu olduğu bilinir. Nikotin beyindeki nikotik asetil kolin reseptörleri üzerinden etki gösterir. Nikotinin bağımlılık yapıcı etkisi mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinden gelişir. Haz ve tatmin yolu olarak bilinen bu sistem bilinen bütün madde bağımlılıklarında da temel hedefidir. Nikotin, dopaminerjik nöronlardaki asetilkolin reseptörlerini kısa bir süreliğine uyardıktan sonra desentize eder. Ayrıca Dopaminerjik sistem üzerindeki glutaminerjik eksitasyonunu artırır, GABA'eriik inhibisyonunu azaltır. Böylece sinaptik plastisiteyi etkiler. Manyetik Rezonans ile yapılan çalışmalar, sigara içenlerin beyinlerinde, ventrikül dilatasyon ve kortikal atrofiler gibi kayda değer patolojik değişiklikler olduğunu göstermiştir.

Çoğunlukla adölesan çağda başlayan ve yaşamı çok olumsuz etkileyen bu yaygın sağlık sorununun tedavisi için pek çok çalışma yapılmaktadır. Her türlü madde bağımlılığına karşı aşı şeklinde tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Sigara bağımlılığı beyinde başlamakta ve sürmektedir. Çözümü de beyinde olmalıdır. Nörologlar isteseler de istemeseler de sigara sorunu ile uğraşmak zorundadırlar.

Anahtar Sözcükler: Sigara bağımlılığı, tütün kullanımı, nikotin ve dopaminerjik sistem.

SMOKE AND BRAIN

Tobacco use is a major health problem that is estimated to cause 4 million deaths a year worldwide. Nicotine is the main addictive component of tobacco. It acts as an agonist to activate and desensitize nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). A component of nicotine's addictive power is attributable to actions on the mesolimbic dopaminergic system, which serves a fundamental role in the acquisition of behaviors that are inappropriately reinforced by addictive drugs. Nicotine has three main actions that regulate the activity of midbrain dopamine (DA) neurons. Nicotine first activates and then desensitizes nAChRs on the DA neurons. This process directly excites the DA neurons for a short period of time before the nAChRs desensitize. Nicotine also enhances glutamatergic excitation and decreases GABAergic inhibition onto DA neurons. These events increase the probability for synaptic plasticity, such as long-term potentiation.

Magnetic resonance imaging studies have demonstrated large-scale brain abnormalities in cigarette smokers, such as ventricular enlargement and atrophy. Immunotherapies are under development as a new approach to the treatment of substance dependence.

Smoke is an addiction that it begin in the brain and it must be solved in it. Neurologists should have been involved the smoking problems.

Key words: Smoke dependence, addiction of smoking, nicotine and dopaminergic system

GİRİŞ

Sigara kullanımı en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Tütünün solunum ve dolaşım sistemi üzerindeki olumsuz etkileri konusunda toplumun bilgilendirilmesi, akciğer ve kalp uzmanı olan hekimlerce sürdürülmektedir. Oysa sigaranın zararları bu sistemlere sınırlı değildir. Sigara bütün bedeni, hatta, ekonomik, politik ve kültürel yanlarıyla bütün toplumu etkilemektedir.

Nörologların tütün kullanımı konusuna gösterdikleri ilgi azlığı aşılması gereken bir sorundur. Sigaranın özellikle damar sistemi üzerinden oluşan ve geri dönüşümsüz olduğu

bilinen, serebral enfarkt ve kanamalara neden olarak beyne verdiği zararlar, ölüm ve özürlülüğün en önemli nedenlerindedir. Koroner kalp hastalığı konusundaki bilincin serebral damar hastalığı konusunda da oluşturulması ve sigaranın insan bedeni için inanılmaz boyuttaki zararlı etkilerinin yanı sıra her türlü damar için bir numaralı risk faktörü olduğunun topluma kavratılması gereği, artık zorunluluğa dönüşmüştür.

Sigara bağımlılığı beyinde başlamakta beyinde bitmektedir. Sigara bağımlılığının doğrudan doğruya serebral bir iç döngü üzerinden oluştuğu bilinmektedir. Tütün bağımlılığının, ayrıntısı giderek daha çok anlaşılan serebral reseptör ve transmitterlerce oluşturulan bu döngü üzerinden

işleyen mekanizmaları etkileyerek, tedavi de edilebileceği anlaşılmıştır.

Nörologlar, hızla biriken bilimsel veriler nedeniyle, artık isteseler de bu konunun uzağında kalamazlar. Bu yazıda, sadece 2004 yılı boyunca yayınlanan *Sigara ile Beynin* karşılıklı ilişkisini araştıran yüzlerce çalışmanın bazıları gözden geçirilerek, nörologların konuya ilgilerinin yoğunlaştırılması amaçlanmıştır.

Tütün bileşenlerinin beyne erişimi;

Sigaranın aktif bileşeni olan Nikotin, biyolojik membranları kolaylıkla geçer. Emiliminin ardından karaciğerde hızla metabolize olur. Nikotin, *pyridine* ve *pyrolidine* aminlerini içerir. Her iki temel metaboliti de oksidaz sistemini etkiler. Nikotin, gen ekspresyonu, hormonal salınım ve enzim aktiviteleri olmak üzere bir çok biyolojik işlevi etkiler(1).

Nikotin'in endotel hücrelerin biyolojisi üzerindeki etkileri bilinir(2). Kan beyin bariyerinin temelini, kandan beyne madde geçişini sınırlandıran özel yapılar olan, beyin küçük damarlarının endotel hücreleri arasındaki esnek ancak dar aralıklar (*tight junctions*; TJ) oluşturur. Deneysel bir çalışmada, devamlı nikotin infüzyonu altında TJ ile bağlantılı proteinlerin miktarı ve dağılımı incelenmiştir. Bu proteinlerden ZO-1'in hücresel dağılımını değiştirdiği, *Clouidin-3*'ün TJ immün reaktivitesini azalttığı gözlemlenerek, nikotinin kan beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirdiği anlaşılmıştır(3).

Beynin tütünden etkilenişi;

Sigaranın üzerinde en çok çalışılmış bileşeni olan *Nikotin*, beyindeki endojen nöral yollarla etkileşerek bir çok kronik tekrarlayıcı bozukluklara neden olan bir psikostimülandır. Diğer haz verici maddeler gibi, beyinin doyum (tatmin) sistemi olarak bilinen "*Mezolimik Dopaminerjik Aktivasyon Yolları*"nı kullanır(4). Bütün diğer bağımlılık yapan maddeler gibi *Nukleus Akkumbens*'te Dopamin düzeyini artırır(5).

Beynin bu zevk ve doyum (haz-tatmin) sisteminde Kannaboid reseptörleri (CB1) bulunur ve Marihuana'nın aktif bileşenlerinden biri olan *Delta(9)-THC*'nin ve Nikotinin Dopamin salınmasını düzenleyici etkileri vardır.

Memelilerin santral sinir sisteminde bulunan *Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri* (nAChRs) ise alfa ve beta alt birimleri (alfa2-7, beta2-4) olan pentamerik özellikte bir sülaledir. Beyinde Alfa4beta2 ve alfa7

alt tipleri çoktur. (6,7)

Nikotin'in presinaptik Dopamin terminallerindeki nAChRs'i etkileyerek, neostriatum'dan Dopamin salınımını artırma etkisinin doza bağımlı olduğu, fareler üzerinde yapılan bir çalışma ile anlaşılmıştır. Düşük doz (1 mikrom) Nikotin ile, dopaminerjik terminaldeki *alfa4beta2nAChR*'lerin aktivasyonu gibi *Striatopallidal* indirekt nöronal iletimdeki D2 resöptörleri de uyarılmaktadır. Yüksek doz (100 mikrom) Nikotin ile, dopaminerjik terminaldeki *alfa4beta2nAChR*'lerin aktivasyonu ve Glutaminerjik terminaldeki *alfa7 nAChR*'lerin uyarımı ile Dopaminerjik terminalden NMDA/AMPA aktivasyonu ile Glutamat salınımının aktivasyonunu gibi, D₁ reseptörleri üzerinden striatonigral direkt yol sinyalleri artırılmaktadır(8). Nikotin dozunun D₁ ve D₂ Dopamin reseptörleri üzerindeki etki farklılığı, sigara bağımlılığının dozla ilintisinin nedeni olabilir(9,10).

Nikotin vücutta hemen her organda olduğu gibi periferik ve santral sinir sisteminde bulunan başka bazı reseptörleri de uyarılmaktadır. Glutamat'a duyarlı iki boyutlu görüntüleme teknikleri ile, beyindeki Glutaminerjik nöronlardan Glutamat salınımını arttırdığı sıçan çalışması ile gösterilmiştir. Glutamat salınımının repetitif olarak uyarıldığı görülmüştür(11)

Hangi mekanizma ile yaptıkları pek bilinmese de nikotin gibi psikostimülanların *Ventral Tegmental Alan* (VTA)'daki GABA-B reseptör etkinliğini azalttığı bilinir. İnsan beyinde GABA-B reseptör agonisti olarak etki yapan Baklofen ile yapılan bir deneysel çalışmada, bu etkininin VTA'dan Dopamin salınımını azaltarak oluşturduğu gösterilmiştir(12).

Sigara içiminin ardından bazı beyin bölgelerindeki *bölgesel kan akımı* ile arteriyal plazma Nikotin konsantrasyonu incelenmiştir. Bir gece boyunca sigara içirilmeyen bağımlılarda sabah ilk sigaranın içilmesinin ardından yapılan incelemelerde oksipital korteks, serebellum ve talamusta bölgesel kan akımında artış görülürken, *Anterior Singulat*, *Nukleus Akkumbens*, *Amigdal* ve *Hipokampus*'ta azalma saptanmıştır. İkinci sigaranın içilmesinden sonra bu artış ve azalmalarda oluşan fark daha az belirgindir. En büyük değişikliğin serebellum ve oksipital kortekste olduğu görülmüştür(13).

Sigara içilmesinin pek çok hastalığa, sakatlığa ve ölüme neden olduğu bilinir. Diğer sistemler üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, uykuyu

etkileyerek, bir çok başka mekanizma üzerinden de zararlı olduğuna ilişkin veriler giderek artmaktadır(14).

Bağımlılık gelişimi

Sigaradaki bağımlılık yapan en önemli madde Nikotindir. Kokain ve Anfetamin gibi Nikotin de doğrudan Sariatum'u etkileyerek Dopamin salınımını artırır. Ancak bu tonik değil fazik bir aktivitedir. Bu "burst" benzeri "fazik" Dopamin sinyalleri, nikotin bağımlısı olanlarda haz arayıcı davranışının kritik noktasını oluşturur(15,16).

Dopamin işlevleri ile ilgili olarak oluşan Nikotin bağımlılığının nöroendokrin ve nörofizyolojik özellikleri de araştırılmıştır. Büyüme hormonu yanıtının sigara içenlerde içmeyenlerden belirgin olarak daha az olduğu ve bağımlılığın derecesi ile bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Nörofizyolojik performansın sigara içiminden etkilenmediği ancak teşvik edici uyanların içenlerde belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Böylece sigara içiminin santral dopamin D₂ reseptörlerinin duyarlılığını azalttığı ve bu durumun Nikotin kesildikten 12 saat sonra bile sürdüğü anlaşılmıştır(17).

Nikotin alımı ile oluşan haz arama etkisinin merkezi olduğu bilinen *Mezolimik Dopaminerjik Sistem*'deki bir yetmezlik, sigara içimini durdurmaktadır. Periferik kandaki lenfositlerin Dopamin reseptör ekspresyonunun beyindekiler ile ilişkili olduğu düşünülür. Lenfositlerde PCR tekniği ile Dopamin D₃ ve D₄ için mRNA ekspresyonu araştırılmıştır. Sigara içenlerde Dopamin D₃ mRNA ekspresyonu % 30 azalmış bulunurken, eskiden içmiş olanlarda ve hiç içmeyenlerde fark bulunmamıştır. Bu, daha önceki kanıya uygun olarak, sigara içiminin sürdürülmesi için oluşan dürtüde D₃ mRNA ekspresyonunun rolünü göstermektedir(18,19).

Bağımlılık oluşmasında olası bazı moleküler etkilenmeler vardır. *Allopregnanolone* ve *pregnanolone* nörosteroiddirler ve *Pregnan X reseptör(PXR)*'ü uyarırlar. PXR'in vücudun belli başlı dokularında bulunduğu bilinir. Beynin belirli bölgelerinde de bazı izoformlarının bulunduğu, beyni etkileyen bazı kimyasallarda da PXR ligantlarının var olduğu anlaşılmıştır. Nikotin'in beyinde PXR için etkin bir aktivatör olduğu, bu aktivasyon ile Nikotin'in psikoaktif olmayan metaboliti olan *Cotinine*'e dönüştüğü anlaşılmıştır. Bu, Nikotin'e tolerans gelişmesini sağlayan moleküler mekanizmalardan biridir(20).

İnsanlarda nikotin infüzyonu yöntemi ile

yapılan PET çalışmalarında, Nikotin'in Ventral Tegmentum'dan Dopamin salınımını arttırdığı anlaşılmıştır. Bir çalışmada ise sigara içen kişiler 10'ar dakika süreyle PET aleti dışına çıkarılmışlar, bu mola sırasında bir grubun sigara içmesine izin verilirken diğer gruba içirilmemiştir. Sonrasında yinelenen PET incelemeleri ile molada sigara içmiş olanlardaki Dopamin salınımının, molada sigara içmemiş olan bağımlılardan daha çok olduğu gösterilmiştir(21)

Nikotin'in bağımlılık yapıcı etkisini üç temel yol ile oluşturduğu düşünülür. Birincisi, Dopamin nöronlarının nAChRs'leri desentize veya aktive etmesidir. İkinci olarak yine Dopamin nöronları üzerinden Gutaminerjik eksitasyon ve GABA' erjik inhibisyon yapmasıdır. Böylece sinaptik plastisiteyi değiştirerek uzun süreli potansiyelleri artırır. Üçüncü olarak da kısa süreli direkt Dopaminerjik nöron eksitasyonu ile, artmış Glutaminerjik afferent aktivite ve postsinaptik koinsidens sinaptik potansiyeli başlatmasıdır. Sonuç olarak bu sinaptik olaylar sayesinde mezensefalondaki Dopamin nöronlarında görece olarak uzun süreli bir aktivite artışı oluşur. Bu sonuçlar diğer çalışmalardan kaynaklanan verilerle birleştirildiğinde, sinaptik değişikliklerin öğrenme ve bellek ile ilgili etkiler yarattığı savına katkıda bulunur(22).

Madde bağımlılığı çoğunlukla adolosan çağda başlamaktadır(23). Hayvan deneyleri ile diğer bağımlılık yapan maddelerden farklı olarak, erken adolosan çağda başlanan Nikotin'in haz verici etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Beynin dış uyanlara duyarlılığının değiştiği, prefrontal döngülerin işlevsel olgunlaşmasının olduğu adolosan dönem bilişsel açıdan en esnek olunan dönemdir. Bu nedenle madde bağımlılığının adolosan çağda nasıl etkiler yaptığına ilişkin daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmemektedir(24).

Nöral gelişim ve plastisite;

Çevresel etkenlerin ve bazı maddelerin nörolojik gelişimi bozan etkileri nörotransmitter sistemi üzerindedir. Asetilkolin ve diğer nörotransmitterlerin beyin gelişiminde trofik rolleri vardır. Gebelik süresinde sigara içilmesi ile doğrudan doğruya ve çevrede sigara içilmesi ile dolaylı olarak fetusa ulaşan Nikotin'in, beyin gelişimi üzerindeki uzun süreli etkileri incelenmiştir. Fetal çağda alındığında, asetilkolinin trofik etkilerini azaltarak, beyin hücrelerinin çoğalma ve farklılaşması, sinaps gelişimi ve

işleyişini ve sonuçta davranış performansını bozduğu anlaşılmıştır. Gelişimsel nörotoksitenin, adelosan çağı da içerecek şekilde beyin gelişiminin sonraki dönemlerini de etkilediği anlaşılmıştır(25).

Beyindeki *Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri* (nAChRs) sinaptik geçişi başlatmaktan çok düzenlemekte görev alırlar. nAChR'leri Ca^{2+} için çok geçirgendir. Ca^{2+} 'nin bu düzenleyici etkilerde kritik bir rolü vardır. Reseptör uyarımından gelişen iyon akışı sürecinde bir çok hücre içi oluşum işe karışır. Nikotin'in öğrenme ve belleği artırıcı, bağımlılık yapıcı, nöron koruyucu ve nöronal gelişimi bozucu birbirine zıt bir çok etkisinin anlaşılabilmesi için kalsiyum üzerinden işleyen bu iyonik mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir(26).

Alfa7 Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri, hem akson ve sinaps gelişiminde hem de sinaptik plastisitede rol aldıklarından, gelişimsel nörotoksitede olası hedeflerdir. Bu nedenle olası nöroteratojenler için biyolojik bir belirteç olarak kabul edilebileceğini varsayan bir deneysel çalışmada, prenatal olarak devamlı Nikotin uygulanması ile postnatal aksonogenez ve sinaptogenez defisitleri ve alfa7 nikotinik asetilkolin reseptörlerinde geç değişiklikler oluştuğu saptanmıştır(27).

Deneysel hayvan çalışmaları, fetal evrede vücuda verilen Nikotin'in, nikotinik asetilkolinerjik reseptör(nAChRs)'leri uyararak, noroteotojen etki gösterdiğini ve beyin gelişimini bozduğunu göstermiştir. Ayrıca DNA azalması ile hücre kaybı, hücrenin ve dentritik uzantılarının şekil değişiklikleri olduğu şeklindeki gözlemler, bu etkinin sadece nAChRs'lar üzerinden olmadığını, başka bazı mekanizmaların da söz konusu olduğunu düşündürmüştür. Nikotin ile beraber Kolin verildiğinde bazı bölgelerin hasardan korunduğu ancak başka bazı bölgelerin daha çok hasara uğradığı da görülmüştür. C vitamini eklendiğinde, nAChRs yanıtında artış, *Kaudat* bölgede hasardan korunma, ancak bazı beyin bölgelerinde de oksidatif strese karşı duyarlılıkta artma gibi karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Böylece fetal evrede alınan nikotinin yarattığı gelişimsel hasarın bazı beyin bölgelerine özel olduğu, diyet önlemleri ile bu etkilerden korunulabileceği ancak bu uygulamaların bazı beyin bölgelerindeki hasarı daha çok arttırabileceği anlaşılmıştır(28).

Bilişsel İşlevler;

Davranışta ve psikolojik işlevlerde kalıcı

değişiklikler, öğrenme ve bellekle bağlantılı deneyimlerle oluşur. Bu değişim, ilişkili beyin döngülerinin sinaptik bağlantılarının yeniden düzenlenmesi ile yani yapısal plastisite ile oluşur. Bu mekanizmalardan bazılarının yaşam boyu süren bağımlılıklara temel oluşturabildiği düşünülmekle birlikte yakın zamana kadar bunu kanıtlayan çalışmalar yapılmamıştı. Bağımlılık yapan maddelerin yapısal plastisiteyi ve diğer deneyime dayalı plastisite şekillerini etkileyip etkilemediği de gösterilmemişti(29). Amfetamin, Kokain, Nikotin ve Morfin'in, hem *Nukleus akkumbens* gibi haz ve motivasyon ile ilgili, hem de prefrontal korteks gibi karar verilmesi ve bazı davranışların inhibibe edilmesi ile ilgili bazı beyin bölgelerinde bulunan sinir hücrelerinin dentritik çıkıntılarında ve dentritlerin yapısında değişiklikler yarattığına ilişkin kanıtlar biriktirilmiş(30,31,32). Bu kanıtlara ters düşer şekilde Nikotin'in öğrenme ve bellek üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmaların varlığı şaşırtıcıdır.

Ülkemizde yapılan deneysel bir çalışmada, 3 gün (subakut) veya 21 gün (kronik) 0,4 mg/kg nikotin uygulanan sıçanlarda öğrenme ve bellek test edilmiştir. Kronik kullanımda Hipokampus'ta asetil kolin içeren veziküllerde artma saptanarak uzun süreli nikotin kullanımının kolinerjik aktiviteyi artırarak bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkiler yaptığı sonucuna ulaşılmıştır(33).

Erciyes Üniversitesinde yapılan bir diğer çalışmada ise sigara içenler ile içmeyenler arasında, uyarılmış potansiyel değerleri arasında bir fark bulunmaması üzerine kronik içiciliğin kognitif işlemlerde bir düzelme yaratmadığı sonucuna varılmıştır(34).

Nikotin ve analoglarının incelenmesi sonucunda Alzheimer, Parkinson ve Tourette gibi hastalıkların tedavisi için yararlı olabileceği söylenmektedir(35).

Sigara içen yaşlılarda, içmeyenlerle kıyaslandığında *enterorinal korteks* ve *hipokampus*larının bazı bölgelerinde, hücre sayısında farklılık olmadığı halde nAChR'lerin alfa4 immun reaktivitesinde artış olduğu görülmüştür. Her bölgede inceleme yapılmadığı, ancak incelenen bazı bölgelerde de Alfa 7 immün reaktivitesinde de azalma olduğu bildirilmiştir. Normal yaşlılıkta akson terminalleri ve dentritlerde alfa4 reseptörlerinde azalma olduğu, Alzheimer gibi dejeneratif hastalıklarda astrositlerde alfa 7 aktivasyonu arttığı için, sigara içen yaşlılarda saptanan bu tersine bulgular, kognitif yıkım

gelişen durumlarda nikotin gibi agonistler ile yapılabilecek tedaviler için bir pencere olabileceği ileri sürülmüştür(36,37).

Manyetik Rezoans İnceleme (MRI) yöntemi ile yapılan bir çalışmada sigara içenlerde ventrikül genişlemesi ve atrofi şeklinde belirgin anormallikler olduğunu gösterilmiştir. Sigara içenlerde *Lateral Prefrontal Korteks* (PFC)'te iki yanlı gri madde hacmi ve yoğunluğu azalmış, *Anterior Singulat Korteks* (ACC) sol dorsalinde hacim azalması, sağ serebellum da gri madde yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Bu bölgelerin yanı sıra Ventral Striatum ve Talamus'ta sigara içenlerle içmeyenler arasında belirgin fonksiyonel farklar saptanmıştır. PFC değişikliklerinin şiddeti ile, içilen sigara miktarı (paket/yıl) arasında tersine bir bağlantı bulunmuştur. Böylece kronik sigara kullanımı ile beyindeki yerel gri madde yıkımının bağlantısı olduğu gösterilmiştir(38).

Psşik etkiler;

Hayvanlarda yapılan mikrodiyaliz çalışmaları ile bağımlılık yapan maddelerin *n.accumbens'*deki ekstrasellüler Dopamin miktarını bütünüyle arttırdığı gösterilmiştir(39). İnsanda yapılan görüntüleme çalışmaları ile de, psikostimülanlarla bağlantılı olarak Striatum'daki ekstrasellüler Dopamin'in arttığı sırada kişinin kendisini daha iyi (öforik) hissettiği kaydedilmiştir(29).

Anksiyete Bozuklukları ile sigara içimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, Nikotin'in normal beyindeki anksiyete ve stres yanıtlarını etkileyerek anksiyete düzeyini değiştirdiği gösterilmiştir. Sigara içenler arasında anksiyete bozukluklarına sık rastlanması, bunun bir başa çıkma stratejisi olarak kullanıldığını düşündürmüştür. Bunun altında yatan nörobiyolojik ve davranışsal mekanizmaların anlaşılması, sigara bırakanlara yapılan yardıma katkıda bulunacaktır(40).

Nikotin bağımlılığı ile saldırgan davranışlar arasında bağlantı gözlenmektedir(41). Deri bantları ile Nikotin verilerek yapılan bir PET çalışmasında, *Bushman Agresyon Testi* ile daha az saldırganlık saptanan bireylerde beyinde Nikotin'e karşı metabolik değişiklikler oluşmadığı halde, yüksek saldırganlık gösterenlerde düşük doz Nikotin ile bile beyinde iki yanlı olarak belirgin metabolik değişiklikler oluştuğu görülmüştür. *Dikkat Testleri* ile bu tür bir fark gözlenmemiştir. Davranış olarak daha hostile olan bu bireyler, öfke, sabırsızlık, toleranssızlık, irritabilite ve sinirlilik alt

birimlerinden daha fazla puan alırken, mutluluk, gevşeme ve merak puanları daha düşüktür. Sigara içenler içmeyenlerden daha sabırsız ve huzursuz bulunmuştur. İçenler arasında görülen bu dramatik metabolik farklılıklar, Nikotin bağımlılığının olası açıklaması da olabilir(42).

Metabolik etkiler;

Nikotin alımının besin alımını azalttığı (hipofazik etki) bilinir. Nikotinin beyin sapında c-Fos ekspresyonunu uyardığı da bilindiğinden, bu ikisi arasındaki neden sonuç ilişkisi araştırılmıştır. Farelerde yapılan ve ventrikül içine önce nikotin sonra antagonisti (*Mecamylamine*) verilerek yapılan bir araştırma, bu görüşü destekler sonuçlar vermiştir(43).

Benzer şekilde oral glikozun tütün isteğini azalttığı da bilinmektedir. Bunun nedeninin glikoz alımı ile beynin Serotonin kaynağı olan Triptofan alımının artması olduğu düşünülür. Sigara içenlerde, *Aspartam* ile plesebo kontrollü olarak yapılan çift kör bir çalışmada, glikozun tütün isteğini ve yoksunluk belirtilerini azalttığı, bu sırada serum Triptofan düzeyinin azaldığı, Serotonin düzeyinin ise kadınlarda daha az olmak üzere arttığı gösterilmiştir(44).

İmmun ve inflamatuvar etkiler;

Nikotin'inde diğer bağımlılık yapıcı maddeler gibi nöroimmün sistem üzerine etkisi olduğu, özellikle proinflamatuvar sitokinler (örneğin TNF alfa) üzerinden enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir(45).

Santral sinir sisteminin neredeyse bütün dejeneratif hastalıklarında kronik bir inflamasyon bulunmaktadır. Bu inflamasyonda *Mikroglia* diye bilinen beyindeki mononükleer fagositlerin rolleri önemlidir. Nöron ve astrositler sağlam olduğunda, oluşan immün yanıtın derecesi denetlenebilmektedir. Böylece, endojen sinyalleri tam olarak anlayamamış olsa da inflamasyon sınırlı tutulabilmektedir. Periferik sinir sisteminde endojen kolinerjik antiinflamatuvar yolun, kan kökenli makrofajlarda bulunan alfa7 *Nikotinic asetil kolinerjik reseptörler* (nAChR) ile oluşturulduğu yakın zamanda gösterilmiştir(46). Beyinde de benzer şekilde bir mikroglial aktivasyon sisteminin var olduğu düşünülerek yapılan bir çalışmada, *alfa 7 nikotinic reseptörler* aktivasyonu ile seyreden mikroglial bir sistemin varlığına ilişkin bulgular saptanmıştır(47).

Tedavi;

Nikotin toksisitesinin varlığı kesin olarak bilinmekle birlikte mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Oksiadatif stres (OS), reaktif oksijen türlerinin oluşumu, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı olası mekanizmalardır. Nikotin ile oluşan oksiadatif stresin, akciğerler, kardiovasküler sistem, santral sinir sistemi, karaciğer, böbrekler, testisler, ovarium, pankreas ve özofagus'ta önemli hasarlar oluşturduğuna ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Bu yıkıcı etkileri azaltacağı umulan antioksidan tedaviler için büyük ölçekli çalışmaların planlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir(48,49).

Opioid peptitler ve reseptörlerinden oluşan endojen opioid sistemin haz ve ödül arama ile ilgili olduğuna ilişkin yoğun deneysel veriler vardır(50). Örneğin beslenme davranışı belirli beyin bölgelerindeki endojen opiatid sistemin farklı komponentleri ile kontrol edilmektedir. Benzer şekilde Morfin, Nikotin, Kokain, Alkol ve Amfetamin'ler gibi kötüye kullanımı olan maddelerin *Nukleus akkumbens*'te ekstrasellüler Dopamin artışına neden olduğu da bilinmektedir. Dopamin artışı bu maddelerin kullanımı ile bağlantılı olduğu kadar yeniden aranma davranışı ile de bağlantılıdır. Bunun yanı sıra, *Ventral Tegmental Alan*'daki mikro opioid reseptörlerinin ya da *Nukleus akkumbens*'teki mikro ve delta opioid reseptörlerinin aktivasyonu *Nukleus akkumbens*'teki Dopamin yoğunluğunu arttırmaktadır. Bu farklı yerleşimdeki endojen opioid sistem, opioid ya da diğer bağımlılık yapan maddelerce uyarıldığında kendi etkilerini arttırmaktadırlar. Bu nedenle opioid antagonistlerinin, bağımlılık tedavisinde rolleri araştırılmaktadır(51).

Mu Opioid reseptörleri, doğrudan morfin ile uyarılırsalar da dolaylı olarak *Alkol*, *Kannaboitler* ve *Nikotin* tarafından da uyarılırlar. Bu reseptörlerin nöronal sinyal iletimi ve bunun düzenlenmesinde agonistik etkilerin çok güçlü olabileceği anlaşılmıştır. Bu reseptörlerle bağlantılı bir çok protein saptanmıştır. Morfin bağımlılığında rolü olan 30 kadar gen saptanmıştır. Bu reseptörlerin kendisinden öte, etkinlikleri ve burada rol alan proteinlerin anlaşılması, bağımlılık tedavisinde yeni stratejiler oluşturulmasına katkıda bulunabilir(52).

SR141716, bir *Kannaboid* (CB₁) reseptör antagonistidir. Dopamin salınımını engeller. Genetik girişimlerle CB₁ reseptörlerinin bloke edildiği hayvan deneylerinde opiat ve alkolün

zevk verici etkilerinin azaldığı görülmüştür.

İnsanlarda yapılan bir çalışmada *Rimonabant*'ın, Delta(9)-THC'nin subjektif etkilerini durdurduğu, sigarayı bırakmış olanların yeniden başlamalarını engellediği gözlenmiştir. Bu nedenle CB₁ reseptörlerinin etkinliklerini azaltmaya yönelik tedavi girişimleri değişik tipte madde bağımlılıklarının tedavisinde umut vermektedir(53).

Nikotin alımı ile oluşan. *striatal* ve *akumbal* Dopamin salınımını, Serotonin 2c reseptörlerinin seçici stimülasyonu durdurmaktadır. *RO60-0175*, bu amaçla kullanılan selektif bir Serotonin 2c reseptör agonistidir. Etkinliği doza bağımlıdır. Bu reseptörlerin antagonistleri ile de bu etkinlik durdurulmaktadır. Belki de *RO60-0175* ve benzerleri ile bağımlılık tedavisi mümkün olabilecektir(55).

Mecamylamine bir nikotik reseptör blokeridir. Mesopontin tegmentum ve ventral tegmentumda bulunan haz alma sisteminde görevli nikotik reseptörleri etkilediğinden tedavide kullanılabilir(56).

Nikotin'in nöroleptik kullanımına bağlı olarak gelişen Dopamin D₂ reseptör uyarısını önlediği hayvan deneylerinden bilinmektedir. Biri sigara içen diğeri içmeyen iki kişide *haloperidol* verilerek yapılan bir çalışmada, kronik içici olan bireyde *Tardiv Diskenezi* gelişmemiştir. Bu çalışmaya dayanarak, D₂ reseptör aşırı duyarlılığı patofizyolojisi üzerinden işleyen hareket bozukluklarında, nikotinin koruyucu bir etkinliği olabileceği düşünülmüştür(57).

Alzheimer hastalığında senil plaklarda beta-amiloid protein birikimi olduğu bilinir. Bir çalışmada Nikotin'in, kültüre edilmiş hipokampal nöronlarda A beta kökenli apoptozu önlediği gösterilmiştir. Kolinerjik nikotik antagonist olan *Mecamylamine* verilerek bu etki durdurulduğundan, nikotinin bu etkisinin nikotik reseptörler üzerinden olduğu düşünülmüştür(58).

Bağımlılığı engelleyici aşı çalışmalar sürdürülmektedir(59).

YORUM

Sigaranın doğrudan nörotoksik olduğu, nöron ölümlerine neden olduğu anlaşılmıştır. Fetal evrede sigaraya maruz kalınmasıyla, yaşamın ileri evrelerinde bile nöronal plastisitenin etkilendiği gösterilmiştir. Erişkin çağ yerine adolosan çağda sigaraya maruz kalmanın etkisinin daha belirgin olduğu da anlaşılmıştır. Kronik sigara kullanımının

MR ile saptanabilecek boyutta yerel beyin atrofileri yarattığı gösterilmiştir.

Sigaranın nöral plastisiteyi sinaptik yapı üzerinden olumsuz etkilediği, böylece öğrenmeyi ve belleği bozduğu bilinmektedir. Sonuçları bu bulgularla açıkça çatışan bazı çalışmaların, sigaranın bilişsel işlevler üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu göstermesi kafa karıştırıcıdır. Sigara endüstrisinin gizli reklam yapma konusundaki akıl almaz beceri ve gücü bilindiğinden, kanımca bu çalışmalara kuşkulu yaklaşılmaya hakkımız vardır.

Tütününün zararlarını önlemek konusunda, yapılması gereken pek çok şey vardır. Öncelikle "Sigara içmek" lafı ile sıradanlaştırılan durumu gerçek adıyla "sigara bağımlılığı" olarak adlandırmak gerekir. Potansiyel içici olan çocuklar ve gençlerin sigara içmenin bir bağımlılık olduğunu bilmesinin, başlanmasında önleyici olduğu anlaşılmıştır.

Tersine kesin bilimsel kanıtlara rağmen, her içicinin bağımlı olmadığı sadece bazı ağır içicilerin bağımlı olduğu, hatta "sigara bağımlılığı" diye bir şey olmadığı yolundaki yanlış kanı, kasıtlı olarak yaygınlaştırılmaktadır. Abartılı bir kazanç kapısı olan sigaradan çıkarı olanların, sistemli olarak yalan bilgi üretme başarıları karşısında, güncel ve doğru bilgiye ulaşmak ve bunu topluma iletmek gerekir. Hiç bir tıp dalında çalışan hiçbir hekim, kendini bu görevin dışında tutamaz. Nörologlar hiç tutamaz. Bu konunun kendisini ilgilendirmediğini düşünmek, her şeyden önce hekimlik etiği ile bağdaşmaz.

Sigara kullanan hekimlerin çokluğu, gerek zararları konusunda toplumu ikna etme zaafı yarattıkları için, gerekse de bu konudaki çalışma ve yazıların önünde görünmez bariyerler oluşturdukları için, sigara ile savaşımın önemli engellerindedir.

KAYNAKLAR

1. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 2004 May;43(6):619-32.
2. Abbruscato TJ, Lopez SP, Roder K, Paulson JR. Regulation of Blood-Brain Barrier Na,K,2Cl-Cotransporter through Phosphorylation during in Vitro Stroke Conditions and Nicotine Exposure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Aug;310(2):459-68. Epub 2004 Apr 01.
3. Hawkins BT, Abbruscato TJ, Egleton RD, Brown RC, Huber JD, Campos CR, Davis TP. Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution. *Brain Res.* 2004 Nov 19;1027(1-2):48-58.
4. Risso F, Grilli M, Parodi M, Bado M, Raiteri M, Marchi M. Nicotine exerts a permissive role on NMDA receptor function

in hippocampal noradrenergic terminals. *Neuropharmacology.* 2004 Jul;47(1):65-71.

5. Clark A, Little HJ. Interactions between low concentrations of ethanol and nicotine on firing rate of ventral tegmental dopamine neurones. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Aug 16;75(2):199-206.

6. Adams MR, Nikkel AL, Donnelly-Roberts DL, Watt AT, Johnston JF, Cowsert LM, Butler M, Kroeger PE, Frost L, Curzon P, Decker MW, Bitner RS. In vitro and in vivo effects of an alpha3 neuronal nicotinic acetylcholine receptor antisense oligonucleotide. *Brain Res Mol Brain Res.* 2004 Oct 22;129(1-2):67-79.

7. Amtage F, Neugebauer B, McIntosh JM, Freiman T, Zentner J, Feuerstein TJ, Jackisch R. Characterization of nicotinic receptors inducing noradrenaline release and absence of nicotinic autoreceptors in human neocortex. *Brain Res Bull.* 2004 Feb 16;62(5):413-23.

8. Iida Y, Ogawa M, Ueda M, Tominaga A, Kawashima H, Magata Y, Nishiyama S, Tsukada H, Mukai T, Saji H. Evaluation of 5-(11)C-methyl-A-85380 as an imaging agent for PET investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. *J Nucl Med.* 2004 May;45(5):878-84.

9. Silvestri S, Negrete JC, Seeman MV, Shammi CM, Seeman P. Does nicotine affect D2 receptor upregulation? A case-control study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Apr;109(4):313-7; discussion 317-8.

10. Hamada M, Higashi H, Nairn AC, Greengard P, Nishi A. Differential regulation of dopamine D1 and D2 signaling by nicotine in neostriatal neurons. *J Neurochem.* 2004 Sep;90(5):1094-103.

11. Qhobosheane M, Wu D, Gu Y, Tan W. A two-dimensional imaging biosensor to monitor enhanced brain glutamate release stimulated by nicotine. *J Neurosci Methods.* 2004 May 30;135(1-2):71-8.

12. Amantea D, Bowery NG. Reduced inhibitory action of a GABAB receptor agonist on [3H]-dopamine release from rat ventral tegmental area in vitro after chronic nicotine administration. *BMC Pharmacol.* 2004 Oct 20;4(1):24.

13. Domino EF, Ni L, Xu Y, Koeppe RA, Guthrie S, Zubieta JK. Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Mar;28(2):319-27.

14. Htoo A, Talwar A, Feinsilver SH, Greenberg H. Smoking and sleep disorders. *Med Clin North Am.* 2004 Nov;88(6):1575-91

15. Rice ME, Cragg SJ. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nat Neurosci.* 2004 Jun;7(6):583-4. Epub 2004 May 16.

16. Zhang H, Sulzer D. Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nat Neurosci.* 2004 Jun;7(6):581-2. Epub 2004 May 16.

17. Smolka MN, Budde H, Karow AC, Schmidt LG. Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Apr 28;

18. Czermak C, Lehofer M, Wagner EM, Prietl B, Gorkiewicz G, Lemonis L, Rohrhofer A, Legl T, Schauenstein K. Reduced dopamine D3 receptor expression in blood lymphocytes of smokers is negatively correlated with daily number of smoked cigarettes: a peripheral correlate of dopaminergic alterations in smokers. *Nicotine Tob Res.* 2004 Feb;6(1):49-54.

19. Chen X, Wu B, Kendler KS. Association study of the Epac gene and tobacco smoking and nicotine dependence. *Am J Med Genet.* 2004 Aug 15;129B(1):116-9.

20. Lamba V, Yasuda K, Lamba JK, Assem M, Davila J, Strom

- S, Schuetz EG.PXR (NR1I2): splice variants in human tissues, including brain, and identification of neurosteroids and nicotine as PXR activators. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 15;199(3):251-65.
21. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1211-8.
22. Pidoplichko VI, Noguchi J, Areola OO, Liang Y, Peterson J, Zhang T, Dani JA. Nicotinic cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction. *Learn Mem*. 2004 Jan-Feb;11(1):60-9.
23. Bottorff JL, Johnson JL, Moffat B, Grewal J, Ratner PA, Kalaw C. Adolescent constructions of nicotine addiction. *Can J Nurs Res*. 2004 Mar;36(1):22-39.
24. Leslie FM, Loughlin SE, Wang R, Perez L, Lotfipour S, Belluzia JD. Adolescent development of forebrain stimulant responsiveness: insights from animal studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1021:148-59.
25. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxins: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Jul 15;198(2):132-51.
26. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Jun;25(6):317-24.
27. Slotkin TA, Southard MC, Adam SJ, Cousins MM, Seidler FJ. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors targeted by cholinergic developmental neurotoxins: nicotine and chlorpyrifos. *Brain Res Bull*. 2004 Sep 30;64(3):227-35.
28. Slotkin TA, Seidler FJ, Qiao D, Aldridge JE, Tate CA, Cousins MM, Proskocil BJ, Sekhon HS, Clark JA, Lupo SL, Spindel ER. Effects of Prenatal Nicotine Exposure on Primate Brain Development and Attempted Amelioration with Supplemental Choline or Vitamin C: Neurotransmitter Receptors, Cell Signaling and Cell Development Biomarkers in Fetal Brain Regions of Rhesus Monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Aug 18;
29. Gatto GJ, Bohme GA, Caldwell WS, Letchworth SR, Traina VM, Obinu MC, Laville M, Reibaud M, Pradier L, Dunbar G, Bencherif M. TC-1734: an orally active neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulator with antidepressant, neuroprotective and long-lasting cognitive effects. *CNS Drug Rev*. 2004 Summer;10(2):147-66.
30. Robinson TE, Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:33-46.
31. Singer S, Rossi S, Verzosa S, Hashim A, Lonow R, Cooper T, Sershen H, Lajtha A. Nicotine-induced changes in neurotransmitter levels in brain areas associated with cognitive function. *Neurochem Res*. 2004 Sep;29(9):1779-92.
32. Cormier A, Paas Y, Zini R, Tillement JP, Lagrue G, Changeux JP, Grailhe R. Long-Term Exposure to Nicotine Modulates the Level and Activity of Acetylcholine Receptors in White Blood Cells of Smokers and Model Mice. *Mol Pharmacol*. 2004 Sep 21;I
33. Uzum G, Diler AS, Bahcekapili N, Tasyurekli M, Ziyilan YZ. Nicotine improves learning and memory in rats: morphological evidence for acetylcholine involvement. *Int J Neurosci*. 2004 Sep;114(9):1163-79.
34. Ascioğlu M, Dolu N, Gölgeci A, Suer C, Ozesmi C. Effects of cigarette smoking on cognitive processing. *Int J Neurosci*. 2004 Mar;114(3):381-90.
35. Ando K. Neuropsychopharmacological profile of nicotine. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2004 Apr;24(2):55-9.
36. Teaktong T, Graham AJ, Johnson M, Court JA, Perry EK. Selective changes in nicotinic acetylcholine receptor subtypes related to tobacco smoking: an immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004 Jun;30(3):243-54.
37. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:227-41.
38. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, Bota RG, Bartzokis G, London ED. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry*. 2004 Jan 15;55(1):77-84
39. Brown RW, Thompson KD, Thompson KN, Ward JJ, Thacker SK, Williams MT, Kostrzewa RM. Adulthood nicotine treatment alleviates behavioural impairments in rats neonatally treated with quinpirole: possible roles of acetylcholine function and neurotrophic factor expression. *Eur J Neurosci*. 2004 Mar;19(6):1634-42.
40. Khazaal Y, Cornuz J, Zullino D. Departement universitaire de psychiatrie adulte, Hopital de Cery, Lausanne. Are anxiety disorders associated to a particular addiction to smoking? Stress, anxiety and nicotine addiction. *Sante Ment Que*. 2004 Spring;29(1):73-80.
41. Wehner JM, Keller JJ, Keller AB, Picciotto MR, Paylor R, Booker TK, Beaudet A, Heinemann SF, Balogh SA. Role of neuronal nicotinic receptors in the effects of nicotine and ethanol on contextual fear conditioning. *Neuroscience*. 2004;129(1):11-24.
42. Fallon JH, Keator DB, Mbogori J, Turner J, Potkin SG. Hostility differentiates the brain metabolic effects of nicotine. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004 Jan;18(2):142-8
43. Guan G, Kramer SF, Bellinger LL, Wellman PJ, Kramer PR. Intermittent nicotine administration modulates food intake in rats by acting on nicotine receptors localized to the brainstem. *Life Sci*. 2004 Apr 16;74(22):2725-37.
44. Berlin I, Vorspan F, Warot D, Maneglier B, Spreux-Varoquaux O. Effect of glucose on tobacco craving. Is it mediated by tryptophan and serotonin? *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jul 31;
45. Friedman H, Eisenstein TK. Neurological basis of drug dependence and its effects on the immune system. *J Neuroimmunol*. 2004 Feb;147(1-2):106-8
46. Giunta B, Ehrhart J, Townsend K, Sun N, Vendrame M, Shytle D, Tan J, Fernandez F. Galantamine and nicotine have a synergistic effect on inhibition of microglial activation induced by HIV-1 gp120. *Brain Res Bull*. 2004 Aug 30;64(2):165-70.
47. Shytle RD, Mori T, Townsend K, Vendrame M, Sun N, Zeng J, Ehrhart J, Silver AA, Sanberg PR, Tan J. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem*. 2004 Apr;89(2):337-43.
48. Carroll FI, Ware R, Brieady LE, Navarro HA, Damaj MI, Martin BR. Synthesis, nicotinic acetylcholine receptor binding, and antinociceptive properties of 2'-fluoro-3'-(substituted phenyl)deschloroepibatidine analogues. Novel nicotinic antagonist. *J Med Chem*. 2004 Aug 26;47(18):4588-94.
49. Kovacic P, Cooksy A. Iminium metabolite mechanism for nicotine toxicity and addiction: Oxidative stress and electron transfer. *Med Hypotheses*. 2005;64(1):104-11
50. Kem WR, Wildeboer K, LeFrancois S, Raja M, Marszalec W, Braekman JC. Nicotinic receptor inhibition by Tetraponera ant alkaloids. *Cell Mol Neurobiol*. 2004 Aug;24(4):535-51.
51. Gianoulakis C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Curr Top Med Chem*. 2004;4(1):39-50.
52. Contet C, Kieffer BL, Befort K. Mu opioid receptor: a

gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2004 Jun;14(3):370-8.

53. Le Foll B, Goldberg SR. Cannabinoid CB1 anatgonists as promising new medications for drug dependence. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Nov 3;

54. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2004 Sep;27(9):561-8.

55. Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E. Selective stimulation of serotonin2c receptors blocks the enhancement of striatal and accumbal dopamine release induced by nicotine administration. *J Neurochem.* 2004 Apr;89(2):418-29.

56. Nakahara D. Influence of nicotine on brain reward systems:

57. Onal A, Uysal A, Ulker S, Delen Y, Yurtseven ME, Evinc A. Alterations of brain tissue in fetal rats exposed to nicotine in utero: possible involvement of nitric oxide and catecholamines. *Neurotoxicol Teratol.* 2004 Jan-Feb;26(1):103-12.

58. Liu Q, Zhao B. Nicotine attenuates beta-amyloid peptide-induced neurotoxicity, free radical and calcium accumulation in hippocampal neuronal cultures. *Br J Pharmacol.* 2004 Feb;141(4):746-54. Epub 2004 Feb 02.

59. Haney M, Kosten TR. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines.* 2004 Feb;3(1):11-8.