

Sigara İçme Davranışında Cinsiyet Farkı ve Nikotinin Temel Etki Mekanizmaları

SEX DIFFERENCE IN SMOKING BEHAVIOR AND THE BASIC MECHANISM OF THE NICOTINE EFFECTS

Y. Hakan Doğan¹

Özet

Nikotin, tütün bağımlılığının birinci etkenidir. Sigara hastalıklar ve ölümden sorumludur. Bu nedenle sigarayı bırakmak için birçok program ve replasman tedavisi geliştirilmiştir. Son 30 yılda sigara içiminde bir azalma olmasına rağmen kadınlar ve özellikle adolesan kızlarda azalma erkekler göre daha az belirgindir. Bunun nedenini aydınlatmak için yapılan çalışmalar, kadın ve erkeğin sigara içme davranışlarının farklı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Nikotin, sigara içme davranışının sürdürülmesi için beyindeki dopaminerjik sistemi etkiler. Bazı çalışmalar önemli bir bağımlılık merkezi olan nukleus akkumbenste nikotine dopamin yanıtının dişi hayvanlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farkın hormonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüş ve yumurtalıkları alınmış sıçanlarda nukleus akkumbensteki nikotine bağlı dopamin salınımının azaldığı saptanmıştır. Östrojenin sigara içmede ve bırakmada etkili olması muhtemeldir. Sigarayı bırakma programları ve replasman tedavilerinde cinsiyet farkının göz önünde tutulması ve tedavi yaklaşımlarının bu açıdan geliştirilmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: Sigara, nikotin, cinsiyet, dopamin, replasman

Summary

Nicotine is the primary component of tobacco that causes its habitual use. Smoking is responsible for diseases and death. Therefore there are a lot of cessation and replacement therapy programs to give up smoking. Although tobacco smoking has declined over the past 30 years, the decline has been less pronounced in women and especially in adolescent girls than in men. Studies made to clarify the underlying causes of this fact reveal that smoking behavior may be different in men than women. Nicotine acts on the dopaminergic system of the brain that leads the smoking behavior. In some studies, nicotine induced dopamine release in the nucleus accumbens; a very important point in the rewarding system is higher in female rats than in males. It is assumed that, this difference is related to the hormones and it is proven that, in ovariectomized rats, nicotine induced dopamine release in nucleus accumbens is declined. It is likely that estrogen is effective on smoking behavior and cessation. It is necessary that gender differences should be considered for better success of cessation and replacement therapy programs and therapeutic approaches should be developed under this point of view.

Key words: Smoking, nicotine, gender, dopamine, replacement

Sigara dumanı, katı ve gaz halde bir çok madde içerir. Nikotin, tütünde bulunan ve tütün bağımlılığında birincil suçlu olduğu düşünülen bir uyarıcıdır. Tütün bağımlılığı; birincil olarak da sigara içimi, koroner hastalıklar, periferik damar hastalıkları, felç ve akciğer kanserinde majör risk faktörü kabul edilen büyük bir sağlık problemi haline gelmiştir.^{1,2} ABD’de, tek başına sigara, yılda 400.000 ölümden ve kanser ölümlerinin %30’undan fazlasından sorumludur.³ Bunun yanısıra ni-

kotin analoglarının ülseratif kolit, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi bazı durumlarda tedavi edici bir ajan olarak denendiğini bilmekteyiz.^{4,5}

Sigara içmeyi sürdürmenin nikotinin ödül etkisine bağlı olduğu ve bu etkinin cinsiyetler arasında önemli derecede fark gösterdiği, erkeklerin bu etkilere dişilerden daha hassas olduğu varsayılmaktadır.⁶

Son 30 yılda sınırlanmış Batılı ülkelerde, tütün içimi azalmıştır; ancak azalma kadınlarda daha az belirgindir.⁷

¹⁾ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı.

Sigarayı bırakma tedavilerinde nikotin replasmanından kadınların fazlaca yarar görmediğine dair çok tutarlı kanıtlar vardır. Erkek ve kadınların nikotin replasman sonuçlarının ayrı ayrı belirtildiği hemen her klinik çalışmada kadınlar hafifçe ya da belirgin olarak daha kötü sonuçlara sahiptir.⁸ Bu çalışmaların bazılarında nikotin plasebodan daha iyi sonuç vermemiştir.⁹ Hiçbir çalışmada sigarayı bırakma yönünde kadınlar erkeklerden daha iyi neticeler göstermemiştir. Nikotin replasmanı, yoksunluk bulgularının geriletilmesinde genel olarak etkin olsa da, kadın içicilerde daha az etkindir. Tedavi, günümüzde, nikotin replasmanı üzerine odaklanmıştır,¹⁰ ancak nikotin etkisinin cinsiyete göre değişmesi, bu standart tedavinin sigara içen bir çok kadında yeterli olmadığını ve alternatif yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Nikotinin erkek ve dişideki etkilerinin karşılaştırılmasına yeterli dikkat gösterilmediği için nikotin replasmanındaki cinsiyet farkı hakkında henüz net bir açıklama yapılamamıştır.^{6,11} Ancak bazı araştırmalar, pozitif ya da negatif nikotinin dişide erkeğe göre daha az pekiştirici olduğunu önermektedir.⁶ Nikotin replasmanının sigara içimini baskılama etkisi dişilerde erkeklerden daha düşüktür.¹²

Hayvanlarda uzun dönemli nikotin uygulaması dişilerde serum prolaktin düzeyinin azalmasına, erkeklerde LH artışına,¹³ sigara dumanına aralıklı maruz kalma dişi sıçanlarda olmasa da,¹⁴ erkek sıçanda kortikosteron sekresyon artışına neden olur.¹⁵ Cinsiyet farklarını inceleyen ilk çalışmalardan birinde, ciltaltına verilen nikotinle, dişilerde, erkeklere kıyasla, beyinde daha yüksek nikotin konsantrasyonları elde edilmiştir.¹⁶

İnsanlarda olduğu gibi,¹⁷ dişi sıçanlar, nikotine özgü uyarıcı etkiye, erkeklere göre, daha az duyarlıdır.⁶ Dişi farelerin Y kollu labirentteki aktiviteleri nikotinin baskılayıcı etkisine daha az duyarlıdır.¹⁸ Aynı şekilde nikotin verilmesi aktif sakınma öğrenimini artırır.¹⁹ Nikotin uygulaması ile erkek sıçanlarda nikotinik asetilkolin reseptörleri artar. Laboratuvarımızda, kronik nikotin uygulaması erkek sıçanlarda, beyin 3H-cystine bağlama bölgelerindeki reseptörleri artırmış, dişi sıçanlarda ise bu tür bir artış saptanmamıştır.²⁰ Erkek, dişi ve yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlarda 0.4 mg/kg s.c. nikotinin oluşturduğu lokomotor aktivite değişikliği (önce depresyon, sonra uyarılma) dişilerde erkeklerden daha belirgindir;²¹ bu etki estradiol ile ilişkili olabilir.

Yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlarda, östrojen replasmanı, nikotininle uyarılmış dopamin salınımını artırırken, kastre erkek sıçanlarda azaltmaktadır. Nikotininle uyarılmış dopamin (DA) salınımının zirvesi östrojen verilmiş dişilerde, östrojen verilmiş erkeklerden daha yük-

sektir. Bu sonuçlar nikotine cevabın ve sigara içme davranışının cinsiyet ve seks hormonları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.²²

Nikotinin Yapısı

Nikotin, sigarada bulunan polonyum, radon, metanol, toluen, kadmiyum, bütan, DDT, hidrojen siyanür, aseton, naftalin, arsenik, amonyak, karbon monoksit gibi 3.885 toksik maddeden biridir. Nikotin bazı bitki türlerinin yapraklarında bulunan bir alkaloiddir ve birincil ticari kaynağı tütün bitkisinin (*Nicotinia tabacum* ve *Nicotinia rustica*) kurutulmuş yapraklarıdır. Kimyasal formülü $C_{10}H_{14}N_2$ ve molekül ağırlığı 162.23'dür. Kimyasal yapısı 3-(1-metil-2-pirrolidinil) piridin'dir ve Pinner tarafından ortaya çıkarılmıştır.²³

Asetilkolin (ACh), nikotinin bağlandığı reseptörün doğal agonistidir. ACh vücutta kolin ve asetilCoA'dan kolin asetilaz (kolin asetil transferaz, CAT) ile yapılır.

Nikotinin Etki Mekanizması

Vücuda giren maddeler, etkilerini bazı doğal maddeleri taklit ederek ya da devam eden bazı işlemleri engelleyerek gösterir. Nikotine aracılık eden spesifik bir maddenin varlığı 1905'te fizyolog John Newport Langley tarafından gösterilmiştir. Nikotin, nörotransmitter ACh'i taklit ederek etkisini gösterir. ACh hücre yüzeyindeki asetilkolin reseptörlerine (AChRs) tutunarak etki eder.

Sir Henry Dale, klasikleşmiş makalesinde (1914) vücuttaki asetilkolin reseptörlerini kendilerine bağlanan maddelere göre, muskarinik (mAChRs) ve nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChRs) olarak iki büyük gruba ayırmıştır. Muskarinik etki, parasempatik son organlarda, nikotinik komponent otonom ganglion ve nöromusküler kavşaktaki etkileri belirler. Santral sinir sistemindeki kolinerjik etki hem nikotinik hem de muskarinik mekanizmaları içerir. Böylece nikotinin vücuttaki etki yerlerinin kas-sinir kavşağı, otonom ganglionlar ve merkezi kolinerjik sinapslar olduğunu görmekteyiz. Kas-sinir kavşağındaki nikotinik reseptör genellikle 5 alt üniteden ($\alpha 2\beta\gamma\delta$) oluşan bir pentamerdir. İki adet olan α alt ünitesi ACh, değişik antagonistler, reseptör için irreversibl olan α -bungarotoxin gibi yılan venomunu tanıma bölgesidir. Agonist tanıma bölgesine tutunduğunda oluşan konformasyonel değişiklikle reseptörün ortasında iyon kanalı açılır. MEPP (miniature end plate potential) bu şekilde oluşur. MEPP'lerin toplanmasıyla kas lifi kontraksiyonu için gerekli depolarizasyon gerçekleşir. Nöromusküler iletide nikotinik reseptöre iki tip madde etki eder. Tübokürarin gibi kompetitif maddeler antagonist asetilkolinin reseptöre bağlanmasını engeller, kendi etki-

leri yoktur. Dekametonyum ve süksinilkolin gibi depolarize ediciler ACh reseptörünü agonist etkiye açarak uzamış depolarizasyon sağlar. Barbitüratlar, lokal anestetikler, atropin ve fensiklidin reseptörün iç tarafına bağlanarak ACh tarafından açılan reseptörü bloke eder. Nikotinin nöromüsküler kavşaktaki etkisi, stimülasyonu takiben bloktur. Otonom ganglionlarda uyarı sonrası ACh salınması postsinaptik nöronda hızlı bir EPSP (excitatory postsynaptic potential), yavaş EPSP, geç yavaş EPSP ve IPSP (inhibitory postsynaptic potential) oluşturabilir. Hızlı EPSP ACh'nin nikotinic reseptörlere etkisiyle gerçekleşir. Yavaş EPSP, ACh'in muskarinik reseptörlere etkisiyle muskarinik akımdan sorumlu potasyum kanallarını kapatmasıyla oluşur. Geç yavaş EPSP non-kolinergik, muhtemelen peptiderjik orijindir ve dakikalarca sürer. IPSP ise dopamini iletici olarak kullanan adrenerjik internöronlar tarafından iletilir. Hızlı nikotinic cevabı (hızlı EPSP) bloke eden maddeler fizyolojik ganglion iletimini de bloke eder. Ganglion bloke eden ajanlar; nikotin ve tetrametilamonyum gibi depolarize edici; heksametonyum ve klorizondamin, mekamilamin veya trimeftan gibi non-depolarize ediciler olarak ikiye ayrılır. Non-depolarize edici grup nikotinic reseptörlere agonist bağlanmasını engelleyen reseptör blokerleri ve agonist tarafından açılan kanalı bloke eden kanal blokerleri olarak iki alt gruba ayrılır.

Nöromüsküler kavşaktaki mezodermden gelişen nikotinic reseptörler ile otonom gangliondaki nöral krestten gelişen nikotinic reseptörler embriyolojik olarak farklıdır. Bu nedenle α -nörotoksinler ganglionlarda kas sinir kavşağında olduğu gibi blok yapmaz, κ -bungarotoksin (toksin F, bir tür yılan venomu) ise ganglionik reseptörleri bloke eder.

Nikotin, ganglion hücrelerinde önce kısa bir uyarı, ardından uzamış ganglion blokajı yapar. Postganglionik sempatetik nöronlarla adrenal medulla hücrelerinin benzerliği nedeniyle, nikotinin, adrenal katekolaminleri salıverici etkisi sürpriz değildir. Nikotin aynı zamanda postganglionik sempatik sinir sonlanımlarında noradrenalin salgılatır; sistemik nikotin uygulanması doku noradrenalin düzeyini azaltır. Adrenalin ve noradrenalinin kan düzeylerin nikotin dozuna bağlı olarak arttığı ve kalpte β -adrenerjik reseptörlerin azaldığı gözlenmiştir.²³

Santral sinir sisteminde ACh'nin hızlı eksitasyon (nikotinic), yavaş eksitasyon (muskarinik) ve inhibisyon (muskarinik) olarak üç tip etkisi saptanmıştır. Beynin değişik bölgelerindeki hücreler ACh'e ve kolinergik ilaçlara değişik cevaplar verir. Değişik beyin bölgelerinde, agonist bağlama ve uyarıya elektrofizyolojik yanıt açısından farklı reseptörler saptanmıştır.^{24,25} Nikotinic asetilkolin reseptörlerinin yapı ve fonksiyon farklılıkları nikotinin farklı etkilerini açıklamaya yardımcı olur. Niko-

tin bir reseptöre bağlandığında, iyon kanalının açılmasına neden olan alt ünitelerde allosterik bir değişime, sonra da kanalın kapanmasıyla duyarsızlığa yol açar.²⁶ İlginç bir bulgu, uzamış nikotin uygulamasının nikotinic reseptör sayısında artışa yol açmasıdır.^{27,28} Diğer sistemlerde ise reseptör artışı agonistten ziyade antagonist uygulanmasıyla ortaya çıkar.

Nikotinic reseptör aktivasyonu asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, beta-endorfin, glutamat vd. nörotransmitterlerin salınımına neden olur. Nikotin, büyüme hormonu ve ACTH salınımını da kolaylaştırır. Nikotinin bağımlılığa yol açma ve fizyolojik ödül oluşturma özellikleri DA salınımı ile kuvvetle ilişkili olmakla birlikte,²⁹ diğer nörotransmitterlerin salınımı ile de ilişkili olabilir.

Nikotinin farmakodinamiğinde iki nokta önem taşır. İlk olarak, doz-cevap ilişkisi kompleksdir ve ikinci olarak ta uygulamadan kısa bir süre sonra tolerans gelişir. Nikotin, düşük dozlarda, özellikle periferik kemoreseptör aktivasyonu ya da beyine doğrudan etki ile kalp hızında, periferik vazokonstriksiyonla da kan basıncında artışa neden olur. Yüksek dozlardaki nikotin, periferik nöron sistemini doğrudan etkileyerek ganglion uyarısına ve adrenal katekolamin salınımına neden olur. Çok yüksek dozda nikotin, ganglion bloku, muhtemel vagal uyarı ve beyin aktivitesi üzerinde doğrudan depresan etki ile hipotansiyon ve bradikardiye neden olur.

Nikotinic Asetilkolin Reseptörlerinin Dağılımı ve Fonksiyonel Özellikleri

Nikotinic asetil kolin reseptörleri ligandla kontrol edilen iyon kanalları ailesinden olup bu gruptaki glisin, γ -aminobütirik asid (GABA) ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) tarafından aktive edilen diğer reseptör kanalları ile yakın sekans benzerlikleri gösterir; içinden katyonların (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) geçtiği bir santral kanal çevresinde organize olmuş silindirik pentamer yapısındadır. Sekiz nöronal nAChR α geni ($\alpha 2$ - $\alpha 9$) ve üç α geni ($\beta 2$ - $\beta 4$) klonlanmıştır.^{30,31} Nöronal nAChR yılan venom toksini α -bungarotoksin (nBgt) bağlanmasına göre α Bgt bağlayan ve bağlamayan olarak ayrılabilir.³² α Bg'den farklı bir diğer yılan venomu, kas nAChRs'ne karşı nöronal nAChR'den daha selektif nöronal bungarotoxindir (nBgT).

Beyindeki nAChR, nöronun "somatodentritik", "preterminal" ve "presinaptik" olmak üzere değişik bölgelerinde bulunur.³³ Preterminal bölgedeki, reseptörler tetrodotoksin'e (TTX) duyarlı aksonal reseptörlerdir ve transmitter salınımını modüle eder, aksine presinaptik nAChR ise TTX'e duyarsız olarak nörotransmitter salınımını sağlar.

Nikotinik asetilkolin reseptör alt-birim kombinasyonlarının fonksiyonel özellikleri çoğunlukla Ca^{++} geçirgenliğine ve desensitizasyon özelliğine bağlıdır.³⁴ Genel olarak, beyin nAChR nöromusküler kavşaktakine oranla relatif olarak daha yüksek Ca^{++} geçirgenliğine sahiptir. En uç örnek ise homomerik $\alpha 7$ reseptörünün relatif Ca^{++} geçirgenliğinin NMDA tip glutamat reseptöründen daha fazla olmasıdır. $\alpha 7$ sübtip nAChR aynı zamanda en hızlı desensitizasyon kinetiğini gösterir. nAChR'nün diğer bir özelliği de içe doğrultucu (inward-rectifier) özellik göstermesidir. Negatif potansiyellerde içe akım iletirken pozitif membran potansiyelinde akım bunlar üzerinden geçmez.³⁵ Hem α hem de β subunitleri oluşturdukları reseptöre farklı fonksiyonel özellikler kazandırır.³⁶

Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Fizyolojik Rolü

nAChRs fizyolojik aktivasyonu kolinerjik hücrelerden köken alan sinyallere bağlıdır. Kolinerjik ileti beyin bir çok bölgesinde Ach'nin hücre dışına diffüzyonu, volüm transmisyonu ile olmaktadır.³⁷ Yapısal kanıtlar sadece %7-14 ACh salınım bölgesinde sıkı sinaptik kontakt varlığını göstermektedir.³⁸ Beyin nAChR ile sinaptik ileti yaptığının doğrudan kanıtı son derece azdır, daha çok transmitter salınımında modülatör rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte presinaptik bölgede nAChR adrenerjik, kolinerjik dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik ve serotoninerjik sinir uçlarında transmitter salınımını modüle eder.³³ Aktivasyonları Na^{+} ve Ca^{++} akımıyla sinir terminalini depolarize eder, böylece voltaj-kapılı Ca^{++} kanalları aktive olur. Diğer taraftan yüksek Ca^{++} geçirgenliği voltaj-kapılı Ca^{++} kanalından bağımsız olarak ekzositozu aktive eder.

Nikotin ve Beyin Dopaminerjik Sistemi

Nikotin, nigrostriatal ve mezokortikolimbik dopaminerjik sistemde DA salınımını, metabolizması ve dopaminerjik nöronun elektrofizyolojik özelliklerini farklı şekilde etkiler. Nikotin, striatal ve limbik dopamin döngüsünü ve metabolizmasını artırır. Nikotin, in vitro striatal kesit ve sinaptozomlardan 3H-dopamin salınımını artırır.³⁹ Nikotin in vivo striatal DOPAC ve HVA,⁴⁰ limbik bölgede ise özellikle akkumbal DOPAC konsantrasyonlarını artırır.⁴¹ Sistemik ya da lokal nikotin infüzyonu orta beyin dopaminerjik nöronlarında ateşleme frekansını uyarır.⁴²

Nikotinin lokomotor aktivite üzerindeki etkileri hayvan türüne, doza, verilmiş yoluna ve süreye bağlı olarak değişir. Sıçanlarda akut sistemik nikotin uygulaması hareketliliği iki aşamalı olarak etkiler; başlangıçta bastırır sonra uyarır.⁴³ Sıçanlarda nikotinin hareketi uyarıcı etki-

sinin mezolimbik dopamin salınımını uyarmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.⁴⁴

Sonuç

Erkek ve dişiler farklıdır. Bu farklılık üreme fonksiyonlarıyla sınırlı değil, beyin yapısal ve fonksiyonel organizasyonu, bilişsel ve davranışsal yeteneklerinde de mevcuttur. Cinsiyet hormonları beyin gelişiminin hem örgütlenmesinde hem de uyarılmasında etkilidir. Genetik cinsiyet gonadal cinsiyeti belirler, fenotipik cinsiyeti ise cinsiyet hormonları ile hayatın embriyonik, perinatal, pubertal ve yetişkinlik dönemindeki deneyimlerin etkileşimi belirler. Birçok nörotransmitter sistemde cinsiyet farkı vardır. Seksüel dimorfizm gösteren bir çok ileti sisteminden en çok ilgiyi çeken katekolaminler ve özellikle dopaminerjik sistem olmuştur. Cinsiyet hormonları öğrenme ve bellek süreçleriyle ilgili önemli bir alan olan hipokampusu etkiler. Öğrenme ve bellekte olduğu gibi bağımlılık davranışında da cinsiyet farkı vardır.⁴⁵

Şahiner ve ark. akut nikotin enjeksiyonuna nükleus akkumbensin dopamin salınımını cevabını dişilerde anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır.⁴⁶ Yaptığımız bir ön çalışmada ise nikotinin dopaminerjik sistemdeki etkisinin over hormonlarından etkilendiğini gözledik.⁴⁷

Santral dopaminerjik iletinin regülasyonunda cinsiyet farkı vardır.⁴⁸ Dişi sıçanların ekstrasellüler DA konsantrasyonları proestrus ve estrus fazlarında diestrus veya ovariektomiye göre daha yüksektir. Erkek sıçanların kastrasyonu ekstrasellüler DA konsantrasyonunu etkilemez. Sıçanda, ekstrasellüler striatal DA konsantrasyonunu, testiküler hormonlar değil, endojen over hormonları modüle eder.⁴⁹ Bu fark, dişi sıçanların sinaptik aralıktaki DA düzeylerini artıran psikostimülanların toksik ve pekiştirici etkilerine erkeklerden daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir.⁵⁰

Nikotinin kısa süreli uygulanması, asetilkolin salınımını ve ekstrasellüler dopamin düzeylerini artırır.⁵¹ Nikotin, mezolimbik sistemi nükleus akkumbens yoluyla değil, ventral tegmental alan yoluyla aktive eder.⁵² Bunun yanında nikotinin dopaminerjik nöronların presinaptik reseptörlerini aracılığıyla dopamin salınımını artırdığı belirtilmektedir.⁵³ Erkek ve dişide, üriner nikotin yıkım ürünlerinin metabolizmasının, elde edilebilirliğinin ve etkin yarı ömrünün farklı olduğu bulunmuştur.⁵⁴

Dopaminerjik sistem üzerindeki hormonal etkiler nikotine cevapta cinsiyet farkının altındaki bir mekanizma olabilir. Östrojen ve progesteron dopamin sisteminin fonksiyonunu kompleks bir yolla modüle edebilir.⁵⁵ Östrojen, aynı zamanda ovariektomili sıçanların beyinlerinden hazırlanmış striatal kesitlerde nikotine bağlı dopa-

min salıverilmesini²² ve nikotinik ligand 125I-bungarotoksinin suprakiazmatik nükleusa bağlanmasını da artırır.⁵⁶ Kanyt ve ark. nikotin ile cinsiyet ve over hormonlarının hareket üzerindeki etkileşimlerini araştırmışlar, ovariektomili sıçanlardaki bu çalışma nikotinin lokomotor aktive edici etkisinin gonad hormonları tarafından artırıldığını göstermiştir.²¹ Bu etkinin en muhtemel mekanizması dişilik hormonlarının lokomotor aktivitenin iletildiği mezolimbik dopamin sistemiyle etkileşimidir.⁴⁵

Sigara içiminin kognitif fonksiyonlar üzerine cinsiyete spesifik etkileri vardır; sözel görevlerde erkeklerin performansını iyileştirir, dişilerde subjektif güveni artırır, bu şekilde problem çözmede tercih edilen stratejiyi etkiler.⁵⁷ Sigara içimiyle cinsiyet arasında sözel test esnasında anlamlı etkileşim mevcuttur; erkeklerde sigara SRL'i'de (Skin resistance level) artırmış, dişilerde ise azaltmıştır. Akut sigara içme ile SRL'de erkeklerde rölaksasyon, dişilerde uyanıklık oluşur.⁵⁸

Beyin ve davranışların temelindeki cinsiyet farkının belirlenmesi davranış mekanizmalarını açıklamamıza izin vereceği gibi klinik hastalıkları anlamamıza ve tedavi stratejileri geliştirmemize de yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA ve ark. Cigarette smoking. A risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. *Arch Intern Med* 1989; 149(9): 2053-7.
2. Wang L, Kittaka M, Sun N, Schreiber SS, Zlokovic BV. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain microvascular tissue plasminogen activator in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(2): 136-46.
3. Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Harris KJ. Pharmacotherapy of smoking cessation. *Arch Fam Med* 2000; 9(3): 270-81.
4. Mihailescu S, Drucker-Colin R. Nicotine and brain disorders. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21(2): 97-104.
5. Wolf JM, Lashner BA. Inflammatory bowel disease: sorting out the treatment options. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(8): 621-6, 629-31.
6. Perkins KA, Donny E, Caggiula AR. Sex differences in nicotine effects and self-administration: review of human and animal evidence. *Nicotine Tob Res* 1999; 1(4): 301-7.
7. Fiore MC. Trends in cigarette smoking in the United States. The epidemiology of tobacco use. *Med Clin North Am* 1992; 76(2): 289-303.
8. Perkins KA. Sex differences in nicotine vs. non-nicotine reinforcement as determinants of tobacco smoking. *Exp Clin Psychopharmacol* 1996; 4: 119-132.
9. Killen JD, Fortmann SP, Newman B, Varady A. Evaluation of a treatment approach combining nicotine gum with self-guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58(1): 85-92.
10. Hughes J. Pharmacotherapy of nicotine dependence. Pharmacological Aspects of Drug Dependence: Toward an Integrative Neurobehavioral Approach'da. Ed. Schuster MJ, Newyork, Springer Verlag, 1996; 599-626.
11. Pomerleau CS, Pomerleau OF, Garcia AW. Biobehavioral research on nicotine use in women. *Br J Addict* 1991; 86(5): 527-31.
12. Perkins KA, Grobe JE, Stiller RL ve ark. Nasal spray nicotine replacement suppresses cigarette smoking desire and behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52(6): 627-34.
13. Jansson A, Anderson K, Fuxe K, Bjelke B, Eneroth P. Effects of combined pre- and postnatal treatment with nicotine on hypothalamic catecholamine nerve terminal systems and neuroendocrine function in the four week old and adult male and female diestrous rat. *J Neuroendocrinol* 1989; 1: 455-64.
14. Andersson K, Eneroth P, Fuxe K, Harfstrand A. Effects of acute intermittent exposure to cigarette smoke on hypothalamic and preoptic catecholamine nerve terminal systems and on neuroendocrine function in the diestrous rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988; 337(2): 131-9.
15. Anderson K, Fuxe K, Eneroth P, Mascagni F, Agnati LF. Effect of intermittent exposure to cigarette smoke on catecholamine levels and turnover in various types of hypothalamic DA and NA nerve terminal systems as well as on the secretion of adenohipophyseal hormones and corticosterone. *Acta Physiol Scand* 1985; 124: 277-85.
16. Rosecrans JA. Effects of nicotine on brain area 5-hydroxytryptamine function in male and female rats separated for differences of activity. *Eur J Pharmacol* 1971; 16(1): 123-7.
17. Schechter MD, Rosecrans JA. CNS effect of nicotine as the discriminative stimulus for the rat in a T-maze. *Life Sci* 1971; 10(14): 821-32.
18. Hatchell PC, Collins AC. The influence of genotype and sex on behavioral sensitivity to nicotine in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 71(1): 45-9.
19. Yılmaz O, Kanit L, Okur BE, Pogun S. Effects of nicotine on active avoidance learning in rats: sex differences. *Behav Pharmacol* 1997; 8(2-3): 253-60.
20. Köylü E, Demirgören S, London ED, Pogun S. Sex difference in up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Life Sci* 1997; 61(12): 185-90.
21. Kanyt L, Stoleran IP, Chandler CJ, Saigusa T, Pogun S. Influence of sex and female hormones on nicotine-induced changes in locomotor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62(1): 179-87.
22. Dluzen DE, Anderson LI. Estrogen differentially modulates nicotine-evoked dopamine release from the striatum of male and female rats. *Neurosci Lett* 1997; 230(2): 140-2.
23. Dominiak P, Kees F, Grobecker H. Changes in peripheral and central catecholaminergic and serotonergic neurons of rats after acute and sub-acute administration of nicotine. *Klin Wochenschr* 1984; 62 Suppl 2: 76-80.
24. McGehee DS, Role LW. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 521-46.
25. Karlin A. Structure of nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3(3): 299-309.
26. Lena C, Changeux JP. Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1993; 16(5): 181-6.
27. Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988; 50(4): 1243-7.
28. Collins AC, Luo Y, Selvaag S, Marks MJ. Sensitivity to nicotine and brain nicotinic receptors are altered by chronic nicotine and mecamylamine infusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271(1): 125-33.
29. Corrigan WA, Coen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994; 653(1-2): 278-84.
30. Elgoyhen AB, Johnson DS, Boulter J, Vetter DE, Heinemann S. Alpha 9: an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Cell* 1994; 79(4): 705-15.
31. Deneris ES, Boulter J, Swanson LW, Patrick J, Heinemann S. Beta 3: a new member of nicotinic acetylcholine receptor gene family is expressed in brain. *J Biol Chem* 1989; 264(11): 6268-72.
32. Lindstrom J, Anand R, Peng X, Gerzanich V, Wang F, Li Y. Neuronal nicotinic receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 757: 100-16.
33. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997; 20(2): 92-8.

34. Vernino S, Amador M, Luetje CW, Patrick J, Dani JA. Calcium modulation and high calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuron* 1992; 8(1): 127-34.
35. Haghghi AP, Cooper E. A molecular link between inward rectification and calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine alpha3beta4 and alpha4beta2 receptors. *J Neurosci* 2000. 20(2): 529-41.
36. Luetje CW, Patrick J. Both alpha- and beta-subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1991; 11(3): 837-45.
37. Descarries L, Gisiger V, Steriade M. Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol* 1997; 53(5): 603-25.
38. Descarries L. The hypothesis of an ambient level of acetylcholine in the central nervous system. *J Physiol Paris* 1998; 92(3-4): 215-20.
39. Grady S, Marks MJ, Wonnacott S, Collins AC. Characterization of nicotinic receptor-mediated [3H] dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum. *J Neurochem* 1992. 59(3): 848-56.
40. Freeman GB, Sherman KA, Gibson GE. Locomotor activity as a predictor of times and dosages for studies of nicotine's neurochemical actions. *Pharmacol Biochem Behav* 1987. 26(2): 305-12.
41. Grenhoff J, Svensson TH. Selective stimulation of limbic dopamine activity by nicotine. *Acta Physiol Scand* 1988; 133(4): 595-6.
42. Calabresi P, Lacey MG, North RA. Nicotinic excitation of rat ventral tegmental neurones in vitro studied by intracellular recording. *Br J Pharmacol* 1989; 98(1): 135-40.
43. Clarke PB, Kumar R. The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *Br J Pharmacol* 1983; 78(2): 329-37.
44. Benwell ME, Balfour DJ. The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *Br J Pharmacol* 1992; 105(4): 849-56.
45. Pogun S. Sex differences in brain and behavior: emphasis on nicotine, nitric oxide and place learning. *Int J Psychophysiol* 2001; 42(2): 195-208.
46. Şahiner M, Demirgören S, Pogun S. Siçan nükleus akkumbensinde nikotin dopamin, DOPAC, HVA düzeyleri üzerine etkisinde cinsiyet farklılığı. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 25. Ulusal Kongresi 1999; 59: Elazığ, Türkiye.
47. Doğan YH, Demirgören S, Pogun S. Siçan nükleus akkumbensinde nikotin ile oluşturulan dopamin salıverilmesine gonadal hormonların etkisi, in-vivo mikrodializ çalışması. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Kongresi. 2003; 59: GATA-Ankara.
48. Dluzen DE, Ramirez VD. In vivo changes in responsiveness of the caudate nucleus to L-dopa infusion as a function of the estrous cycle. *Brain Res* 1990; 536(1-2): 163-8.
49. Xiao L, Becker JB. Quantitative microdialysis determination of extracellular striatal dopamine concentration in male and female rats: effects of estrous cycle and gonadectomy. *Neurosci Lett* 1994; 180(2): 155-8.
50. Becker JB. Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64(4): 803-12.
51. Nordberg A, Romanelli L, Sundwall A, Bianchi C, Beani L. Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release and on nicotinic receptors in rats and guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1989; 98(1): 71-8.
52. Corrigan WA, Coen KM. Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT3 antagonists ICS 205-930 and MDL 72222. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(1): 67-71.
53. Levin ED. Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 108(4): 417-31.
54. Schepers G, Rustemeier K, Walk RA, Hackenberg U. Metabolism of S-nicotine in noninduced and aroclor-induced rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18(2): 187-97.
55. Saigusa T, Takada K, Baker SC, Kumar R, Stephenson JD. Dopamine efflux in the rat nucleus accumbens evoked by dopamine receptor stimulation in the entorhinal cortex is modulated by oestradiol and progesterone. *Synapse* 1997; 25(1): 37-43.
56. Miller MM, Silver J, Billiar RB. Effects of gonadal steroids on the in vivo binding of [125I] alpha-bungarotoxin to the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1984; 290(1): 67-75.
57. Algan O, Furedy JJ, Demirgören S, Vincent A, Pogun S. Effects of tobacco smoking and gender on interhemispheric cognitive function: performance and confidence measures. *Behav Pharmacol* 1997; 8(5): 416-28.
58. Furedy JJ, Algan O, Vincent A, Demirgören S, Pogun S. Sexually dimorphic effect of an acute smoking manipulation on skin resistance but not on heart-rate during a cognitive verbal task. *Integr Physiol Behav Sci* 1999; 34(4): 219-26.

Geliş tarihi: 02.10.2004

Kabul tarihi: 17.02.2004

İletişim adresi:

Dr. Y. Hakan Doğan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Bornova 35100 İZMİR
Tel: (0232) 388 28 68
Faks: (0232) 374 65 97