

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SEROTONİN TRANSPORTER GEN
POLİMORFİZLERİNİN SİGARA BAĞIMLILIĞI VE
ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KAMURAN KARAKÜLAH
DANIŞMAN
DOÇ.DR. ABDULLAH CEM ŞENGÜL**

DENİZLİ– 2013

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**SEROTONİN TRANSPORTER GEN
POLİMORFİZLERİNİN SİGARA BAĞIMLILIĞI VE
ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KAMURAN KARAKÜLAH**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. ABDULLAH CEM ŞENGÜL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.10.2012 tarih ve 2013TPF032 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2013

Doç.Dr. Abdullah Cem Şengül danışmanlığında Dr.Kamuran KARAKÜLAH tarafından yapılan “ Serotonin Transporter Gen Polimorfizmlerinin Sigara Bağımlılığı ve Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile İlişkisi” başlıklı tez çalışması 08/11/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU



ÜYE Doç. Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL



ÜYE Doç. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
08/11/2013

Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve bu çalışmanın başlangıç aőamasından itibaren katkılarından dolayı tez danıőmanım, Doç.Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL'e beni uzman hekimliğe hazırlayan hocalarım Prof.Dr. Hasan HERKEN'e, Prof.Dr. Nalan Kalkan OĞUZHANOĞLU'na, Prof.Dr. Filiz KARADAĞ'a, Prof.Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof.Dr. Fiğen ulha ATEŐĐI'ye, Doç.Dr. Gülfizar VARMA'ya, Yrd.Doç.Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Yrd.Doç.Dr. Melike Ceyhan ŞENGÜL'e çalıőmamı beraber yürüttüğüm Tıbbi Genetik AD'da Doç Dr. Emre TEPELİ ve biyolog arkadaşlara, çalıőmam süresince olanaklarını kullandığım Pamukkale Üniversitesi'ne, her aőamada yanımda olan asistan arkadaşlarıma, servis hemőirelerimize, bölüm sekreterlerimize, çalışma süresi boyunca, her türlü desteği, akademik katkıyı sağlayan ve bana hiçbir karşılık beklemeden bilim adına çalıőmama gönüllü olarak katılan hastalarıma, her zaman yanımda olan aileme, varlıkları ile moral ve neőe kaynağım olan eőim ve çocuklarıma sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Sigara Bağımlılığı	3
Tanımı	3
Epidemiyolji.....	4
Etiyolojisi	10
<i>Genetik Yatkınlık</i>	16
Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	23
Tarihçe	23
Epidemiyolji	25
Etiyolojisi	25
<i>Genetik Yatkınlık</i>	26
<i>Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Sigara Alkol ve</i>	
<i>Madde Kullanım Bozuklukları</i>	33
GEREÇ VE YÖNTEM	37
BULGULAR	48
TARTIŞMA	74
SONUÇLAR	89
KAYNAKLAR	92
EKLER	129

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMKB	Alkol Madde Kullanım Bozukluğu
APA	American Psychiatric Association
COMT	Katekolamin-o-metil-transferaz
CYP2A6	Member of the Cytochrome P450 Superfamily of Enzymes
DAT	Dopamin Taşıyıcı Geni
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRD2	Dopamin D2 Reseptör Geni
DRD3	Dopamin D3 Reseptör Geni
DSM-IV-TR	Criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Text Revision
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FCTC	Framework Convention on Tobacco Control
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FNBT	Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi
GATS	Global Adult Tobacco Surveillance System
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal Aks
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)

5-HTTLPR	5 -HTT Gene-Linked Polymorphic Region
5-HTR (2A)	Serotonin Receptor Gene
5-HTT	5-Hydroxytryptamine Transporter
ICD	International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	Long (Uzun allel)
MAO	Mono Amin Oksidaz
MPOWER	Tütün Salgını Kontrol Etmeye Yönelik Politika Paketi
PCR	PolymeraseChainReaction(Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
S	Short (Kısa allel)
SAMAY	Sigara,Alkol ve Madde Kullanım Yaygınlığı Araştırması
SNAP-25	The Synaptosomal-associated Protein, 25 kDa
SLC6A4	5 -HTT Geni (Solute Carrier Family 6 Member 4)
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
WUDÖ	Wender- Utah Derecelendirme Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Çalışmamıza katılan bazı bireylere ait 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesindeki insersiyon/delesyon polimorfizmini (5-HTTLPR) içeren elektroforez örnekleri	45
Şekil 2 Çalışmamıza katılan bazı bireylere ait 5-HTT geninin intron 2'deki VNTR polimorfizmini içeren elektroforez örnekleri	47
Şekil 3 Meslek gruplarında sigara içme oranları	49
Şekil 4 Cinsiyetlere göre sigara içme miktarları	51
Şekil 5 Sigara bağımlılarının nikotin yoksunluk belirtilerinin değerlendirilmesi	54
Şekil 6 Çalışma grubunun alkol kullanım özellikleri	55

TABLolar DİZİNİ		Sayfa No
Tablo 1	GATS Üye ülkelerden bazılarında sigara içen kişi oranları	5
Tablo 2	Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri	48
Tablo 3	Cinsiyetlere göre sigara başlangıç yaşları	50
Tablo 4	Vaka grubunun cinsiyete göre FNBT skoru ortalamaları	52
Tablo 5	Vaka grubunun cinsiyete göre nikotin bağımlılık düzeylerinin dağılımı	53
Tablo 6	Sigara bağımlılarının ailelerinde sigara içme oranları	54
Tablo 7	Çalışma gruplarının ailelerinde alkol kullanım özellikleri	56
Tablo 8	Çalışma grubunda cinsiyetlere göre DEHB özellikleri	57
Tablo 9	Çalışma gruplarına göre WUDÖ skorları	58
Tablo 10	Çalışma gruplarında DEHB tanı dağılımı	58
Tablo 11	Sigaraya başlangıç yaşı ile WUDÖ puanları ilişkisi	59
Tablo 12	Sigara başlangıç yaşı ile DEHB ilişkisi	60
Tablo 13	Bağımlılık düzeyleri ile DEHB ilişkisi	61
Tablo 14	Günlük içilen sigara miktarı ile DEHB ilişkisi	61
Tablo 15	Örneklemin 5-HTTLPR gen polimorfizmi bulguları	62
Tablo 16	Gruplara ait 5-HTTLPR gen polimorfizmi bulguları	63
Tablo 17	Sigara başlama yaşı ile 5-HTTLPR gen polimorfizmi ilişkisi	64
Tablo 18	DEHB açısından 5-HTTLPR gen polimorfizmi bulguları	65
Tablo 19	Bağımlılık düzeyleri açısından 5-HTTLPR gen polimorfizmi	66
Tablo 20	FNBT skorları açısından 5-HTTLPR gen polimorfizmi	66
Tablo 21	Örneklemin 5-HTT geni VNTR polimorfizmi bulguları	68
Tablo 22	Gruplara ait 5-HTT geni VNTR polimorfizmi bulguları	69
Tablo 23	DEHB tanılarını açısından 5-HTTGeni VNTR polimorfizmi	70
Tablo 24	Bağımlılık düzeyi ve 5-HTTGeni VNTR polimorfizmi	72
Tablo 25	FNBT skorları açısından 5-HTTGeni VNTR polimorfizmi	72

ÖZET

Serotonin Transporter Gen (5-HTT) Polimorfizmleri'nin Sigara Bağımlılığı ve Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile ilişkisi

Dr. Kamuran KARAKÜLAH

Bu çalışmada, sigara bağımlıları ile sigara kullanımı olmayan erişkinlerin 5-HTT Polimorfizmleri açısından karşılaştırılması ve aynı zamanda bu polimorfizmlerin Erişkin DEHB ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın örneklemini nikotin bağımlılığı tanısı olan olan 219 vaka ve 214 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu oluşturmuştur. Hastaların ayrıntılı klinik değerlendirilmesinin ardından alınan kan örneğinden 5-HTT gen polimorfizmi için genetik analiz yapılmıştır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Wender-Utah Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği, Fagerström nikotin bağımlılık testi uygulanmıştır. Sigara içen grupta Erişkin DEHB tanısı olan kişi sayısının kontrol grubundan daha fazla olduğu bulundu. Sigara bağımlılığı olan grubun WUDÖ skorları ile FNBT skorları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bulundu. Sigara bağımlılığı olan grupta, DEHB tanısı olan kişilerin daha erken yaşlarda aktif olarak sigara içmeye başladıkları fazla miktarda sigara içtikleri ve bağımlılık düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Sigara bağımlılığı olan grup ve kontrol grubu arasında 5-HTT promotor gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında bir ilişki bulunmadı. 5-HTT promotor gen polimorfizmi ile DEHB arasında bir ilişki bulunmadı. Sigara içen grupta 5-HTT VNTR geni 12 tekrar allelinin daha sık kontrol grubunda ise 10 tekrar allelinin daha sık olduğu bulundu. DEHB tanısı olan grupta 5-HTT VNTR geni 12 tekrar allelinin daha sık kontrol grubunda ise VNTR geni 10 tekrar allelinin daha sık olduğu bulundu. 5-HTT Promotor geni L alleli ve VNTR geni 12 tekrar alleleline sahip kişiler arasında sigara bağımlılığı riskinin yüksek olduğu bulundu. Çalışmadan elde edilen verilerin doğrulanabilmesi için aynı polimorfizmlerin farklı toplumlardaki sigara bağımlısı ve DEHB'li hastalarda çalışılarak, daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Serotonin Transporter, Gen, Sigara, DEHB

SUMMARY

The relationship of Two Genetic polymorphism of serotonin transporter Gene (5-HTT) with Smoking addiction and Adult Attention Deficiency Hyperactivity Disorders

Dr. Kamuran KARAKÜLAH

In this study, it is aimed to compare the adults who have nicotine dependence with the healthy adults who are non-dependence in terms of 5-HTT polymorphisms. It is also aimed to evaluate the association of these polymorphisms with the adult ADHD. 219 patient who had the diagnosis of nicotine addiction according to the DSM IV criteria and 214 healthy subjects participated in this study. Genetical analysis was carried out from the blood sample taken after the detailed clinical evaluation of patients for 5-HTT gene polymorphism. The participants were subjected to socio-demographic data form, Wender Utah Rating Scale for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults, Fagerström Tolerance Questionnaire. It has been observed that the number of persons with ADHD in smoking group is more than control group. It's been found that there is a positive relationship between the WURS scores and FTNQS scores. It has been observed that the individuals with ADHD started smoking in a earlier age and smoked more. It has been found that they had high FNQS scores. There hasn't been found a relationship between smoking group and healthy group in terms of 5-HTTLPR gene polymorphisms. It has been also found that there isn't any relationship between ADHD and 5-HTTLPR gene polymorphisms. It has been observed that the frequency of VNTR polymorphisms 12 alleles in smoking group is more than VNTR polymorphisms 10 alleles while the frequency of VNTR polymorphisms 10 allele is more than VNTR polymorphisms 12 allele in the control groups. It has been found that the frequency of VNTR polymorphisms 12 allele in ADHD group is more than non-ADHD group. It has been found that the persons who have promoter polymorphisms L allele and VNTR polymorphisms 12 allele are more riskful about smoking. However, our findings required new investigations which consist of larger samples in different societies.

Key Words: Serotonin Transporter, Gene, Smoking, ADHD

1- GİRİŞ

Dünya genelinde başta sigara olmak üzere tütün ürünlerinin kullanılması ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açmaktadır. Tütün kullanımına bağlı hastalıklar nedeni ile her altı saniyede bir insan ölmektedir. Bu nedenlerle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tütün kullanımını en yaygın halk sağlığı sorunlarından biri olarak tanımlamaktadır. Tüm dünyada 15 yaş üstü nüfusun yaklaşık %45'inin, ülkemizde ise %43'nün sigara kullanıyor olması, sorunun özellikle gençlik açısından önemli olduğunu göstermektedir. Gençlerde tütün ürünleri kullanımı açısından riskli grupların tespit edilip tedavi stratejilerini belirlerken sağaltımda bunların göz önünde bulundurulması, sigara bağımlılığı ile mücadelede önem kazanmaktadır (1).

Yapılan aile ve ikiz çalışmalarında sigara bağımlılığının gelişiminde çevresel faktörlere ek olarak genetik faktörlerin de rolünün olduğu gösterilmiştir. İkiz çalışmalarında %46 ile 84 arasında oranlarda eş-kullanım bildirilmektedir (2). Yine bir çalışmada sigara bağımlılığında genetik etkenlerin rolünün yaklaşık %50 civarında olduğu bildirilmiştir (3). Sigara bağımlılığının gelişiminde genetik faktörlerin etkisi kabul edilmekle birlikte, niteliği konusu hala net olarak ortaya konabilmiş değildir.

Serotonin (5-Hydroxytryptamine; 5-HT), insan vücudunda; mood, emosyon, uyku, iştah, ağrı, pıhtılaşma, vasküler tonus, motor aktivite gibi davranışsal ve fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görevli önemli bir monoamin nörotransmitter maddedir (4). Serotonin taşıyıcısı (5-Hydroxytryptamine Transporter; 5-HTT), serotoninin hücreler arası alandan hücre içine geri alınımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli role sahiptir (5).

Yapılan araştırmalarda serotonerjik sistemin sigara içme davranışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmalarda sigara dumanıyla alınan nikotinin beyinde serotonin seviyesini arttırdığı ve bu etkinin Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) ile antagonize edildiği gösterilmiştir. Ayrıca nikotin yoksunluk belirtilerinin de serotonerjik nörotransmisyon tarafından düzenlendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (6,7).

Nikotin bağımlılığı ile ilişkili olabilecek hedef genler son 20 yıldır araştırılmaktadır. Serotonerjik, dopaminerjik ve nikotinik sistemle ilgili genler araştırmalarda üzerinde durulan belli başlı hedef genlerdir. Bu genlerden 5-HTT geninin promotor bölgesinde gözlenen uzun (L), kısa (S) polimorfizmlerin nikotin bağımlılığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda özellikle S alleli taşıyanların daha fazla nikotin bağımlısı olduğu tespit edilmiştir (8,9). Bazı çalışmalarda da tam tersine nikotin bağımlılığı ile L alleli arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (10-11). Aynı zamanda 5-HTT polimorfizmleri ile sigara bağımlılığı arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (12-13-14).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluğun erken dönemlerinde başlayan, temel belirtileri erişkin dönemde de devam eden kronik ve gelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur (15). Temel belirtileri dikkat dağınlıklığı, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik olan DEHB'nin; bu belirtileri olguların bir kısmında genç erişkinlikte kaybolmakta, bir kısmında sosyal ve duygusal güçlüklerle devam etmekte, diğer bir kısmında ise alkolizm, madde kullanımı ve antisosyal kişilik bozukluğu gibi psikopatolojiler tabloya eklenebilmektedir (16-17). DEHB'nin yaşam boyu yol açabileceği riskler arasında; akademik ve mesleki alanda başarısızlık ve ilişki sorunlarının yanında sigara ve alkol-madde kullanım bozuklukları, yasal sorunlar, kaza ve yaralanmalar gibi sağlıksız yaşam biçimleri de yer alır (18-19). Çalışmalarda DEHB'nin çocuk ve ergenlerde sigara kullanımı için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (20). Bu nedenle sigara bağımlılığı ile DEHB arasındaki ilişkide risk faktörlerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı, sigara bağımlıları ile sigara kullanımı olmayan erişkinlerin 5-HTT Polimorfizmleri açasından karşılaştırılması ve aynı zamanda bu polimorfizmlerin Erişkin DEHB ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1.TÜTÜN BAĞIMLILIĞI

2.1.1. Tanım

Tütün patlıcangiller familyasından bir bitki türüdür, Solanaceae familyasından “Nicotiana” cinsi içerisinde yer almaktadır ve yaprakları sigara yapımında kullanılır. “Nicotiana” cinsine dahil yaklaşık 65 tür vardır. Bu türlerden “Nicotiana tobacum” ve “Nicotiana rustica” türleri sigara, puro, pipo yapımında kullanılmaktadır (21). Sigara tütün bitkisinin yapraklarının kurutulup kıyılarak özel ince kağıtlara sarılmasıyla elde edilen keyif verici bir maddedir. Tütün sigara dışında başka şekillerde de tüketilmektedir fakat insanlar tarafından günümüzde en fazla bilinen ve en sık tüketilen tütün ürünü sigaradır. Sigaranın yanı sıra nargile, puro, pipo, tütün çiğneme diğer tütün tüketim biçimleridir (22-23).Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre her gün en az bir kez bir tütün ürününü içen kişiler günlük, düzenli içicidir. Herhangi bir tütün ürününü içen ama bu işi her gün yapmayan kişiler de düzensiz içicidir (24).

2.1.2. Tarihçe

Tütünün keyif verici olarak kullanılma öyküsü, tarih öncesi dönemlere uzanmaktadır (26). O dönemlerde Meksika, Orta ve Güney Amerika yerlilerinin tütünden yapılmış sakızları çiğnemek veya tütün tozlarını deriye sürmek şeklinde kullandıkları bilim adamlarınca saptanmıştır (25). Uygar dünyanın tütünle tanışması ise Amerika kıtasının keşfiyle başlar (26). Tütün Avrupa'ya 1492'de Amerika kıtasına ayak basan Christopher Columbus tarafından 16. Yüzyılda Amerika'dan getirilmiştir (27). Tütün kullanımı Kırım, Birinci ve İkinci Dünya Savaşları sırasında Avrupa'da hızla artmıştır. İlk sigara fabrikası Londra'da kurulmuş, 1880 yılında tütün sarma makinesinin üretilmesi, sigaranın yaygın tütün kullanım biçimi olmasını sağlamıştır (25).

Osmanlı İmparatorluğu'na tütün, 1600 yılların başında Birinci İbrahim döneminde, İngiliz ve Venedik tüccarları tarafından getirilmiştir. 17. yüzyılın

sonlarında ülkede tütün üretimine izin verilmiştir. Tütün üretiminin yeterli olduğu 1861 yılında ise tütün dışalımını durdurulmuştur. Osmanlı İmparatorluğunda sigara yapımına ilk defa 1864 yılında başlanılmıştır. İlk sigara fabrikası İstanbul Cibali sigara fabrikasıdır. Osmanlı 1895 yılında Fransız Reji şirketi ile anlaşmış ve bununla İstanbul, İzmir ve Samsun'da sigara fabrikaları kurulmuştur (27). Birinci Ahmet'in padişahlığı sırasında tütün içmenin çok yaygınlaştığı fakat Sultan Ahmet'in oğlu IV. Murat döneminde ise tütün içme yasağı konularak tütün içenlerin çok ağır cezalandırıldığı bilinmektedir. Padişah IV. Sultan Mehmet 1648 yılında tütün kullanılmasını tekrar serbest bırakmıştır (28).

Cumhuriyet döneminde, 1930 yılında 1701 sayılı kanun ile tütün tekeli kurulmuş ve 10 Haziran 1938 tarihinde kabul edilen 3487 sayılı kanun ile sigara sanayi, tamamen devlet kesiminde kurulup gelişen bir sanayi durumuna gelmiştir. Sigara üretim ve pazarlaması 1986 yılından sonra devlet tekeli olmaktan çıkarılıp, serbest bırakılmıştır (30). Tekel'in sigara üretim bölümü 2008 yılında gerçekleştirilen ihale ile özel sektöre devredilmiştir. Günümüzde toplam tütün üretiminin %51'i Ege, %28'i Güneydoğu Anadolu, %14'ü Karadeniz, %4'ü Doğu Anadolu, %1.6'sı Marmara Bölgesi'nden sağlanmaktadır (29).

2.1.3. Sigara Kullanımı Epidemiyolojisi

Sigara kullanımı, çok yaygın bir bağımlılık çeşidi olmasının yanı sıra, sigara ve dumanında bulunan maddelerin insan sağlığı üzerine yaptığı olumsuz etkiler nedeniyle dünyanın ve ülkemizin en önemli ve önlenebilir halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünya genelinde yılda beş milyondan fazla kişi sigaraya bağlı nedenlerden ölmektedir. Ölümlerin %80'inden fazlası düşük ve orta düzeyde gelişmiş ülkelerdedir. 2030 yılında sigaraya bağlı ölümlerin sayısının sekiz milyona ulaşacağı belirtilmektedir (31). Tüm dünyada 15 yaş üstü nüfusun yaklaşık %45'inin ülkemizde %43'nün sigara kullanıyor olması, sorunun özellikle gençlik açısından önemli olduğunu göstermektedir (32). Dünyada yaşı 15'in üzerinde olan 1.2 milyar kişi (her üç eriştinden birisi) tütün bağımlısı olup

bunların %80'i orta ve gelişmekte olan ülkelerdedir (33). Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanım sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Sigara kullanım sıklığı dünyada erişkinlerde 1998 yılında %30 oranında iken bu sayının 2020'de %35'e çıkması beklenmektedir (24). DSÖ verilerine göre; günümüzde dünyada sigara içme alışkanlığı son 10 yıl içinde ortalama %7.1'lik artış göstermiştir. Türkiye'de bu artış %10 oranındadır (32). Çin de ise % 20 oranında artış olduğu gözlenmiştir (34). Son 10 yılda gelişmiş ülkelerde sigara kullanım oranının % 13 azaldığı gözlenmiştir. Amerika da son 10 yılda erişkin nüfusta sigara içimi %28.1' den %24.1'e gerilemiştir (35). Avrupa ülkelerinin sigara içme durumu değerlendirildiğinde; Finlandiya, İsveç, İngiltere, Belçika, Hollanda ve İsviçre'nin aralarında bulunduğu 12 Avrupa ülkesinde sigara tüketiminde istikrarlı bir düşüş gözlemlendiği dikkati çekmektedir (36). Sigara karşıtı kampanyaların yürütüldüğü Yeni Zelanda, Avusturalya ve Tayland dışındaki Batı Pasifik ülkelerinde de sigara tüketiminde artışlar görülmektedir. DSÖ'nün farklı bölgelerinde yürütülen toplum tabanlı çalışmaların sonuçlarına göre tütün kullanımı, GATS (*Global Adult Tobacco Surveillance System*) ile her yıl güncellenmektedir (37)(Tablo-1).

Tablo 1. GATS Üye ülkelerden bazılarında sigara içen kişi oranları

Ülke	Erkek(%)	Kadın(%)
ABD	22.3	17,4
İngiltere	22.0	20.0
Almanya	27.9	18.8
Fransa	28.2	21.7
İtalya	28.6	16.3
Polonya	33.5	21.0
Rusya	60.2	21.7
Mısır	37.7	0.5
Hindistan	47.9	20.3
Tayland	45.6	3.1
Meksika	24.8	7.8
Çin	63.2	4.2
Japonya	39.9	10.0
Türkiye	47.9	15.2
Dünya Geneli	47	12

Kaynak: CDC Global Tobacco Surveillance System Data Fact Sheets, 2011

DSÖ'nün verilerine göre dünya genelinde, erkeklerin % 47'si, kadınların ise % 12'si tütün içmektedir (37). Dünyada nüfusa göre sigara içme oranının en fazla olduğu ülke Çin'dir. Çinli erkeklerin % 63'ü, kadınların % 4'ü sigara tüketmektedir (37). Amerika Birleşik Devletlerinde günümüzde erişkinlerde toplam sigara içme sıklığı % 19.8, erkeklerde % 22.3, kadınlarda % 17.4'tür (38). Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinin bir çoğunda erkeklerin % 50'si kadınların % 30'u sigara içmektedir (39). Latin Amerika'da ise erkeklerin % 40'ı, kadınların % 21'i sigara içmektedir (40). Rus erkelerin üçte ikisi, kadınların ise üçte biri sigara içmektedir (41). Türkiye'de on beş yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %31.2'si her gün sigara içmektedir. Sigara içme sıklığı erkeklerde (%47.9) kadınlara (%15.2) göre daha fazladır (42).

DSÖ'nün "2008'de Dünya'da tütün epidemisi (MPOWER)" raporuna göre günlük tütün kullanma sıklığı %32.7'dir. Bu rapora göre erkeklerde tütün kullanımı kadınlara göre fazladır. Her gün sigara kullanımı erkeklerde %46.4, kadınlarda %15.7, her gün ve ara sıra sigara kullanımı erkeklerde %53.3, kadınlarda %20.5'dir (39). Dünyada ve ülkemizde yapılan bir çok çalışmada, erkeklerde sigara bağımlısı olma oranının bayanların 3 katı olduğu bildirilmiştir (43-44).

Yapılan araştırmalara göre dünyada en çok sigara tüketen beş ülke; Çin, ABD, Japonya, Rusya, Endonezya olarak sıralanmaktadır. Dünyada miktar olarak sigara tüketiminin en fazla oldu ülke Çin'dir. Dünya çapında tüketilen sigaraların üçte biri Çin'de tüketilmektedir (45). ABD de sigaranın adet olarak tüketimi 1981 yılı ile 2000 yılı arasındaki 20 yıllık dönemde %32.8 düşmüştür (46). Türkiye'de 1985 yılı ile 2000 yılı arasındaki 15 yıllık dönemde sigaranın adet olarak tüketimi %89,2 oranında artmıştır (47). Türkiye kişi başına sigara tüketimi yönünden Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır (48).

2.1.4. Tütün Kontrolü

Dünya da tütün kontrolü ile ilgili dünya üzerinde bilinen ilk uygulama 1993 yılında ABD'nin Kaliforniya eyaletinde başlamıştır. Bu tarihten sonra dünyanın çoğu ülkesinde kapalı yerlerde sigara içilmesi yasaklanmıştır (49).

Dünyada tütün kontrolüne yönelik ilk uluslararası anlaşma olan “Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC; *Framework Convention on Tobacco Control*)”, 21 Mayıs 2003 tarihinde Cenevre’de kabul edildi (40). Türkiye DSÖ’nün Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesini 2004 yılında imzalamıştır. Türkiye de 19 Temmuz 2009 tarihinden itibaren evler hariç her türlü kapalı ortamda sigara tüketimi yasaklanmıştır (50). Bu sözleşmeye taraf olan ülkeler tütün salgınına karşı mücadeleye katılarak ülkelerindeki halkın sağlığını koruma konusunda söz vermiş oldular. Ülkelere bu yönde yardım etmek amacı ile DSÖ “MPOWER“ paketini hazırladı.

Bu pakette; Sigarada ücret ve vergi artışı, çevresel sigara dumanından ekilenimin önlenmesi, reklam, promosyon ve sponsorlukların önlenmesi, eğitim, bilgi, bilinçlendirme çalışmaları, sigara bırakma programları, tütün ürünlerinin kontrolü, çarpıcı sağlık uyarılarının paketlere konması, yasadışı ticaretin önlenmesi, gençlerin tütüne ulaşımının engellenmesi, tütün üretimi yerine geçebilecek ürünlerin desteklenmesi Sigara ve sigara ile ilişkili hastalıklardan korunma konusunda çalışmaların yürütülmesi önerilmektedir. Önerilen politikalardan tütün kontrolüne katkısı en fazla olanların sigara fiyatlarının artırılması ve kamuya açık alanlarda sigara içiminin yasaklanması olarak gösterilmiştir (50).

2.1.5. Sigara Kullanımının Sağlık Üzerine Etkileri

Tütün ve hastalıklar arasındaki ilişki ilk kez 1761 yılında, İngiliz Doktor John Hill’in “*Cautions Against the Immoderate Use of Snuff*” (Aşırı Enfiye Kullanımına Karşı Önlemler) adlı ve tarihte bilinen ilk tütün-kanser araştırması olan raporunda belirtilmiştir (22). Sigara 4000 kimyasal madde içerir ve

bunlardan 43'ünün kansere neden olduğu bulunmuştur (51-52). Uluslararası Kanseri Araştırma Merkezi'nin (International Agency for Research on Cancer) 2003 yılında yayınladığı raporda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır (53). Tütün kullanımı ile en güçlü ilişki akciğer kanseri ile ilgili olmakla birlikte başka çok sayıda kanserin oluşumunda da rolü vardır (54). Sigara içme ile akciğer kanseri arasındaki ilişki, sigaranın günlük miktarı, sigara içme süresi, tütün kullanım biçimi, sigaranın çeşidi ile bağlantılıdır. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski 10 kat, günde iki paket ya da üstünde içenlerde 20 - 25 kat fazladır (55). Ağız, orofarinks, hipofarinks, özofagus, alt üriner sistem kanserleri (renal pelvis, üreter, mesane ve üretra) büyük kohort araştırmalarında ve dünyanın değişik yerlerinde yapılan vaka-kontrol araştırmalarında sigara içmeyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (56). Tüm çalışmalar, sigaranın koroner kalp hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir (57). Kalp ve damar hastalıklarından ölüm riski 35-59 yaşları arasındaki sigara bağımlılarında, içmeyenlere göre 3,5 kat fazladır (58). Nikotin lipid metabolizmasını bozarak arteriosklerotik periferik vasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunur (59). Sigara içimi sonucu gelişen periferik vasküler hastalıklar, erkeklerde görülen seksüel disfonksiyonun önemli nedenleri arasındadır (60). Tüm kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olgularının %80 - 90'ı sigaraya bağlıdır (61). Sigara içimi çeşitli mekanizmalarla gastrik bariyerin yapısını bozarak mide yanmaları ve ülserlere neden olur (62). Deneysel çalışmalar, sigara dumanında bulunan polinükleer aromatik hidrokarbonların ve N-nitrozaminlerin içicilerde gastrointestinal sistem kanserlerini indüklemeye önemli rollerinin olduğunu göstermektedir (62). Sigaranın insülin direncini artırması, tip II diyabete zemin oluşturur (63). Gebelik döneminde sigara içimi; düşük kilolu bebek, prematüre doğum, düşük yapma, fetal hipoksi ve prenatal ölüm riskini artırır (64).

2.1.5.7 Sigara Kullanımı ve Ruh Sağlığı

Psikiyatri hastalarında sigara içmenin ve nikotin bağımlılığının genel nüfusa göre daha çok görüldüğü bilinmektedir. İçicilik oranı şizofreni hastalarında %90, Bipolar Bozuklukta %70, başka psikiyatrik bozukluğu olanlarda ise %45-70 arasında bildirilmektedir (65). Sigara içenlerde Duygudurum Bozuklukları, Anksiyete Bozuklukları, Madde Kötüye Kullanımı ve Kişilik Bozukluklarına da yüksek oranda rastlanmıştır (66).

Çocukluk çağında anksiyöz, agresif ve genel olarak nevrotik kişilik özelliklerinin sonraki çağlarda sigara içmeye eğilimli olma ile ilişkili olduğu, ileriye yönelik bir çalışma ile gösterilmiştir (67).

Depresyon nikotin bağımlılığı açısından önemli bir risk etkenidir. Sigara içme ve depresyon arasındaki bu ilişkinin iki bozukluğa karşı ortak bir genetik yatkınlıktan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (68).

Nikotin bağımlılığı açısından diğer risk etkenleri arasında alkol, kokain ve eroin olmak üzere birden çok maddenin kötüye kullanımı yer almaktadır. Özellikle sigara ile madde kötüye kullanımı/bağımlılığı arasında doğrudan ilişki bulunmuş, çalışmaya katılan genç yaştakilerde bu oran daha yüksek çıkmıştır (66). Bağımlılık davranışları sıklıkla birbirini tetikleyici rol oynamakta ve sigara içmeye devam etmek alkol ve madde kullanımı için uyarıcı oluşturmaktadır. Alkol kullanırken sigara içmeyi sevenlerin alkolü bıraktıktan sonra sigarayı daha kolay bırakabildikleri söylenmektedir (69). Alkol tedavisi öncesi sigarayı bırakanların alkol içme davranışını daha iyi kontrol ettikleri gösterilmiştir (70). Bu nedenle, sigara içmeye devam edenlerin çoğunun psikiyatrik ya da başka sosyal sorunları olma olasılığı yüksektir. Ayrıca, bu kişilerin tütüne daha fazla bağımlı olma olasılıkları da daha yüksek ve sigarayı bırakma olasılıkları daha düşüktür (71).

Sigara kullanımı tek başına bile olsa kabul edilebilir bir sosyal davranış olmaktan çıkmış, ICD-10 ve DSM IV-TR'de Nikotin Bağımlılığı ve Nikotin Yoksunluğu tanı kriterleri ile ruhsal hastalıklar içerisinde sınıflanmıştır (72-73).

2.1.6. Sigara Kullanımında Belirleyici Faktörler

Sigara kullanma davranışı biyolojik, psikolojik ve sosyolojik bakımdan ele alınması gereken önemli bir sorundur (74). Sigara kullanımı için tanımlanmış ve araştırmalarda risk faktörü olarak tespit edilmiş pek çok etken mevcuttur. Bu risk etkenleri yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, ebeveyn sigara kullanım durumu, ebeveyn tutum ve davranışı, ebeveyn çocuk ilişkisi ve aile ortamı gibi ailesel etmenler, yakın arkadaş ilişkileri ve arkadaş ortamı, çocuk ve ergenin kişisel özellikleri, psikolojisi ve psikopatolojisi, biyolojik yatkınlığı, toplumsal risk faktörleri sosyal özendirici ve zorlayıcılar ile çevresel etkenler olarak kısaca özetlenebilir (75-76). Bu risk faktörleri ile ilgili yapılmış araştırma ve değerlendirme sonuçları alt başlıklar halinde kısaca incelenmiştir.

2.1.6.1. Yaş ve Cinsiyet Faktörü

Türkiye de bireylerin %50,9'u sigara ile ilk kez 15 ya da daha önceki yaşlarda, %13,6'sı 12 yaşın altında tanışmaktadır (77). Dünya genelinde özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde gençlerin sigara ile erken yaşlarda tanıştıkları bildirilmiştir. Sigarayı erken yaşlarda denemek, erişkin yaşlarda sigara içiciliğinin kuvvetli bir belirleyicisidir (78). Öğrencilerin sigara ile tanışma yaşı ve ilk sigara içme deneyimi bu açıdan önemlidir. Sigara kullanımı genellikle genç yaşta başlar ve alışkanlık haline gelerek devam eder. Sigara içen insanların yaklaşık %80'i sigaraya 18 yaşın altında başlamaktadır. Sigarayı ilk kez çocukluğunda içenler sigara tiryakiliği açısından yüksek risk taşımaktadır (79). Türkiye verilerinde 6. sınıf öğrencilerinde sigara içme sıklığı %4,3 iken lise öğrencilerinde %23'e çıktığı saptanmıştır (80). Ülkemizde bir çalışmada erişkin sigara bağımlılarında, 20 yaşından önce sigaraya başlayanların oranını ortalama %74 olarak hesaplanmıştır (81). Yapılan çeşitli araştırmalarda gençlerde sigaraya başlama yaşının 11-18 yaşları arasında olduğu bulunmuştur (82-83). Dünya genelinde erişkin sigara içicilerinin % 80'i 18 yaş altında sigaraya başlamaktadır (84).

Değişik kültürlerde yapılan araştırmalarda tütün kullanımı erkeklerde daha sık bulunmuştur (37). Yapılan çalışmalarda erkek sigara bağımlılarının miktar olarak kadın sigara bağımlıları ile kıyaslandığında yaklaşık 2 katı miktarda daha fazla sigara tükettikleri gözlenmiştir (44-85). Dünya genelinde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda erkeklerin kadınlara göre Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) skorları açısından daha yüksek bağımlılık düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir (86-87-88). Fagerström ve ark.yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında, erkeklerin daha ağır nikotin bağımlılık düzeyleri gösterdiğini belirtilmişlerdir (89).

2.1.6.2. Aile Faktörü

Sigara kullanımı davranışında ailenin rolü farklı yönleriyle araştırılmıştır. Gençlerde, sigara içen ebeveyn ya da kardeşe karşı duyulan hayranlık hissi ile gelişen özdeşleştirme sonucunda sigara kullanma davranışı görülebilir (90). Anne, baba veya kardeşleri sigara içen bireylerin anne baba veya kardeşleri sigara içmeyen bireylere oranla daha çok sigara kullandıkları bildirilmektedir (91). 12-14 yaş arası ergenlerde, anne ve babalarının sigara içmesi ile ergenin sigara içmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (92-93). Ülkemizde ve yurtdışında yapılmış çalışmalarda hem anne hem de babası sigara içen öğrencilerin, anne babası sigara içmeyenlere göre daha fazla sigara içtiği saptanmıştır (94-95).

Anne-babanın gence karşı tutumlarında tutarsızlıklar, aşırı sertlik veya aşırı rahatlık, uygun denetimin sağlanmaması, gencin davranışlarının anne-baba tarafından izlenmemesi önemli risk etkenleri arasında yer almaktadır. Anne-babanın evlilik ilişkilerinde çatışmanın fazla olması, geniş ve kalabalık aileler, işsiz aile üyelerinin varlığı, düşük eğitim düzeyine sahip anne-baba, aile içinde alışkanlıkların ve düzenin olmaması, parçalanmış ve boşanmış aileler, anne-babadan birinin ya da her ikisinin kaybı, anne-babanın madde kullanması veya kullanıma tolerans göstermesi ve evde bu maddelerin bulunması da ailesel risk etkenleri olarak bulunmuştur (76-96-97).

2.1.6.3. Arkadaş Faktörü

Ergenlerin sigara kullanımında arkadaş etkisi önemli risk faktörlerinden biridir(98). Kendi akranlarının sigaraya karşı tutumu ergenin de sigaraya karşı tutum ve davranışlarını etkilemektedir ve akran etkisi altında kalmaktadır(99). Sigara kullanımı bir dereceye kadar arkadaşlıkları kolaylaştırmakta, yeni arkadaşlıkların oluşturulması ve ilişkilerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Hatta çocuk ve ergenler sosyal kabul görme ihtiyacı ile akran baskısı altında sigaraya yönlenebilmektedir (100).

2.1.6.4. Sosyolojik Faktörler

Sigara kullanımı davranışında çevresel etkenler başlama, sürdürme ve sonlandırmada önemli belirleyicilerdir. Birey sosyal çevresini, toplumda üstlendiği rolü ve bu rolün gerektirdiği davranış kalıplarını benimser. Örneğin, kadınların sosyal ve ekonomik yaşamda rolleri arttıkça sigara kullanma oranları artmaktadır. Kitle iletişim araçları da sigarayı teşvik yönünde etkili olmakta ve promosyon ve reklamlar sigara kullanımını arttırmaktadır (101). Sigaranın yetişkinler tarafından kullanılmasının kabul edilebilir bir davranış olarak gösterilmesi, gençleri bu maddeyi kullanmada destekleyici bir rol oynamaktadır (102).

2.2.4.5. Psikolojik Faktörler

Psikoanalitik görüşe göre sigara kullanımı erişkin oral erotizmi olarak değerlendirilir ve sigara içme davranışı oral dönemdeki tatminsizliği ya da mevcut aşağılık kompleksini gidermek için ortaya çıktığı iddia edilir (103).

Davranışçı ekole göre, sigara içme davranışı bozuk ve hatalı öğrenme sonucu oluşan psiko-sosyal etkenlerle ilişkili bir alışkanlıktır. Sigara kullanımını sosyal öğrenme ve büyüklerle özdeşleşmeye bağlayan görüşler, psikolojide çoğunluktadır (90).

Sigara içme davranışı insanların korku, gerilim, kızgınlık gibi negatif duygularla başa çıkmak ve streslerini azaltarak uyumlarını sağlamak için başvurdukları bir davranış olarak değerlendirilmiştir (104-105). Bir başka görüşe göre ise sigara içme davranışı stresle baş etmek dışında salt memnuniyet ve keyif verici bir alışkanlık olarak da değerlendirilmiştir (106).

2.1.6.6. Biyolojik Faktörler

Dünyada en kolay ve en yaygın bağımlılık türü sigara bağımlılığıdır. Başlangıçta ister merak, ister benzeşme, ister başkaldırı sembolü olarak görülüp başlanılan sigara birkaç yıl içinde kullananların %50'sinde bağımlılık yapar (107). Psikososyal nedenlerle başlanan sigaranın bağımlılık haline geçişinde, tütünün içindeki nikotinin farmakolojik etkilerinin önemli katkısı vardır. Sigara içme miktarı arttıkça nikotine duyulan bağımlılık da artmaktadır (108-109).

2.1.6.6.1 Nikotin Kinetiği

Nikotin tütünün yanmasıyla distile olur ve inhale edilen katran tanecikleri ile taşınır. Nikotin zayıf bir bazdır. Tütün dumanı küçük hava yollarına ve alveollere ulaştığında buradan hızla emilir. Sigara içimi sırasında kandaki nikotin konsantrasyonu hızla artar. Emilim sonrasında kana karışan nikotinin %69'u iyonize, %31'i iyonize değildir. %5'ten azı plazma proteinlerine bağlanır (110). Sigara içen bireylerin otopsi örneklerine göre nikotine en yüksek affinitesi olan organların iskelet kası, karaciğer, dalak ve akciğer olduğu saptanmıştır. Sigara dumanı inhale edildikten yaklaşık 10-20 saniye sonra beyine ulaşır. Nikotin beyin dokusuna yüksek affinite ile bağlanır ve tütün bağımlılarında beyinde nikotinik kolinerjik reseptör sayısında artış gelişir (111). Nikotin ayrıca anne sütünden (anne sütü/plazma düzeyi: 2,9) ve plasenta bariyerinden kolaylıkla geçmektedir. Amniyon sıvısı ve fetal serumda anne serumuna göre daha yüksek düzeyde bulunmaktadır (112).

Nikotin karaciğer tarafından pek çok metabolite metabolize edilmektedir. Altı adet primer metabolit saptanmıştır. En önemli metabolit bir laktam derivativesi olan kotinindir. İnsanlarda nikotinin %70-80'i CYP2A6 ve sitoplazmik aldehit oksidaz aracılığıyla kotinine metabolize olmaktadır. Nikotinin %10-15'i kotinin olarak idrarla atılır. Nikotin N'-oksit bir diğer nikotin metabolitidir. Bir son metabolit olup, bazen bağırsaklarda nikotine geri dönüşebilir ve vücutta nikotin dönüşümüne yola açabilir. Nikotinin %4-7'si nikotin N'- oksit olarak idrarla atılır. Nikotinin nonoksidatif yolla metabolize olmasıyla (S)-nikotin-N-β-glukronid açığa çıkar. Nikotinin %3-5'i nikotin glukuronid olarak idrarla atılır. Bir minör metabolizma yolu da oksidatif N-demetilasyon ile nornikotin oluşumudur. Diğer metabolitler ise trans-3'-hidroksikotinin, kotinin glukuronid, trans-3'-hidroksikotinin glukuronid'dir.

Nikotin böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyonla atılmaktadır. Renal ekskresyonu üriner pH'dan etkilenmektedir. İdrar pH'sı asidik özellikte olduğunda, nikotin iyonize olur ve tubuler reabsorbsiyon azalır, renal klirens artar. Alkali idrar varlığında ise nikotinin tubuler reabsorbsiyonu artar ve renal klirens azalır (113-114).

2.1.6.6.2 Nikotin Etki Mekanizması

Nikotin kan-beyin bariyerini kolayca geçerek, ventral tegmental alanda nikotinik asetilkolin reseptörlerini uyarır. Nikotinin bu reseptörler üzerindeki etkisi asetilkolinden daha kuvvetlidir. Nikotinik reseptörler, nikotinin öforik ve güç verici etkisinden sorumlu mezolimbik dopamin sistemini aktive ederler. Bu reseptörlerin nikotin ile stimülasyonu sonucunda nucleus accumbensden dopamin salınımı gerçekleşir ve nikotinin pozitif güçlendirici etkileri ortaya çıkar. Nikotin bu yönüyle amfetamin, kokain opiatları ve alkol gibi diğer suistimal edilen uyuşturuculara benzer. İçiciler uyurken nikotinin plazma seviyeleri azalır ve nikotinik reseptörler dereceli olarak tekrar aktif durumlarına dönerler. Tütün ürünü kullanımıyla alınan nikotin, beyinde ventral tegmental alan nöron reseptörlerinde upregulasyon'a yani sayı ve fonksiyon kapasitesinde

artıŖa yol açmaktadır. İçiciler sabah saatlerinde, içmeyenlere göre daha fazla aktif reseptör bölgelerine sahiptirler ve etki bağımlılık, tolerans geliŖimi ve yoksunluk semptomlarına içme isteğinin geliŖmesine yol açmaktadır.(115-116)

Nikotin bağımlılığı ve sigara iimine bağlı psikolojik haz duyma esas olarak dopamin salgılanmasıyla bağlantılıdır. Uzun süre reseptörlerin nikotine maruziyeti dopamin yeterliliğini azaltır. Daha sonraları aynı zevk hissini oluŖturmak için giderek daha fazla nikotine ihtiyaç duyulur. Günün ilk sigarası en yüksek düzeyde zevk verir. Çünkü dopamin reseptörlerinin duyarlılığı da en yüksek düzeydedir. Daha sonra reseptörler de duyarsızlaŖma olur ve tatmin duygusu azalır (117).

Bir çok nikotinic reseptör presinaptik olarak kolinerjik, dopaminerjik, glutamaterjik uçlarda lokalize olmuŖlardır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu u noktalarda nörotransmitterlerin salınımı artar. Nikotin, eksitr nörotransmitterlerin salınımında ve nöronal aktivasyonun artıŖında etkilidir (118). Nikotin kısmen limbik ve kortikal bölgelerde sinir uçlarını etkiler. Kronik nikotin kullanımı nikotinic reseptörlerin üretiminde ve sayılarında artıŖa neden olur (119). Örneğin, nikotinin Alzheimer hastalığında kolinerjik sistem üzerinden koruyucu bir etkisinin olduğu tespit edilmiŖtir. İnsan ve hayvan alıŖmaları öğrenmeyle ilgili iŖlevlerde ve öğrenme bozukluklarında nikotinic reseptörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Nikotin aynı zamanda Alzheimer, Parkinson, Tourette sendromunun, apne ve dikkat yetersizliği gibi bozuklukların tedavisinde de kullanılır (120).

Nikotin hipotalamik adrenal salgı ekseninde stresten sorumlu hormonların salıverilmesi için güçlü bir uyarıcıdır. Stresin uyarılması aynı zamanda Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA) aktivitesini etkileyen santral kolinerjik sistemi uyarır (121).

2.1.6.7 Genetik Faktörler

Nikotin bağımlılığı da diğer birçok bağımlılık gibi, hem genetik hem de çevresel yönleri olan kompleks bir davranıştır. Nikotin bağımlılığında genetik geçiş; aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile araştırılmıştır. İkizlerle yapılmış 14 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışmasında nikotin bağımlılığının %56 genetik, %24 ailesel, %29 çevresel faktörlerden kaynaklandığı ifade edilmiştir.(122)

Nikotin bağımlılığının genetik temelini araştırmak amacı ile yapılan ikiz çalışmalarının ilki 1958 yılında Almanya da yapılmıştır. Bu çalışmada; tek yumurta ikizlerinde sigara bağımlılığının çift yumurta ikizlerinden daha fazla olduğu gözlenmiştir (123). Sonraki süreçte Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İskandinavya, Avustralya, Japonya’da daha geniş çaplı örneklerle bu konuda çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalar sigara bağımlılığına ek olarak sigaraya başlama yaşı, içme miktarı, sigarayı bırakabilme gibi sigara içme davranışlarının düzenlenmesinde de genetik faktörlerin rolünün olduğunu göstermiştir (124-3).

Hastalıkların genetik temelini araştırmak için yapılan ikiz çalışmalarında; tek yumurta ikizleri ile çift yumurta ikizleri arasındaki konkordans oranı değerlendirilir. Bu oranın 1’den büyük olması o hastalığın etiolojisinde potansiyel genetik faktörlerin olduğunu gösterir. Nikotin bağımlısı olan ikizlerde yapılan 2 çalışmada bu oran 1.3 ve 1.6 olarak bulunmuştur (125).

Bu çalışmalar sigara içme davranışının klinik görünümüne genetik faktörlerin katkısı olduğunu düşündürür. Nikotin bağımlılığının etyolojisinde genetik geçiş yüksek oranlarda bildirilmekle birlikte, genetik geçişin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. İlerleyen dönemde araştırmacılar genetik geçişin nasıl gerçekleştiği aydınlatmak için moleküler genetik araştırmalar üzerine yoğunlaşmışlardır.

Nikotin bağımlılığında moleküler genetik risk etkenlerini araştırmak üzere birbirini tamamlayıcı özelliğe sahip olan iki çalışma yöntemi vardır. Bunlar bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) çalışmalarıdır.

Genetik ilişkilendirme çalışmaları hasta ve sağlıklı kontrol birey genlerinde allel sıklıklarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Bütün genomu ilişkilendirme çalışması ile taramak günümüzde mümkün olmadığı için test etmek üzere spesifik genlerin ve lokusların seçilmesi gerekmektedir (126). Polimorfizm, bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşum durumudur. Eğer toplumun %1 veya daha fazlası nadir bir aleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Aynı genin değişik formları alleller olarak adlandırılır (127). Nikotin bağımlılığında ilk olarak nikotin metabolizmasını etkileyen genler üzerinde çalışılmıştır. CYP2A6 karaciğerde nikotini kotinine dönüştürür. Bu enzimin 3 farklı allelik varyantı tanımlanmıştır. Çalışmalarda; CYP2A6*1 allelinin enzimin normal aktivitesi ile ilişkili olduğu, CYP2A6*2 ve CYP2A6*3 allellerinin ise enzimin düşük aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (128). Sigara içmeyen kişilerde enzimin düşük aktivitesine sahip allellerin sıklığı sigara içenlere göre daha fazla bulunmuştur. Enzimin düşük aktivitesinin sigara bağımlılığına karşı koruyucu etkisinin olduğu ifade edilmiştir. Sigara içen kişiler arasında yapılan bir başka çalışmada; düşük CYP2A6 enzim aktivitesine sahip kişilerin daha az miktarda sigara içtiği ve sigara içimini daha kolay bıraktıkları gösterilmiştir (129).

CYP2D6 Karaciğerde nikotinin kotinine oksidasyonu ile ilgilidir. Bu enzimin homozigot çekinik alleleline sahip kişiler (CYP2D6*3*4 ve*5) yavaş metabolizör, heterozigot alleleline sahip kişiler (CYP2D6*1,*2) hızlı metabolizör, Homozigot dominant alleleline sahip kişiler ultra hızlı metabolizör olarak tanımlanır (130). Bazı çalışmalar nikotini yavaş metabolize eden kişilerin nikotin bağımlılığına yatkınlığının daha az olduğu hipotezini desteklerken, bu hipotezi desteklemeyen çalışmalarda yapılmıştır (131-132). Son dönemde yapılan çalışmalar CYP2D6 genotiplerinin sigara bağımlılığından daha çok sigara içme davranışları ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışmada ağır sigara içicisi kişiler arasında ultrahızlı metabolizör kişilerin oranının hiç içmeyen grubun 4 katı hafif içici olan grubun 2 katı olduğu gösterilmiştir (133).

Nikotin, mezolimbik dopaminerjik sistemde bulunan kolinerjik reseptörleri aktive ederek nukleus akumbens'te dopamin salınımını uyarır. Dopamin D2 reseptör geninin(DRD2) A1 aleli sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek oranında saptanmıştır (134). Yine DRD2 A1 allelin varlığı ile sigara içmeye başlama yaşı arasında ters bir ilişki bulunmuştur (135). Bu çalışmalarda DRD2 alleli taşıyan kişilerin daha az D2 reseptör sayısı ve reseptör bağlantısına sahip oldukları öne sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan aile bazlı çalışmalarda ise DRD2 alleli ile nikotin bağımlılığı arasında ilişki bulunamamıştır (136). Dopamin D4 genininin incelendiği bir çalışmada en az L alleli taşıyan kişilerin daha erken yaşta sigaraya başladığı bulunmuş, ancak bu etki sadece beyaz ırka sahip kişilerde gözlenmiş (137).

Dopamin taşıyıcı protein dopaminin sinaptik aralıktan presinaptik terminale geri alımından sorumludur ve SLC6A3 geni tarafından eksprese edilir. Aday genlerden Dopamin taşıyıcı geni (DAT), geninin varyantları sinaptik aralıktaki dopamin konsantrasyonunu belirler. DAT geninin 9 tekrar alleli (SLC6A3-9) aralıkta dopamin fazlalığından, 10 tekrar alleli (SLC6A3- 10) aralıkta dopamin azlığından sorumludur. Bir çalışmada sigara içmeyen kişilerin daha fazla oranda SLC6A3-9 alleleline sahip oldukları, bu alleli taşıyan sigara bağımlısı kişilerin daha geç yaşta sigaraya başladıkları ve daha uzun süre sigarayı bırakabildikleri gözlenmiştir (138). Çalışmalarda sigara dumanına maruz kalmanın beyinde Mono amin oksidaz (MAO-A ve MAO-B) seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir. Bir çalışmada MAO-B geni polimorfizmi ile sigara bağımlılığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise ağır düzeyde sigara içen kişilerde, sigara içen kadınlarda Dopamin beta hidroksilaz MAO-A polimorfizmi gösterilmiştir. Katekolamin-o-metil-transferaz (COMT), dopamin reseptör genleri, Trozin hidroksilaz geni ile nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır (3-139-140).

Kromozom 17 üzerindeki serotonin taşıyıcısı (SLC6A4) geninin serotoninin taşınmasındaki rolü nedeniyle psikiyatrik bozuklukların etiolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. 5-HTT gen polimorfizmlerinin, serotoninle ilgili

davranışların düzenlenmesinde özellikle, anksiyete, depresyon, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğunu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda (141-142-146) ve fibromyalji ve migren gibi psikosomatik bozukluklarda (143) etkili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca bu bölge serotonin geri alım engelleyicilerin (SSRI) klinik etkinlikleri için hedef bölgedir (144).

2.1.6.7.1. 5-HTTLPR Polimorfizmi ve Sigara İçme Davranışı

Çeşitli çalışmalarda sigara alışkanlığının genetik polimorfizmlerle belirlenen azalmış serotonin nörotransmisyonunu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (8.10). 5HTTLPR varyantının sigara içme davranışının fenotipleri ile ilişkileri gözlenmiştir (145). Buna bağlı olarak, 5-HTTLPR sigara bağımlılığına yatkınlaştıran makul bir aday gen olabilir, çünkü psikiyatrik hastalıklardaki rolü bu hastalıklara eşlik eden sigara içme davranışı ile ilgilidir. Örneğin; anksiyete ilişkili kişilik özellikleri ve depresyon gibi (146).

Yapılan bazı çalışmalarda; beyinde serotonin salınımının nikotine bağlı olarak artabileceği, bu da serotonerjik sistemdeki varyasyonların sigara içiminin bazı yönlerini(örneğin nikotin geri çekilmesi sırasındaki duygudurum değişiklikleri gibi) etkileyebileceği öne sürülmektedir (147).

Hayvan çalışmalarında; serotonin salınımının nikotin verilen farelerin beyin kortikal bölgelerinde arttığına ait veriler bulunmuştur ve nikotin geri çekilmesi serotonin geri çekilmesi ile ilişkili olarak görülmektedir (148). Başka bir çalışmada hayvanlardaki serotonin nörotransmitter oranındaki azalmanın sürekli olarak dürtüsel davranış paterni ile beyindeki sigara içimi, alkol, yemeklerle artan 5HT nöronal iletimini azaltan hazırlıklı güçlendiricilere ve manipülasyonlara artmış yanıtı sebep olabileceğini belirtmiştir (149). Ayrıca serotonin seviyelerini arttıran uygulamalar insanlarda ve hayvanlarda gıda, alkol, nikotin alımını azaltmaktadır (150).

Yapılan bazı genetik çalışmalarda Serotonin taşıyıcı geni ve sigara alışkanlığı arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Bu genin promoter bölgesindeki polimorfizmin, 5HTTLPR, m RNA ve protein düzeylerini ayarladığı ve allelik

varyantların nikotin bağımlılığını etkileyebileceği gösterilmiştir (10). Transkripsiyon düzenlenirken, kısa ya da uzun allellerin varlığının çok büyük etkileri olduğu görülmektedir. Bilinmektedir ki gen regülasyonunun birçok aşamasında introndaki, promoterdaki, transle edilmeyen(untranslated) bölgelerin içindeki sekansların transkripsiyon açısından muhtemel bir kontrolü bulunmaktadır. Bu sekanslardaki bazı genetik farklılıklar artmış ya da azalmış transkripsiyona sebep olabilmektedir. 5-HTTLPR genetik polimorfizminden elde edilen bilgiler bu düzenleyici promoter bölgesi değişikliklere tabidir (151). Çalışmalarda uzun allelin varlığı bazı transkripsiyonel faktörlerin toplanmasını kolaylaştırmaktadır ve bu da overepresyona neden olabilmektedir, özellikle bu genin düzenlenmesinde ve fenotipik ekspresyonunda kodlanmayan sekansların öneminin altı çizilmelidir (14).

5HTTLPR allellerinin değişik transkripsiyonel aktivitelerle ilişkili olduğu bulunmuştur ve değişik alellere sahip kişiler nikotin bağımlılığı açısından riske sahip olabilirler ya da sigarayı daha kolay bırakabilirler (152). Bazı çalışmalarda aktif sigara içenlerle bırakanlar kıyaslanmış ve 5HTT geninin sigara içimiyle ilişkisine ait ipuçları gösterilmiştir. 5HTT geninin sigara bırakma tedavisi ile ilişkisini araştıran çalışmalar, kısa allelin nikotin replasman tedavisi ile önemli bir bağlantısı olduğunu göstermiştir. 5HTTLPR polimorfizminin bir ya da daha fazla kısa allel kopyası taşıyıcılarının azalmış başarılı sigara kesimi ile ilişkisi olduğunu ileri sürmektedir. (153). Bir başka çalışmada; serotonin yolaklarındaki genetik varyasyonların sigara bırakımı ile ilgili istatistiksel ya da klinik olarak anlamlı olduğunu öne sürülmüştür. Yine bu çalışmada sigara bırakma tedavisinin etkinliğinin, tedavi esnasında çıkan yoksunluk belirtilerinin şiddetinin, kullanılan ilaçların tedavi dozlarının, genotiplerin farklılıklarına göre değişebileceğini öne sürülmektedir (154). Başka bir çalışmada, fluoksetin tedavisinin nikotini azaltan sigara içicilerinde artmış gıda ve kilo alımını azalttığı gösterilmiştir (66).

Japon toplumunda yapılan bir çalışmanın bazı sonuçlarına göre, 5-HTTLPR geninin L allelinin uzunluğunun sigara içimi ile ilişkili olduğunu varsayan bir nörokimyasal hipotez öne sürülmüştür. Buna göre; nikotin beyin serotonin salınımını arttırmaktadır, serotonin geri çekilmesi de zıt etkiyle apati,

duygudurum değişikliklerine sebep olmaktadır (10). Başka bir çalışmada serotonin gerialım mekanizmasındaki fonksiyon bozukluklarının 5-HTTLPR geninin S alleli tarafından provoke edildiğini one surlmuştur. Bu durum yenilik arayışını ve agresif davranışını arttırmaya sebep olmaktadır. Bu agresif davranış nikotin bağımlılığı hassasiyetine neden olabilmektedir (9).

Fakat birçok çalışma sigara bağımlılığı ile 5-HTT geni polimorfizmleri arasında ilişki olduğu hipotezini doğrulamamıştır. Literatürdeki artan sayıdaki alışma 5HTT ve sigara ilişkisini araştırmış ama sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Araştırmacılar bunun ana nedeninin çalışmalarda ki örneklerin heterojenitesinden kaynaklanan kısıtlılıklar olduğunu ifade etmişlerdir (12-13-14).

5-HTT genotiplerinin dağılımında belirli irksal farklılıklar bulunmuştur. Kafkasyalılar Afrika Amerikalılarına göre genin kısa varyantını daha fazla taşıma eğilimindedir. Ayrıca, çeşitli etnik grupları dahil eden çalışmalar farklı genotiplere neden olabilmektedir. Bu bağlamda, L alleli frekansının Japonlarda Avrupalı, Amerikalı ve Afriko-Amerikalılardan az olduğu bilinmektedir (8).

2.1.7 Tanı Kriterleri

2.1.7.2 ICD 10

Tütün kullanımı Dünya Sağlık rgt (DSÖ)'nün Uluslararası Hastalık Sınıflaması'na (*International Classification of Diseases –ICD 10*) hastalık olarak tanımlanmış ve kodlanmıştır.

Dünya Sağlık rgt (DSÖ)'ne göre:

- Her gün içenler (*Daily smokers*): Günde en az bir tane veya daha fazla
- Ağır içiciler (*Heavy smokers*): Günde 20 adet veya daha fazla içenler
- Ara sıra ieler (*Occasional smokers*): Günde bir sigaradan daha az
- Bırakmış olanlar (*Exsmokers*): Geçmişte günde en az bir tane olmak üzere en az altı ay sigara içmiş olup şu an içmeyenler
- Diğer içmeyenler (*Other nonsmokers*): Geçmişte içmeyi denemiş veya denememiş olan ve şu an içmeyenler (155).

2.1.7.3.1. DSM-IVTR - Nikotin Bağımlılığı

Amerikan Psikiyatri Birliğinin Tanı ve İstatistik El Kitabı (American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV)'na göre hastalık olarak tanımlanmış ve kodlanmıştır (156).

Nikotin Bağımlılığı, DSM-IV-TR ölçütlerinde şu şekilde tanımlanmıştır;

A. 3 veya daha fazlasının 1 yıllık zaman içerisinde olması:

- 1) Azalmış etki veya aynı etkiyi sağlamak için artan dozlarla belirli nikotin toleransı
- 2) Kesilmede geri çekilme belirtilerinin çıkması
- 3) Azaltma çabalarına karşılık ısrar eden sigara içme isteği
- 4) Sigara içme veya tütün satın alma için yoğun zaman harcama
- 5) Sigara içme için iş, sosyal, ve keyif verici aktiviteleri erteleme
- 6) Sağlık risklerine karşın sigara içmeyi sürdürme

2.1.7.3.2. DSM-IV Nikotin Yoksunluğu

Nikotin yoksunluğu, nikotin içeren maddeleri kullanan bireylerde kesilme sonrası görülen geri çekilme belirtilerini tarifler ve bu durum DSM-IV-TR ölçütlerinde şu şekilde tanımlanmıştır;

A-En az birkaç hafta süre ile nikotin kullanılması

B-Nikotin kullanımının birden bırakılmasının ya da nikotin miktarının azaltılmasının ardından 24 saat içinde aşağıdaki bulgulardan dördünün (ya da daha fazlasının) ortaya çıkması:

- 1-Disforik ya da depresif duygudurum
- 2-İnsomni
- 3-İrritabilite, sinirlenme ya da öfkelenme
- 4-Anksiyete
- 5-Düşüncelerin yoğunlaştırılmaması
- 6-Huzursuzluk
- 7-Kalp hızında azalma

8-İştah artması ya da kilo alma

C-B tanı ölçütündeki belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur

D-Bu belirtiler genel tıbbi duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.1.8 Sigara bağımlılığı Tedavisi

Sigara bırakma tedavisinde etkinliği kanıtlanmış üç farmakolojik yöntem; nikotin yerine koyma tedavisi, bupropion ve vareniklidir (157). Ülkemizde nikotin yerine koyma tedavisi olarak nikotin bandı, nikotin sakızı ve nikotin çiğneme tableti bulunmaktadır (158).

2.2.ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ ve HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.2.1 TARİHÇE

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna (DEHB) ilişkin ilk bilgiler XVIII. yüzyıla dayanmaktadır. Filozof John Locke “Ne kadar gayret gösterse de zihinlerini dağılmaktan alıkoyamayan” öğrencilerden bahsetmiştir (160). 19.yy’da DEHB “çılgın budalalar (mad idiots)”, “fevri delilik (impulsive insanity)”, “yetersiz engellenme (defective inhibition)” isimleriyle ele alınmaya başlanmıştır (161). Dr.Henrich Hoffman 19. yüzyılda “Slovenly Peter” adlı kitabında, çocuklar için yazdığı şiir ve öykülerin kahramanlarında aşırı hareketlilik ve dikkat eksikliği ile ilgili gözlemlerinden söz etmiştir. Bu DEHB’ye ilişkin ilk yazılı tanımdır (162).

DEHB, 20.yüzyıl başlarında klinik bir sendrom olarak tıp literatürüne girmiştir. George Frederich Still tarafından “Moral Kontrol Defekti” (Defects in Moral Control) adı altında hiperaktivite, dikkat sorunları, öğrenme güçlükleri ve davranım bozukluklarını içeren bir davranışsal problem kümesi olarak tanımlanmış ve etyolojisinin çevresel faktörlerden çok genetik sebeplere bağlı olabileceği belirtilmiştir (163).

1919-1920 yılları arasında influenza pandemisi ve ensefalitis letarjika

epidemisinin ardından hayatta kalan çocuklarda sıklıkla Still'in tanımladığına benzer, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, antisosyal davranışlar ve duygusal değişiklikleri Khan ve Cohen (1934) organik olarak tanımlamışlar ve bu durumun beyin sapındaki bir hasar sonucu oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra 1937'de Bradley amfetamin tedavisiyle hiperaktif çocukların belirtilerinde düzelme olduğunu saptamıştır (164). 1960'lı yıllara gelindiğinde bu belirtilerin organisite olmadan da görülebileceği anlaşılınca Clements ve Peters bozukluğun "Minimal Beyin Disfonksiyonu" (Minimal Brain Dysfunction, MBD) olarak adlandırılmasını önermişlerdir (165). Still "Defects in Moral Control" olarak tanımladığı olguların erişkin dönemde benzer bulgulara sahip olabileceğinden bahsetse de, erişkinlerin bu bozukluğun belirtilerini sergileyebileceğine ilişkin ilk çalışmalar 1960'ların sonlarına doğru yayınlanmaya başlanmıştır (166). 1968 Yılında Harticollis tarafından yayınlanan makalede ilk kez DEHB'nin erişkin dönemde sürdüğü bildirilmiştir (167). 1970'li yıllarda ise; Cantwell ve Morison tarafından hiperaktif çocukların ebeveynlerinin de hiperaktif olduğunu ve erişkin dönemde sosyopati, histeri ve alkolizm sorunları olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmıştır (166).

Tanı ile ilgili geçerli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları DSÖ'nün International Classification of Diseases-9 (ICD-9)'da (1965) ve American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders-II (DSM-II) (1968) bu bozukluğu "çocukluktaki hiperkinetik sendrom" olarak belirlemesiyle başlamıştır. DSM-III (1980)'te dikkat eksikliği bozukluğu, hiperaktiviteli veya hiperaktivitesiz olarak tanımlanmış, DSM-III-R (1987)'de dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olarak belirlenerek 14 belirti sıralanmış ve tanı için 8 belirti olması 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi şarta bağlanmıştır (168). DSM-IV-TR (2007)'de yine "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" adı altında en son şeklini alarak belirtilerin özelliğine göre üç alt tipe ayrılmaktadır: 1-Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip, 2- Hiperaktivite-dürtüsellüğün önde geldiği alt tip ve 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu bileşik tip (156).

ICD-9'da "Hiperkinetik Sendrom" olarak adlandırılırken, ICD-10'da "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılmıştır. ICD-9 ve ICD-10'da başlangıç yaşının 6 yaşın altında olması şartı belirtilmiş ve dürtüselliğe temel belirtiler arasında yer verilmemiştir. ICD-10'da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir (155-169).

2.2.2 Epidemiyoloji

DEHB çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Dünya genelinde yapılan yaygınlık çalışmalarında çocuklar arasında DEHB'nin sıklığı %3-12 arasında değişmektedir (170). Çocuklarda yapılan çalışmaların çoğunda DEHB'nin erkeklerde kızlara göre en az iki-üç kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır(14). Ülkemizde Toros ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada DEHB'nin yaygınlığını okul öncesi dönemde %3- 6, ilkokul ve ortaokul döneminde %3-10 arasında değiştiği bildirilmektedir(171). İzlem çalışmalarında çocukluğunda DEHB tanısı alan çocukların 1/3- 2/3'nün erişkin yaşamda da DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı ifade edilmektedir (172). Uluslararası bir epidemiyolojik çalışmada ülkeler arasında yaygınlık oranları açısından farklılıklar olmakla beraber erişkin DEHB'nin ortalama yaygınlık oranı %3,4 bulunmuştur (173). Çalışmalar erişkinlerde DEHB erkek/kadın görülme oranı yaklaşık olarak 1.5/1.0 olarak verilmektedir (172).

2.2.3.Etyoloji

Biyopsikososyal bir bozukluk olan DEHB'de etyoloji tam olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili araştırmalarda bazı olası sebepler ileri sürülmektedir. Bu olası sebepler üzerinde yapılmış çalışma sonuçları genetik; nörokimyasal, nörofizyolojik, nörogelişimsel farklılıklar, psikososyal etkiler olarak sınıflandırılarak açıklanmıştır. Genetik faktörler aşağıda daha detaylı incelenmiştir.

2.2.3.1 Genetik Etkenler

DEHB psikiyatride genetik ağırlığı en yüksek bozukluklardan birisidir. DEHB klasik mendelyen kalıtım örüntüsünü izlemeyen karmaşık genetik bir bozukluktur. Farklı çevresel faktörlere ek olarak, küçük etkiye sahip birçok genin bozukluğa olan genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu yolla, bir bireyde DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir (174).

2.2.3.1.1 Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarına göre, DEHB psikiyatride genetik ağırlığı en yüksek bozukluklardan birisidir. Bununla birlikte genetik geçişin etiyolojide tek başına etkili olmadığı, çevresel etkenlerin de önemli olduğu bildirilmiştir (175).

Aile çalışmalarına göre DEHB'nin biyolojik yakınları ve kardeşlerinde hiperaktivite riski, DEHB olmayan kontrol grubuna göre 5 kat daha fazladır. DEHB olgularının % 55'inde aile öyküsü vardır. DEHB'li vakaların anne babalarında DEHB görülme riskinin 2-8 kat artmış olduğu bildirilmiştir (175). DEHB tanılı olguların yakın akrabalarında ise DEHB görülme riskinin %10-35 arasında değiştiği bildirilmiştir (176). Yine DEHB olan çocukların akrabalarında; DEHB, diğer psikiyatrik bozukluklar (alkol kötüye kullanımı, duygudurum bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu), okul başarısızlığı, öğrenme güçlüğü, entelektüel fonksiyonda kayıplar olduğu belirlenmiştir (177).

İkiz çalışmalarında DEHB'nin yaklaşık % 75 oranında kalıtsal olduğu vurgulanmıştır. Konkordans oranı monozigot ikizlerde %50-84, dizigot ikizlerde ise %30-40 olarak bulunmuştur (178).

Evlat edinme çalışmalarında DEHB tanılı çocukların biyolojik ebeveynlerinin evlat edinen ebeveynlerinin daha yüksek DEHB oranı ve dikkatin bilişsel ölçümünde daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (179).

2.2.3.1.2 Moleküler Genetik Çalışmalar

DEHB’de gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerine odaklanmıştır. Dopamin beta hidroksilaz, katekolamin-metil-transferaz (COMT) ve dopamin reseptör genleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır (180-181-182). Dopamin D2 reseptör geninin (DRD2) A1 alleli DEHB’li hastalarda %46.2 oranında saptanmış olup bu genin DEHB’de etiyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığı belirtilmiştir (183). Başka bir çalışmada ise bu genin dürtüsellik ve madde bağımlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (184).

Dopamin D3 reseptör (DRD3) geni ile dürtüsel davranışlar arasında ilişki bulunmasından sonra, bu genin DEHB etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünölmüştür (185). Ancak sonrasında yapılan araştırmaların değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında DEHB ile DRD3 geni arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (186). Dopamin D4 reseptör (DRD4) geni ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında DRD4 geni 7 tekrar alleli ile DEHB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (187). Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT), DEHB’nin etiyolojisinden sorumlu olduğu belirtilen diğer bir genidir. Bir meta-analiz çalışmasında DAT geninin 10T polimorfizmi ile DEHB arasında aile tabanlı ve Avrupa ırkıyla yapılan çalışmalarda ilişki olduğu, vaka-kontrol tipi ve Asya ırkıyla yapılan çalışmalarda ise ilişki olmadığı bildirilmiştir (188). Ülkemizde yapılan DRD3, DRD4 ve DAT genleri ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada ise bu genler ile DEHB arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (189).

DEHB ve Serotonerjik Sistem:

Yapılan çalışmalar; beyinde serotonerjik aktivitede azalma ile olumsuz duygusal durum, zayıf dürtü kontrolü, agresif davranışlar, alkol ve sigara kullanımında artış, yeme miktarında artış arasında ilişki olduğunu göstermiştir (190). DEHB’nin bileşenlerinden olan dürtüsellik de serotonerjik sistemle ilişkilendirilmektedir. DEHB’de serotonerjik sistemin rolü olduğu şiddetli

DEHB tanısı olan çocuklarda trombosit serotonin seviyelerinin düşük olduğunun gösterildiği bir çalışmada desteklenmiştir (191).

Striatum 5-HT_{2A} reseptörlerinin stimulanla uyarılan dopamin salınımı ve hiperaktiviteyi düzenlediği şeklindeki farmakolojik çalışmalardan elde edilen veriler, hiperaktivite davranışına aracılık eden serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerin etkileşim içinde olduğunu doğrulamaktadır(36). Serotonin, dopaminerjik fonksiyonları düzenleyerek dolaylı yollardan DEHB ve diğer dürtüsel davranışları etkileyebilir. Bu düzenleyici etkinin doğası karmaşıktır. Hayvan modellerinde serotonerjik nöronların orta beyin bölgelerindeki dopaminerjik nöron gövdeleri üzerinde inhibitör etkilerinin olduğu; striatum, nükleus akumbens ve prefrontal korteksteki dopamin projeksiyonları üzerinde hem eksitator hemde inhibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir (192).

Serotonerjik agonistlerin striatuma verilmesi olasılıkla sinaptik dopaminde azalmaya yol açarak striatal nöronal ateşlemeyi baskılar. Bu durum nöronal projeksiyonlarda dopaminin sentez veya salınımında azalmayla sonuçlanabilir. Bu etkiye serotonerjik reseptör 5-HT_{2A}'nın aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu veriler doğrultusunda 5-HT_{2A} reseptörünün DEHB gelişimine katkısının olabileceği düşünülmüştür (193).

T102C polimorfizmi serotonin reseptörün aminoasit bileşiminde değişikliğe yol açmamasına karşın, yapılan bazı çalışmalarda DEHB ile ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür. Reuter ve ark. T102C polimorfizmi ile Erişkin DEHB'nin hiperaktivite/dürtüsellik skoru arasında anlamlı ilişki bildirirken, aynı ilişki dikkat eksikliği skoru ile gösterilememiştir (194).

5-HT_{1B} geninin de DEHB'de hiperaktivite ve dürtüsellik ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmaların çoğunda 5-HT_{1B} geninde G861C polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (195).

Serotonin Transporter Geni:

DEHB'de Kromozom 17q11.2 yerleşimli SERT genini inceleyen çalışmaların büyük bir kısmı promotör bölgede 44 baz çiftlik insersiyon/delesyon polimorfizmi üzerine odaklanmıştır. Çeşitli çalışmalarda promotör bölgede 44 baz çiftlik insersiyon/delesyon polimorfizmi L alleli (5-HTTLPR) ve DEHB arasında ilişki bildirilmiştir (196-197). Fakat diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir (198). Genle ilgili diğer yaygın polimorfizmlerden biri; 9,10 veya 12 tekrar olmak üzere üç allelik forma sahip olan intron 2'de 17 baz çiftlik VNTR polimorfizmidir. Zoroğlu ve arkadaşları bu polimorfizmi incelemişler ve DEHB ile anlamlı ilişki saptamışlardır. Çalışmada 12/12 genotip görülme sıklığını DEHB örneklemeyle karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur (197).

Son zamanlarda araştırmacılar sorunun sadece dopaminle ilişkili olmadığını nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde ve sinaptogenezde de sorun olabileceğini düşünerek çalışmalarını bu süreçlerde rol alan proteinleri kodlayan genlere yöneltmişlerdir (199). Synaptosomal-associated protein of 25 kDa (SNAP-25), beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NTF3), siliar nörotropik faktör (CNTF), glial kaynaklı nörotropik faktör (GDNF) nörotransmisyon ve nöroplastisitede görev alan diğer aday genlerdir (200). Bunlardan özellikle SNAP-25 sitozolik membran yüzeyine bağlı membran proteinidir. Presinaptik sinir uçlarına yerleşen bu protein nörotransmisyonu etkileyebilmektedir. SNAP-25 proteini ve onu kodlayan SNAP-25 geni ile DEHB arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (201).

Son zamanlarda nitrik oksit sentetaz 1 (NOS-1) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) başta olmak üzere DEHB'nin oksidatif genetiği ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Reif ve ark. yaptığı çalışmada ise DEHB'li hastalarda anormal NOS-1 varyantı tespit edilmiştir (202). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DEHB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nitrik oksit (NO) seviyesi yüksek bulunmuştur (203).

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları

DEHB ile ilişkili genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının sayısı sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada 5p12,10q26, 12q23 ve 16p13 bölgeleri DEHB ile ilişkili bulunmuştur (180). İzole bir toplumda yapılan bir başka çalışmada 4q13.2, 5q33.3, 8q11.23, 11q22 ve 17p11 bölgeleri DEHB ile bağlantılı bulunmuştur (204). İngiltere’de 853 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada 17p11, 5p13, 6q14,11q25, 20q 13 ‘ün DEHB ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (205). Bir başka genom boyu tarama çalışmasında 7p ve 15q bölgelerinin DEHB ile bağlantılı olabileceği yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır (206). Romanos ve ark. tarafından yapılan bir bağlantı analizi çalışmasında da 2q35, 5q13.1, 6q22-23 ve 14q12 bölgeleri ilişkini bulunmuştur (207). Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde özellikle 5.kromozom ve 17p11 bölgelerinin ön plana çıktığı görülmektedir (208).

2.2.4 Klinik Bulgular

Yapılan çalışmaların sonucuna göre erişkin DEHB’de sık görülen belirti ve bulgular şunlardır: iş yerinde zorluklar ve sık iş değiştirme, işin gerektirdiğinden daha düşük başarı gösterme, gelir düzeyinde düşüklük, yükseköğretimde bulunan gençlerde okul başarısızlığı, konsantrasyon düşüklüğü, daha düşük eğitim düzeyi, daha sık disiplin cezası alma, okuldan atılma ya da okulu bırakma durumları, söylenileni dinlememe ve konuşma, dağınık çalışma, boş zaman aktivitelerine katılmakta güçlük, istenilen ürünü çıkaramama, araç-gereç, giysi gibi nesnelere nereye koyduğunu bulamama, hafıza problemleri, açık ve düzgün düşünememe, yerinde duramama, huzursuzluk duyguları, kolay öfkeye kapılma, kişilerarası ilişkilerde sorunlar, düşük benlik saygısı, daha fazla trafik suçu işleme, çoğul evlilikler, rastgele cinsel ilişkide bulunma, daha yüksek oranda suç işleme ve ceza evine girme, daha fazla alkol ve madde kullanma (209-210-211-212-213-214).

DEHB’de görülen bütün bu olumsuz belirtilere karşın Weiss ve Hechtman çocukluktan erişkinliğe uzanan DEHB ile ilgili açıklamalarında,

erişkinlikte bazı belirtilerin devam edebileceği ama kişinin yaşam tarzını ve beklentilerini bu duruma göre ayarlayıp, kompensatuar stratejiler geliştirip bu hastalığın olumsuz etkilerini minimize edebileceğini ve bu şekilde DEHB'nin erişkinlikte fark edilebilirliğini engelleyebileceğini belirtmişlerdir (215).

Tanı:

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı ölçütlerine göre 9 özelliğin 6'sının bulunduğu durumlarda DEHB tanısından söz edilebilir. DEHB olan bireyler genellikle 7 yaşından önce belirti verirler ve bu belirtiler en az 6 aydır vardır. Ayrıca tanı koymak için, sorunların en az 2 farklı ortamda ortaya çıkması gerekmektedir (156).

DEHB için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden bir ya da ikisi vardır:

1. Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından en az 6'sı, en az 6 ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür;

Dikkatsizlik;

a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.

b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınıdır.

c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz.

e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.

f) Çoğu zaman sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.

h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınıdır.

i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıktır.

2. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite semptomlarından en az 6'sı, en az 6 ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür;

Hiperaktivite;

a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).

d) Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklere katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.

e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.

f) Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (Dürtüsellik);

g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.

h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.

i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.

B. İşlevsel bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir işlevsel bozulma vardır (örn. Okulda (ya da işte) ve evde).

D. Toplumsal açıdan, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

DSM-IV-TR'ye göre DEHB'nin, dikkat eksikliğinin belirgin olduğu tip, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirgin olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır.

2.2.7 Eşlik Eden Bozukluklar

Erişkin DEHB olan hastalarla yapılan çalışmalarda, ek tanı oranlarının yüksek olduğu görülmüştür (216-217). Araştırmalar göz önüne alındığında erişkin DEHB'in duygudurum bozuklukları (%10-65), anksiyete bozuklukları (%32-50), alkol kullanım bozuklukları (%34), madde kullanım bozuklukları (%9-30) ile birlikteliği sıktır (218).

Yapılan diğer bir çalışmada da, belirgin duygudurum bozukluğu olanlarda DEHB'nin 4 kat fazla olduğu, ayrıca anksiyete bozukluğu ve madde bağımlılığı olanlarda DEHB sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. DEHB olan kişilerde duygudurum bozukluğu %25, anksiyete bozukluğu %38 ve madde bağımlılığı tanısı %12 oranlarında eşlik ettiği saptanmıştır (173).

Barkley ve ark. yaptığı bir çalışmada DEHB olanlarda antisosyal kişilik bozukluğu (%12–27) başta olmak üzere, pasif agresif kişilik bozukluğu (%18), sınır kişilik bozukluğu (%14), histriyonik kişilik bozukluğu (%11) ve çekingen kişilik bozukluğu (%11) eş tanısı bildirilmiştir (219).

2.3 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Sigara Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları

Birçok araştırmada DEHB ile alkol ve psikoaktif madde kullanım bozukluğunun bir arada sık görüldüğü, DEHB olan çocuklarda hastalığın klinik seyri boyunca alkol ve psikoaktif madde kullanım bozuklukları gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (220-221-222). DEHB'nin çocukların gelecekteki yaşamlarında, akademik başarısızlık, mesleki başarıda azalma ve sosyal ilişkilerde uyum sorunu gibi çok bilinen problemlerle beraber antisosyal davranışlara ve madde kullanımına neden olabileceği bildirilmiştir (165,223). Sigara ve diğer madde kullanım bozuklukları için DEHB risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir (224-225). Araştırmalar DEHB belirtilerinin genel popülasyona oranla Alkol Madde Kullanım Bozukluğu (AMKB) olan ergen ve yetişkinlerde daha sık olduğunu ortaya koymuşlardır (226). Diğer bir çalışmada

ise DEHB’li çocuklarda sigaraya başlama oranı daha yüksek bulunmuş, nikotin bağımlılığı gelişimi için daha riskli ve sigarayı bırakmanın daha zor olduğu saptanmıştır (224-225-227).

Büyük bir vaka kontrol çalışmasında, DEHB’li çocukların, eşleştirilmiş kontrollerden, iki kat daha fazla, madde kullanım bozukluğu geliştirmeye yatkın oldukları gösterilmiştir (226). Brezilyada 968 erkek adolesanın üzerinde yapılan bir çalışmada, DEHB’nin madde kullanım bozuklukları ile çok güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (228). Rehabilitasyon merkezinde tedavi altında, davranım bozukluğu olan 171 adolesanın değerlendirildiği bir çalışmada, DEHB’nin şiddetli davranım bozukluğu ve madde kullanım problemleri ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu gösterilmiştir (229). Benzer olarak, klinik olarak refere edilmiş 367 adolesanın alındığı başka bir çalışmada ise, DEHB nin şiddetli madde bağımlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (230).

Uzunlamasına yapılmış pek çok çalışmada da DEHB belirtileri ve sonraki dönemde madde kullanımı arasındaki ilişkide Davranım Bozukluğu belirtilerinin belirleyici olduğunu ileri sürmüştür (231-232). Kliniğe yönlendirilmiş gençlerle yapılan son araştırmalar çocuklukta tanı konulan DEHB’nin davranım bozukluğu belirtilerinden bağımsız olarak ileride ergen madde kullanım sonuçlarını öngörülebileceğidir, bu bulgunun sadece sigara kullanımı için uygun olabileceği de söylenmiştir (233-225).

Uzunlamasına çalışmalar saldırganlık, dolandırıcılık, hırsızlık, ciddi kural ihlali gibi davranım bozukluğu belirtilerini içeren davranışların, erken başlangıçlı sigara madde kullanım bozukluğu yanı sıra ilerleyen zamanlarda daha sık ve yoğun alkol sigara kullanımı ile ve birlikteliği olduğunu işaret etmişlerdir (225-227-234).

DEHB’nin spesifik semptomları ve alt tipleri ile madde kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde dikkatsizlik semptomlarının esrar ve nikotin bağımlılığı (81), esrar ve sigara kullanımı (225-233) ve alkol alma sıklığı (225) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları da

alkol kullanımı(225-233) , yasadışı madde kullanımı (225), erken yaşta madde kullanımına başlama (225), esrar ve nikotin bağımlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (235). Sigara kullanımının, nöronal nikotik reseptörlerinin uyarımı sayesinde dikkat eksikliği belirtileri için self medikasyon olduğu düşünülmektedir. Bununla uyumlu olarak sigara kullanımının dikkat eksikliği belirtileri ile ilişkili olduğu, hiperaktivite belirtilerininse alkol kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (236).

DEHB ve madde kullanım bozuklukları, benzer genetik faktörler de dahil olmak üzere ortak etyolojik yönleri paylaşabilmektedir (237-238). Bu konuda yapılan aile çalışmalarına bakıldığında; sigara ve madde kullanımı olan erişkinlerin çocukları DEHB dahil olmak üzere psikopatoloji geliştirmeye daha yatkın bulunurken (239-240), DEHB'si olan çocukların ebeveynlerinde daha sık olarak madde kullanım problemleri gösterilmiştir (241-242-243). DEHB'li çocukların ebeveynlerinin, DEHB'si bulunmayan çocukların ebeveynlerine göre alkol kullanımı gibi problemleri daha fazla oranda yaşadıkları bildirilmiştir (241-244-245). DEHB'si bulunan çocukların ebeveynlerinde ve ikinci derece akrabalarında alkolizmin daha yüksek oranda bulunduğunu saptamıştır (246-247).

Genetik çalışmalarda, etki boyutu sınırlı olsa da, dopamin taşıyıcısını kodlayan DAT 1 geni DEHB ve MKB ilişkisi için dikkat çekmiştir (248). DAT 1 geninin 3' çevrilmemiş bölgesinde değişen sayıda ardı ardına tekrar eden bir polimorfizm defalarca DEHB ile (249-250) ilişkilendirilmiş aynı gen son zamanlarda da inatçı sigara kullanma davranışı ve kokain kötüye kullanma ile de ilişkilendirilmiştir (251-252). Özellikle, DEHB belirtilerinin derecesi kontrol altına alındıktan sonra, DAT 1 risk geni ve yanıt inhibisyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve risk genotipinin esas etkisinin hastalığın şiddetine değil yanıt inhibisyonu düzeyinde olabileceğinden bahsedilmiştir (249).

Bu konudaki hipotezlerden biri; kısmen örtüşen genetik ve nörokimyasal belirleyicilerden kaynaklanan, davranış üzerinde bilişsel kontrolün karakteristik yetersizliğine yol açan sinir sistemi düzeyinde disfonksiyondur. Bu kontrol yetersizliği madde bağımlılığının ilerlemesi için bir güvenlik faktörü açığını temsil ederken ve DEHB de belirti ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar (253).

DEHB'li hastalar yanıt inhibisyonu ve bilişsel kontrolde kullanılan laboratuvar testlerinde, belirlenmiş yanıtı değiştirmek durdurmak ve stopajda güçlükler sergilemişler (254) ve bu etkiler genellikle inferior frontal korteksi içeren nöronal ağların fizyolojik disfonksiyonu ile ilişkilidir (255-256). Bağımlılık ile ilgili olarak, özellikle uyarıcılar olmak üzere ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı olan hastalarda da yanıt inhibisyon kaybı bulunmuştur (257). DEHB de olduğu gibi, ventro lateral frontal korteksin de içinde olduğu anatomik ve fizyolojik fonksiyon bozukluğu bu kayıplar ile ilişkilidir (258).

Bazı araştırmalarda madde kullanım ve bağımlılığını maddeye bağlı olarak ortaya çıkan dopaminerjik nöronlarla ilgili olan ödül ve motivasyon sistemlerinin (259) ve ödül ile ilişkili davranışların üzerindeki yürütücü kontrolün bozulması olarak tanımlanmışlardır (260). DEHB'si ve madde kullanım bozukluğu olan insanlarda yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarını derleyen bir çalışmada da, striatal dopamin salınımında azalma, striatumla birlikte prefrontal korteks ve anterior singulat korteks arasındaki nöral devre sisteminde bozulma olduğuna dair replike edilmiş kanıtlar olduğu saptanmıştır (261).

2.2.6 Tedavi

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun takip ve tedavisinde özellikle psikososyal ve tıbbi tedavileri içeren çok yönlü yaklaşım gereklidir (262). Mevcut tedaviler içerisinde en etkin olanı ilaç tedavisidir. En sık kullanılan ilaçlar ise kısa etkili uyarıcı olarak adlandırılan ilaçlardır (263-264). DEHB tedavisi konusunda yapılan yayınlar daha çok metilfenidat, dekstroamfetamin, amfetamin tuz karışımı, pemolin, nikotin, nikotin agonistleri, monoamin oksidaz inhibitörleri ve atomoksetin ile ilgilidir. Kontrollü çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında, erişkinlerle elde edilen sonuçlar çocuk ve gençlerinkine benzerdir (263). Uyarıcı tedavinin erişkin madde kötüye kullanım riskini ne arttırdığı, ne de azalttığını yani bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar vardır (264). Bunun yanı sıra DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı tedavinin ilaç arama davranışına yol açmadığı, yapılan çalışmaların meta analizinde tersinin görüldüğü yani tedavi edilen çocukların ergenlik döneminde bağımlılıkla ilgili problem yaşama riskinin iki kat azaldığı gösterilmiştir (265).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Uygulama Alanı ve Örneklem

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da erişkin nikotin bağımlılığı olan 219 vaka ve 214 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'una sunulmuş, onay alınmıştır. Genetik analizler için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon'undan ödenek alınmıştır. Vaka grubu Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD polikliniklerine başvuran kişiler arasında; DSM- IV-TR'ye göre nikotin bağımlılığı tanı kriterlerini karşılayan ve aynı zamanda FNBT'den 5 ve daha yüksek puan alan, erişkin, çalışmaya onay veren, gönüllü sigara bağımlılarından oluşturulmuştur. Kontrol grubu; hayatının herhangi bir döneminde DSM- IV-TR'ye göre nikotin bağımlılığı tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde sigara içimi olmayan, vaka grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş, çalışmaya onay veren, sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan tüm bireylere DEHB açısından değerlendirmek amacıyla Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) uygulanmış, 36 puan ve üzeri alan kişiler DEHB kabul edilmiştir.

3.1.1. Araştırma Grubunun Seçim Kriterleri

3.1.1.1. Dahil Olma Kriterleri:

- DSM IV-TR tanı kriterlerine göre nikotin bağımlılığı tanısı almış olma,
- FNBT'den en az 5 puan puan almış olma,
- Klinik olarak normal zeka düzeyinde olma,
- Yaşlarının 18 - 60 arasında olması,
- Okuma-yazması olması,
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak isteyenler aydınlanmış onamları alınarak araştırmaya dahil edilmiştir.

3.1.1.2. Dışlama Kriterleri

- Klinik olarak zeka geriliğinin olması,
- Organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu olması.
- Psikotik bozukluğu olması,
- Okuma-yazmasının olmaması,
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak istemiyor olması

Çalışmaya alınan sigara bağımlılarında gönüllülük esas alınarak, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Bu kriterleri sağlayan 219 kişiden oluşan bir vaka grubu oluşturulmuştur.

3.1.2. Kontrol Grubunun Seçim Kriterleri

3.1.2.1. Dahil Olma Kriterleri:

- Hayatının herhangi bir döneminde DSM IV tanı kriterlerine göre nikotin bağımlılığı tanısını karşılayacak düzeyde sigara kullanmamış olma,
- Klinik olarak normal zeka düzeyinde olma,
- Okuma-yazması olması
- Yaşlarının 18 - 60 arasında olması
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak isteyen sağlıklı gönüllü bireyler aydınlanmış onamı alınarak araştırmaya dahil edilmiştir.

3.1.2.2. Dışlama Kriterleri

- Her gün düzenli olarak tütün ürünü kullanıyor olma,
- Klinik olarak zeka geriliğinin olması,
- Organik bir nedene bağlı psikiyatrik bozukluğunun olması.
- Psikotik bozukluk tanısının olması,
- Okuma-yazmasının olmaması,
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak istemiyor olması

Çalışmaya alınan sağlıklı bireylerde gönüllülük esas alınarak, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Bu kriterleri sağlayan 211 kişiden oluşan bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

3.2. Değerlendirme Araçları

- 1) Wender- Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) (Ek-1)
- 2) Fagerström nikotin bağımlılık testi (Ek-2)
- 3) Sosyodemografik Bilgi Formu (Kontrol grubu) (Ek-3)
- 4) Sosyodemografik Bilgi Formu (Sigara içen grup)(Ek-4)

3.2.1.Sosyodemografik Bilgi Formu (Ek-1)

Katılımcıların yaşı, cinsiyet, eğitim düzeyleri, meslekleri ile ilişkili bilgilerin sorgulandığı form, araştırmacılar tarafından oluşturuldu. Sosyodemografik veri formunda ayrıca katılımcıların alkol kullanımı, ailede alkol sigara kullanımı sigara içmeye başlama nedenleri, başlama yaşı, sigara içtikleri süre, sigara bırakma deneyimleri, sigara kullanmadıkları dönemde yaşadıkları yoksunluk belirtileri gibi sigara bağımlılığı ile ilişkili olduğu dūřünölen sorulara da yer verildi

3.2.2. Wender- Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) (Ek-2)

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı erişkinlerin çocukluk çağındaki belirti ve bulgularını değerlendirmek için Utah grubu tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin DEHB belirtilerini 61 madde ile değerlendiren ilk formu, daha sonra DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği belirlenen 25 maddesi ile kısa formu oluşturulmuştur (266). Herbir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği (0=hi, 4=aşırı) beşli likert tipinde cevaplanan bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir. Kesme noktası olarak 36 ve üzeri alındığında; duyarlılık %82.5, özgülölük %90.8 saptanmıştır (267).

3.2.3 Fagerström nikotin bağımlılık testi

1978 yılında Fagerström tarafından 8 sorudan oluşan ve 1-10 puan arasında skorlanarak bağımlılık düzeyinin ölçüldüğü bir anket geliştirilmiştir (268). Yapılan çeşitli çalışmalarda iç tutarlılığındaki yetersizlik, "Evet-Hayır" gibi yanıtlardan oluşan sorular içermesi ve bazen toplam skorun aynı kişilerde farklı zamanlarda farklı puanlar göstermesi nedeniyle 1991 yılında Heatherton ve arkadaşları tarafından Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi geliştirilmiştir (269). Bu test altı soruluk test haline getirilmiş ve toplam skor, 0-10 puandan oluşmaktadır. Daha sonra bu anketin soruları 0-1 ve 0-3 puan şeklinde değiştirilmiş ve günümüzde kullanılan halini almıştır. *European Medical Association On Smoking Or Health (EMASH)*'ın kılavuzunda, FNBT genel mantığı içinde basitleştirilerek iki soruya İndirilmiştir. (FNBT'nin 1. ve 4. soruları). Buna göre kişi günde 15 tane veya üstünde ve ilk sigarasını uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde içiyorsa, nikotin bağımlılığı güçlüdür denebilir. Bu test oldukça kısa ve basit olması nedeniyle, her koşulda kolaylıkla uygulanabilir. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi kişilerin nikotin bağımlılığını değerlendirmede günümüzde en yaygın kullanılan testtir. Fagerström nikotin bağımlılık testi hastada nikotinin fiziksel bağımlılığı yönünden riski değerlendirmek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan, 6 sorudan oluşan, 0-1 ve 0-3 arasında ikili ve dördümlü likert tipi ölçüm sağlayan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Bu testin genel mantığına baktığımız zaman; kişinin içtiği sigara miktarı ile belli bir süre sigara içmeden durabilme derecesi incelenmektedir Bu test sonucunda 0-2 puan alanlar çok az düzeyde bağımlı, 3-4 puan alanlar az düzeyde bağımlı, 5 puan alanlar orta düzeyde bağımlı, 6-7 puan alanlar yüksek düzeyde bağımlı, 8-10 puan alanlar çok yüksek düzeyde bağımlı kabul edilir. Türkçe formun geçerlik ve güvenilirlik çalışması M.A. Uysal ve ark. tarafından 2003'te yapılmış olup Cronbach's alfa katsayısı 0.56 olarak bulunmuştur (270). Biz bu çalışmamıza FNBT sonucunda 5 puan ve üzeri alan orta düzey ve üzeri sigara bağımlılarını dahil ettik.

3.3 Veri Toplanması

Araştırma verileri, vaka ve kontrol grubuyla Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da görüşme yapılarak elde edilmiştir. Olguların genetik incelemeleri için tüm hastalardan 3 ml venöz kan, EDTA'lı vakum tüplerine alınarak -20°C'de saklanmış, analizler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'da yapılmıştır.

3.4 Polimorfizmlerin Tayininde Kullanılan Gereçler

Nanodrop (Nanodrop 2000C, Thermo Scientific), DNA Ekstraksiyon Cihazı (Fujifilm Ouick Gene- Mini 80), Mikro Pipet takımı (Biohit), Mikrosantrifüj (Eppendorf), Thermal cycler (Techne), Jel görüntüleme ve dökümantasyon sistemi (Vilber Lourmat), Elektroforez tankı (Bio-Rad), Elektroforez güç kaynağı (Bio-Rad), Mikrodalga fırın (Kenwood), Vorteks (YellowLine), Deep-freeze (Arçelik), Buzdolabı (Arçelik), Ependorf Tüpü (1,5 ml lik), PCR tüpleri (Gilson), Hassas terazi (Precisa) Su Banyosu (Kötterman laborotechnic type 3643, Germany), Vorteks (Labinco L46, The Netherlands)

3.5 Polimorfizmlerin tayininde kullanılan kimyasallar

100 bp DNA ladder GeneRuler marker (Fermentas, SM 0241), DNA İzolasyon Kiti (Fujifilm Ouick Gene), PCR Master Mix (2x, Fermentas, K0171), Agarose (Agarose LE, Axygen), Ethidium Bromide (Sigma E-1510), Orange G (Sigma O- 3756), Primerler (IDT), MnlI (Fermentas, ER1071), HpyF3I (DdeI, Fermentas ER1881)

3.6 Polimorfizmlerin tayininde kullanılan çözeltiler

Agaroz jel yükleme tamponu (6X), Tris-borik asit-EDTA tamponu, EDTA Çözeltisi (0.5 M, 50 ml), Etidium bromüd (EtBr) çözeltisi (10mg/ ml)

3.7 DNA İzolasyon İşlemi

3.7.1 Kullanılan Solüsyon ve Gereçler

DNA purifikasyon kiti (Promega Cat.#1125), 1.5 ml'lik tüpler (Axygen scientific MCT-150-A), 100 ve 1000 µl'lik pipet (Eppendorf research series 2100 pipettes, Germany), pipet uçları (Deltalab 327 -17), mikrosantrifüj, vorteks, izopropil alkol, % 70'lik etil alkol.

3.7.2 Periferik Kandan DNA İzolasyon Aşamaları

Kan örneklerinden DNA saflaştırılması, Fujifilm Quick Gen-Mini 80 DNA Ekstraksiyon Cihazı kullanılarak yapıldı. Saflaştırma işleminde aşağıdaki sıra izlenmiştir.

1. 1.5 ml'lik ependorf tüpüne(greiner bio-one), 30 µl QuickGen proteaz konuldu.
2. Daha sonra EDTA'lı tüp içerisinde bulunan periferik kan örneğinden 200 µl alınıp tüpe aktarıldı.
3. 250 µl Lysis Buffer eklenip, 10 saniye vortekslenerek karıştırıldı.
4. 1.5 ml'lik ependorf tüpünün kapağına yapışan kısmının düşmesi için kısa süreli santrifüj yapıldı.
5. Daha sonra 56 °C'de 2 dakika inkübasyona(BOECO Bio TDB-100) bırakıldı.
6. Eppendorflara %96'lık 250 µl etanol eklendi, 15 saniye vortekslendikten sonra tekrar kısa süreli santrifüj yapıldı.
7. QG-Mini80 cihazındaki tüp taşıyıcılarından, ön kısmına atık kabı(W), arka tarafına(E) DNA'nın toplanacağı 1,5 ml'lik yeni ependorf tüpü yerleştirildi. Filtreli kartujlar atık kaplarının üstlerine yerleştirildikten sonra lizatın tamamı bu kartujlara aktarıldı.
8. QG-Mini80 cihazında basınçlama işlemi yapıldı. Kartuja 750 µl yıkama tamponu eklendikten sonra QG-Mini80'de basınçlama işlemi yapıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı.
9. QG-Mini80 cihazında ön kısmına yerleştirilmiş olan DNA'nın bulunduğu

kartuj, arka kısmındaki saf DNA'nın toplanacağı ependorf tüpünün üstüne transfer edildi.

10. Filtratı içeren atık tüpler atıldı.

11. 200 µl elüsyon tamponu (Elution Buffer) kartuja eklendi ve basınçlama işlemi yapıldı.

12. Elde edilen DNA'lar, -20 °C de saklandı.

3.8 PCR çalışması

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), özel bir DNA parçasının oligonükleotid primerler tarafından yönlendirilerek enzimatik olarak kopyalarının sentezlenmesi şeklinde tanımlanan in vitro bir yöntemdir. PCR çift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere iki oligonükleotid primerlerin bağlanması esasına dayanır. Primerler, yüksek sıcaklık derecelerinde denatüre edilerek tek iplikli hale getirilen DNA'nın komplementer bölgelerine bağlanırlar. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP) varlığında primerin 3'hidroksil ucundan uzamasını sağlar. Böylece yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur. Bir PCR döngüsü denatürasyon, primerin bağlanması ve uzama olarak adlandırılan üç aşamadan oluşur. Ardarda tekrarlanan denatürasyon, primerlerin bağlanması ve primerlerin uzaması evreleri ile DNA parçaları üssel olarak artar. Potansiyel olarak her döngünün %100 verimle gerçekleştiği varsayılırsa, örneğin 32 döngü sonucu 4294967296 kat ürün meydana gelir.

PCR Materyalleri

Taq DNA polimeraz (5U/µl) Fermentas EP0402 10XPZR buffer (10mM)
Fermentas EP0402 MgCl₂ (25mM) Fermentas EP0402100mM dNTP set
Fermentas R0186Primerler İontek,

Restriksiyon enzimleri

XspI (10u/µl) (Takara, Japan)

3.9 Agaroz Jel Elektroforezi

Yapılan bu çalışmada PZR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için agaroz jel elektroforezi uygulandı. Elde edilen ürünlerin büyüklüklerini tanımlayabilmek için % 4'lük jel kullanıldı. Kullanılan elektroforez düzeneğine uygun hacim; toz halindeki agarozun 0.5X TBE tamponunda manyetik karıştırıcılı bir mikrodalga fırında kaynatılarak çözülmesi ile oluşturuldu. Ardından kaynamış çözelti 55 –60°C'ye soğutularak 0.25 µg/ml EtBr ilave edildi. Kuyuları oluşturacak olan tarak, tabağına yerleştirildikten sonra hazırlanan jel, hava kabarcığı kalmayacak şekilde buraya döküldü. Jelin polimerizasyonu sonrası tarak dikkatlice çıkarılarak jel platformu 0.5XTBE tamponu ile dolu olan elektroforez tankına yerleştirildi. Bu tampondan jelin üzerini 1 –2 mm geçecek kadar eklendi. Örnekler ve belirteç DNA, 6X yükleme boyası ile 5:1 oranında karıştırılarak kuyulara 15'er µl yüklendi. Güç kaynağı açılarak 90 V'a ayarlandı. Yaklaşık yarım saat sonra güç kaynağı kapatıldı. Jel görüntüleme sisteminde UV ışını altında incelendi.

3.10.1-*HTT (Serotonin Transporter) Geni polimorfik bölgesinin (5-HTT gene-linked polymorphic region [5-HTTLPR]) PCR ile Amplifikasyonu*

DNA izolasyonu standart yöntemlere göre 300µl kan kullanılarak yapıldı. 5-*HTT (Serotonin Transporter) Geni polimorfizminin değerlendirilmesinde Monteleone P. ve ark. (154) restriksiyon fragment uzunluk polimorfizm (RŞP; restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanıldı.*

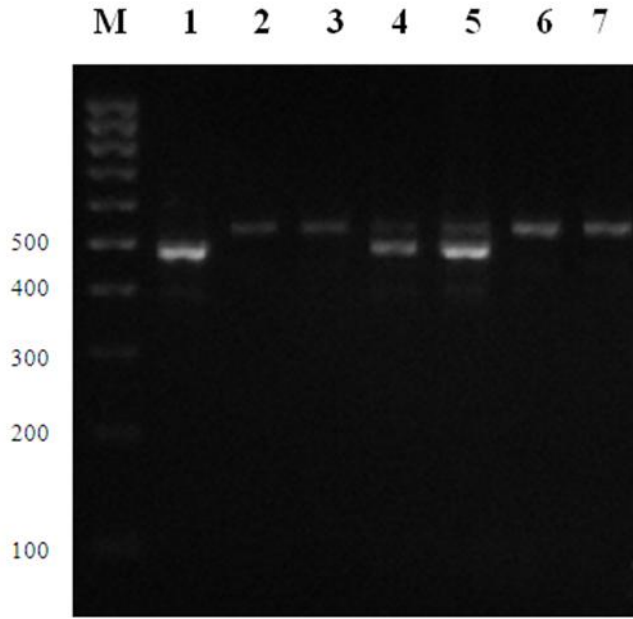
5-*HTT* geninin 44 bp'lik insersiyon / delesyon polimorfizmlerinin yer aldığı genin promoter bölgesini çoğaltmak üzere daha önceden literatürde tanımlanmış, primer dizileri kullanıldı (271).

Forward 1:5'- GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC -3'

Reverse 1: 5'- AGG GAC TGA GCT GGA CAA CCA C -3',

Bu primer dizileri kullanılarak oluşturulan PCR reaksiyonunda ayrıca 10X PCR Buffer, her bir nükleotitten 0,2mM içeren 5 µl dNTP karışımı ile Taq polimeraz enzimi de kullanıldı. Yapılacak PCR reaksiyon şartları da daha

önceden literatürde bildirilen, 95°C' de 2 dk ilk denatürasyonun ardından 95°C' de 45 sn , 62°C' de 1 dk, 72°C' de 2 dk' dan oluşan 35 döngüyü takiben 72°C' de 7 dk' lık final uzaması şeklinde uygulandı. Daha sonra PCR ürünleri %2' lik agoroz jelde yürütüldü ve 528 bp'lik bant görülen örnekler L (long) allel, 484 bp' lik bant görülen örnekler S (small) allel olarak kabul edildi.



Şekil 1. Çalışmamıza katılan bazı bireylere ait 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesindeki insersiyon/delesyon polimorfizmini (5-HTTLPR) içeren elektroforez örnekleri (M: 100 bp DNA Ladder; 1 no'lu S/S; 2, 3, 6 ve 7 no'lu örnekler L/L; 4 ve 5 no'lu örnekler ise L/S genotipinde).

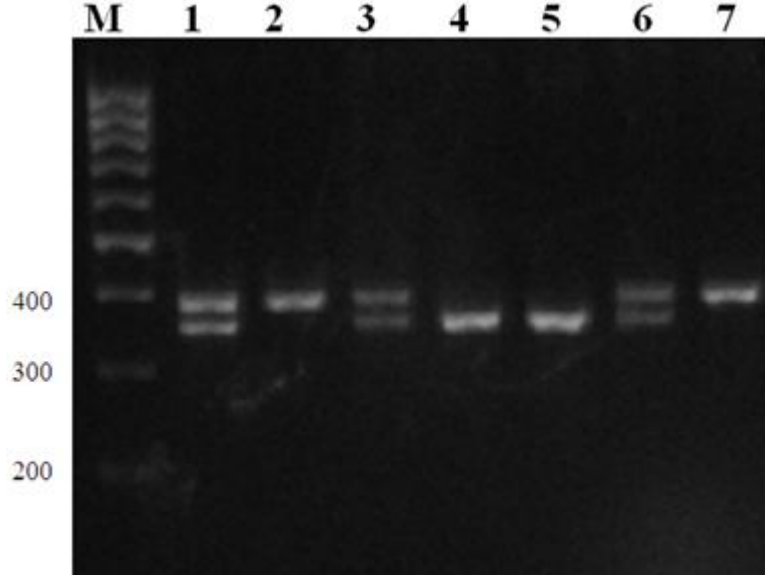
3.10.2 HTT geninin 17 bp'lik VNTR polimorfizmlerinin yer aldığı genin 2. intron bölgesinin PCR ile Amplifikasyonu

5-HTT geninin 17 bp'lik VNTR polimorfizmlerinin yer aldığı genin 2. intron bölgesini çoğaltmak üzere daha önceden literatürde tanımlanmış, primer dizileri kullanıldı (272).

Forward 2:5'- TGG ATT TCC TTC TCT CAG TGA TTG G -3'

Reverse 2: 5'- TCA TGT TCC TAG TCT TAC GCC AGT G -3',

Bu primer dizileri kullanılarak oluşturululan PCR reaksiyonunda ayrıca 10X PCR Buffer, her bir nükleotitten 0,2mM içeren 5 µl dNTP karışımı ile Taq polimeraz enzimi de kullanıldı. Yapılan PCR reaksiyon şartları da daha önceden literatürde bildirilen, 95°C' de 2 dk ilk denatürasyonun ardından 95°C' de 45 sn , 57°C' de 1 dk, 72°C' de 2 dk' dan oluşan 35 döngüyü takiben 72°C' de 7 dk' lık final uzaması şeklinde oldu. Daha sonra PCR ürünleri %2' lik agoroz jelde yürütüldü ve 390 bp'lik bant görülen örnekler 12 tekrar gösteren allel (STin 2.12), 360 bp' lik bant görülen örnekler 10 tekrar gösteren allel (STin 2.10) ve 345 bp' lik bant görülen örnekler 9 tekrar gösteren allel (STin 2.9) olarak kabul edildi.



Şekil 2. Çalışmamıza katılan bazı bireylere ait 5-HTT geninin intron 2'deki VNTR polimorfizmini içeren elektroforez örnekleri (M: 100 bp DNA Ladder; 1, 3 ve 6 no'lu örnekler 12/10; 2 ve 7 no'lu örnekler 12/12; 4 ve 5 no'lu örnek ise 10/10 genotipinde).

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışma grubu, 18-60 yaşları arası sigara bağımlılığı olan 219 kişi ve kontrol grubu da aynı yaş aralığında olan 214 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Sigara bağımlılığı olan grup ve sağlıklı kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı, yaş ve eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

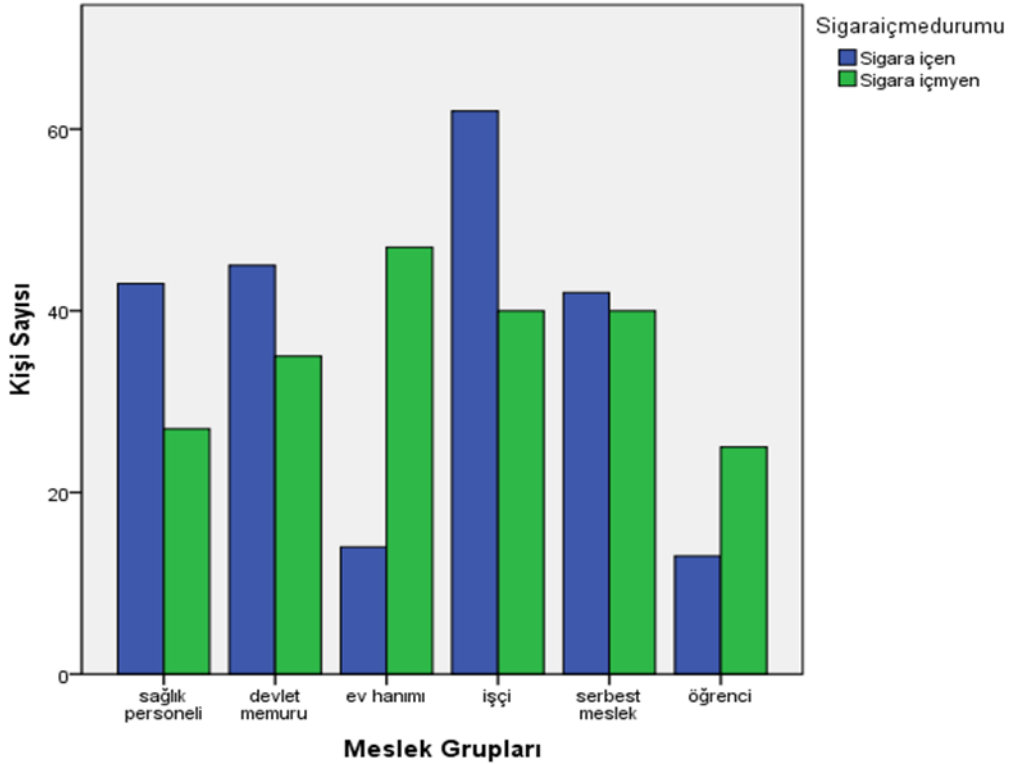
Tablo 2. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	Sigara Bağımlısı		Kontrol		P
	X ± SD		X ± SD		
Yaş	37.246 ± 10.34		36.897 ± 11.63		0.741*
Cinsiyet	n	%	n	%	
Kadın	108	49.3	106	50.5	0.811**
Erkek	111	50.7	109	49.5	
	n	%	n	%	
Bekar	54	24.9	55	25.8	
Evli	154	71	149	70	0.973**
Boşanmış	9	4.1	9	4.2	
Eğitim Düzeyi	n	%	n	%	
İlköğretim	73	33.3	75	35.2	
Lise	44	20.1	47	22.1	
Üniversite	93	42.5	84	39.4	0.861**
Yüksek Lisans	9	4.1	7	3.3	

*t-test **kikare testi

4.2. Meslek Gruplarına Göre Sigara Kullanımının Dağılımı

Çalışmamıza katılan bireyler meslek grupları açısından değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre; devlet memuru (150 kişi, % 34.6), işçi (102 kişi, % 19.2), serbest meslek (82 kişi, % 18.9), ev hanımı (61 kişi, % 14.1), öğrencilerden (38 kişi, % 8.8) oluşuyordu. Çalışmamıza katılan bireyler sigara bağımlılığı açısından değerlendirildiğinde; devlet memurlarının, % 58.7'si, işçilerin % 60.8'i, serbest meslek çalışanlarının, % 51.2'si ev hanımlarının % 23'ü öğrencilerin % 34,2'si sigara içiyordu. Ayrıca, çalışma grubumuzda, devlet memurlarının % 46'sını sağlık çalışanları oluşturmaktaydı. Çalışmamıza katılan sağlık çalışanları arasında da sigara içen kişilerin oranının da yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular değerlendirildiğinde çalışmaya katılan bireyler içinde sağlık personelleri, devlet memurları, işçiler ve serbest meslek çalışanlarında sigara kullanan kişilerin oranının daha fazla olduğu; ev hanımları ve öğrenciler arasında ise sigara kullanımı olmayan kişilerin oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil.3)(P=0.000).



Şekil 3. Meslek gruplarında sigara içme oranları

4.3. Vaka Grubunun Sigara Başlama Yaşlarına Göre Değerlendirilmesi

Hastalar sigarayı ilk deneme yaşlarına göre değerlendirildiğinde; vakaların %3.8'inin ilk sigarayı 5-10 yaş aralığında, % 35.7'sinin ise 11-15 yaş aralığında denedikleri dikkati çekti. Çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının % 39.5'i 15 yaş altında, % 87.4'ü 20 yaş ve altında sigarayı ilk kez denemişlerdi. Sigarayı ilk deneme yaşı, en sık olarak % 15.3 oranı ile 15 yaş olarak bulundu. Hastalar düzenli olarak sigara içmeye başlama yaşlarına göre değerlendirildiğinde % 11.2'sinin sigaraya 15 yaş altında başladığı dikkati çekti. Çalışmaya alınan olgularımızın % 40.9'u 15-18 yaş aralığında düzenli sigara kullanmaya başlamışlardı. Çalışmamızda olguların % 76.7'sinin 20 yaş altında düzenli olarak sigara içmeye başladıkları gözlemlendi. Kontrol grubumuzun %61.7'si hayatlarında en az 1 defa sigara deneyimi yaşadığı ve % 27'sinin zaman zaman değişik sıklıklar da olsa sigara içtikleri gözlenmiştir.

Vaka grubuna sigarayı deneme nedeni sorgulandığında; katılımcılar sırayla %42'si özenti, %32.4'ü merak, %19.2'si stres ve üzüntü, %3.2'si çevre baskısı, %2.7'si kendini ispatlama, %0.5'i yasağa tepki yanıtını vermiştir.

Sigarayı ilk deneme yaşı kadınlarda ortalama 17.55 ± 3.51 , erkeklerde 15.76 ± 3.79 olarak bulundu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Düzenli olarak sigara içmeye başlama yaşı ortalaması kadınlarda 20.13 ± 3.40 , erkeklerde 17.92 ± 3.84 olarak hesaplandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Bu bulgular değerlendirildiğinde kadınların erkeklere göre 2 yıl daha geç sigara denedikleri ve 2 yıl daha geç sigara bağımlılığı geliştirdikleri gözlenmiştir (Tablo 3).

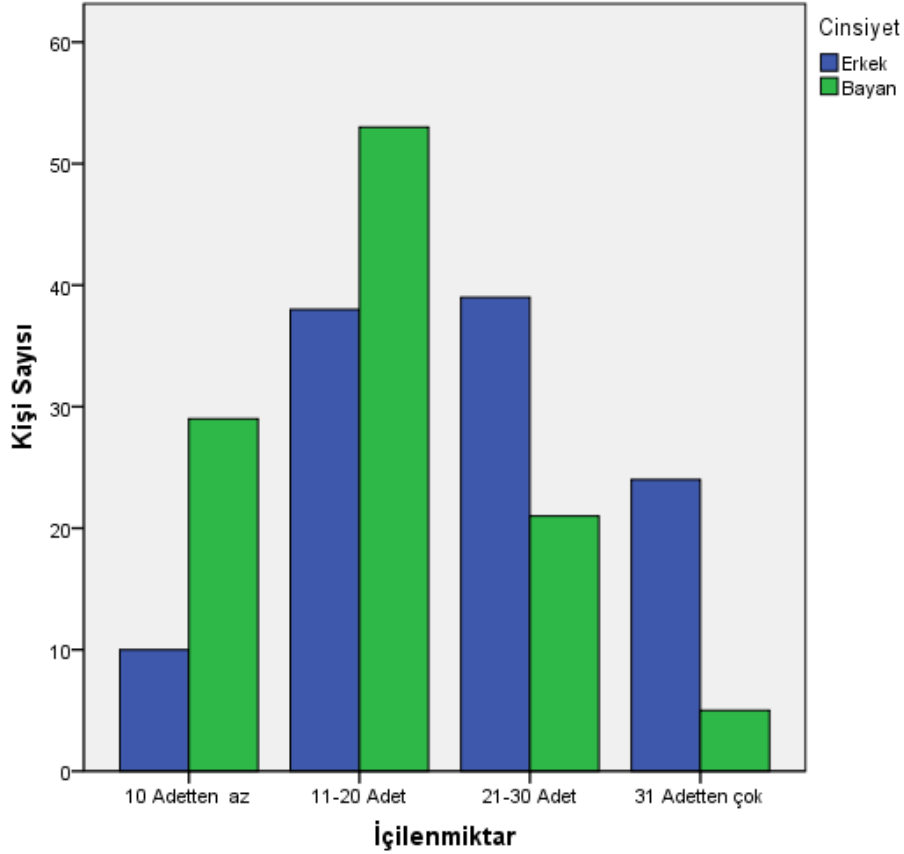
Tablo 3. Cinsiyetlere göre sigara başlangıç yaşları

	Erkek	Kadın	P
	X ± SD	X ± SD	
İlk Sigara Deneme Yaşı	15.76 ± 3.79	17.55 ± 3.51	0.000*
Sigara Başlama Yaşı	17.92 ± 3.84	20.13 ± 3.40	0.000*

*T testi kullanılmıştır.

4.4. Cinsiyetlere Göre Sigara İçme Miktarlarının Karşılaştırılması

Katılımcıların cinsiyete göre adet/gün cinsinden sigara içme miktarlarını karşılaştırdık. Erkek katılımcıların % 9'u günde 10 adetten az, % 34.2'si 11-20 adet, % 35.1'i 21-30 adet, % 21.6'sı 31 adet veya daha fazla miktarda sigara içiyordu. kadın katılımcıların % 26.9'u günde 10 adetten az, % 49.1'i 11-20 adet, % 19.4'ü 21-30 adet, % 4.6'sı 31 adet veya daha fazla miktarda sigara içiyordu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$)(Şekil.4). Bu bulgular değerlendirildiğinde kadınların erkeklere göre daha az miktarlarda sigara içtiği gözlemlendi.



Şekil 4. Cinsiyetlere göre sigara içme miktarları

4.5. Sigara İçen Grubunun Nikotin Bağımlılık Düzeyleri

Araştırmamızda vaka grubuna FNBT uygulandı. Araştırmada katılımcılardan bu FNBT sonucunda 5 puan alanlar orta düzeyde bağımlı, 6-7 puan alanlar yüksek düzeyde bağımlı, 8-10 puan alanlar çok yüksek düzeyde bağımlı kabul edildi. Bu sonuçlara göre vaka grubunun sırayla 107'si (% 48.9) orta düzey, 74'ü (%33,8) yüksek düzey 38'i (%17.4) çok yüksek düzey nikotin bağımlısı idi.

4.5.1. Cinsiyetlere Göre Nikotin Bağımlılık Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının FNBT skorlarının ortalaması 6.05 ± 1.30 olarak hesaplandı. Sigara bağımlılarının cinsiyetleri ile nikotin bağımlılık Düzeyleri karşılaştırıldığında; erkek katılımcıların FNBT skorlarının ortalaması 6.25 ± 1.286 , kadınların ise 5.83 ± 1.289 olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında FNBT skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($P=0.017$)(Tablo 4).

Erkek katılımcıların FNBT skorlarına göre nikotin bağımlılık düzeyleri; %36.6'sı orta düzey, %44.8'i yüksek düzey, %18.8'i çok yüksek düzey bağımlı; kadın katılımcıların %62.6'sı orta düzey, %21.5'i yüksek düzey, %15.9'u çok yüksek düzey bağımlı olarak değerlendirildi. Cinsiyetler arasında nikotin bağımlılık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($P=0.000$)(Tablo 5). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamıza katılan erkek sigara bağımlılarının bağımlılık düzeylerinin kadınlardan yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. Vaka grubunun cinsiyete göre FNBT skoru ortalamaları

	Erkek	Kadın	
	X ± SD	X ± SD	p
FNBT Skorları	6.25±1.286	5.83±1.289	0.017*

*T testi kullanılmıştır.

Tablo 5. Vaka grubunun cinsiyete göre nikotin bağımlılık düzeylerinin dağılımı

Bağımlılık Düzeyi (n=219)	Erkek		Kadın		p
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Orta Düzey Bağımlılık	41	36.6	67	62.6	0.000*
Yüksek Düzey Bağımlılık	50	44.8	23	21.5	
Çok Yüksek Düzey Bağımlılık	21	18.8	17	15.9	
Toplam	112	51.1	107	48.9	

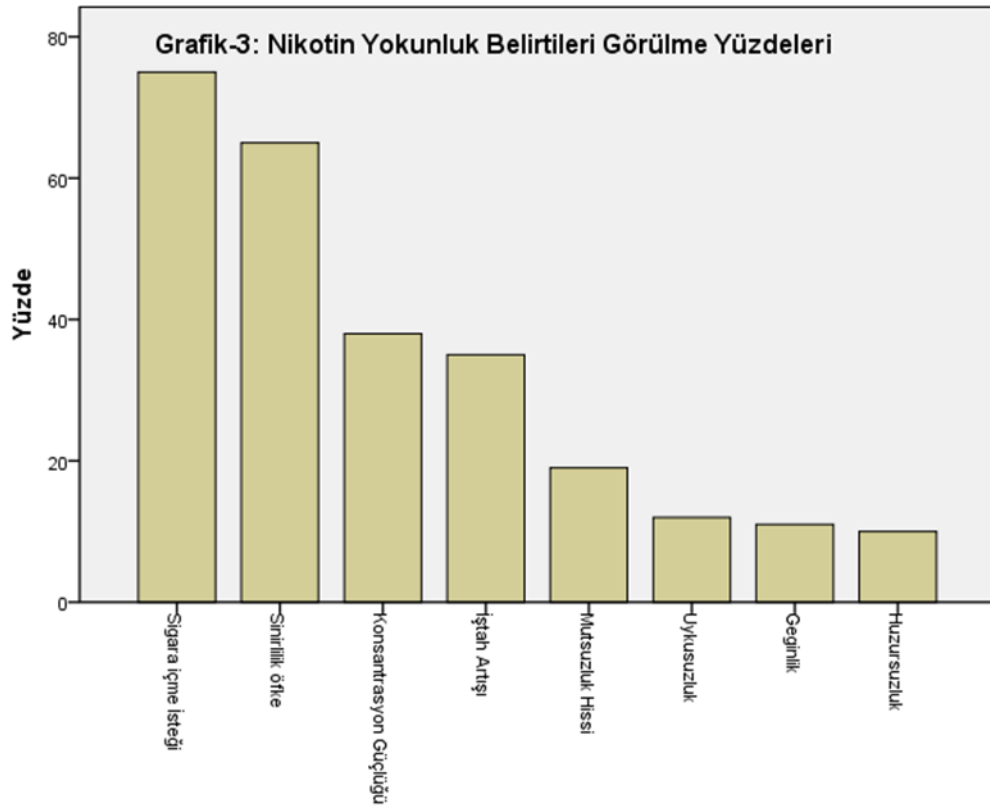
*Ki-kare testi kullanılmıştır.

4.6. Katılımcıların Sigara Bırakma Deneyimlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sigara içen kişilerin % 86.5'inin önümüzdeki dönemde sigarayı bırakmak istediği, %94.9'unun geçmişte en az bir defa sigarayı bırakmayı denediği, bu deneyim sırasında %80.9'unun bu konuda herhangi bir destek almadıkları tespit edildi. Sigarayı bırakmayı deneyenlerin % 67.9'u iki ve daha az sayıda denemiş iken, % 32.1'i ikiden fazla sayıda denemişlerdi.

4.7. Nikotin Yoksunluk Belirtilerinin Değerlendirilmesi

Sigara bağımlıları arasında sigara bırakma deneyiminde karşılaşılan güçlükler sorgulandığında; katılımcıların %75.3'ü aşırı sigara içme isteği olduğunu, %64.2'si sinirlilik, %38.1'i konsantrasyon bozukluğu, %35.8'i iştah artışı, %18.1'i mutsuzluk keyifsizlik hissi, %12.1'i uyku bozukluğu, %11.2'si anksiyete, %10.2'si huzursuzluk hissi, yaşadığını belirtmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Sigara bağımlılarının nikotin yoksunluk belirtilerinin değerlendirilmesi

4.8. Sigara Bağımlılarının Ailelerinde Sigara İçme Oranları

Sigara içen grubun ailelerinde sigara içme oranı %71.9, kontrol grubunun ailelerinde sigara içme oranı %50.5 oranında gözlemlendi. Her iki grup bu açıdan karşılaştırıldığında sigara içen grubun ailelerinde sigara içme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p=0,000$)(Tablo 6).

Tablo 6. Sigara bağımlılarının ailelerinde sigara içme oranları

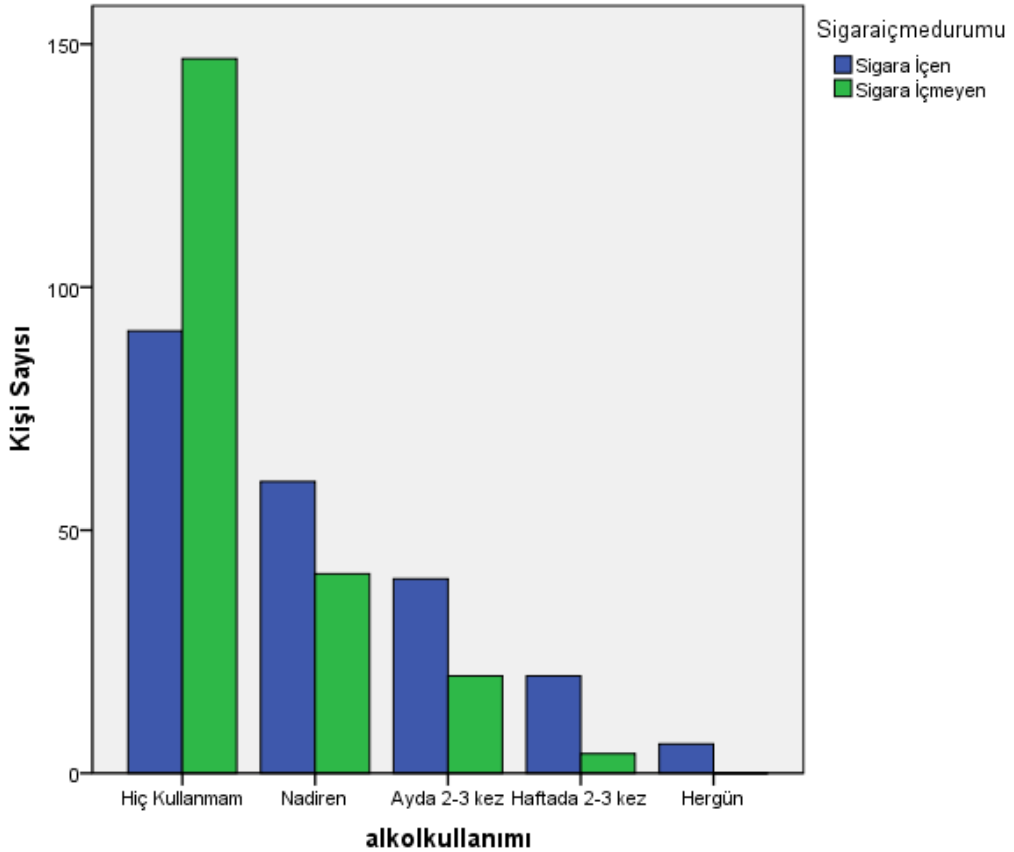
	Sigara içen grup (n=217) (%)	Kontrol grubu (n=210) (%)	p
Ailede sigara içme			
Var	156 (71.9)	106 (50.5)	0,000*
Yok	61 (28.1)	104 (49.5)	

*Kikare testi kullanılmıştır

4.9.1. Vaka ve Kontrol Gruplarında Alkol Kullanım özellikleri

Vaka grubunun 59'u (%27,6) nadiren, 37'si (% 17.3) ayda 2-3 kez, 20'si (% 9,3) haftada 2-3 kez, 42'si (% 1,9) her gün alkol kullanıyordu; 94'ü (% 43,9) hiç alkol kullanmıyordu. Kontrol grubunun 43'ü (% 20,2) nadiren, 21'i (% 9,9) ayda 2-3 kez, 4'ü (% 1,9) haftada 2-3 kez, alkol kullanıyordu; 145'i (% 68.1) hiç alkol kullanmıyordu (ŞEKİL 6).

Bu bulgular değerlendirildiğinde; sigara bağımlılığı olmayan grupta alkol kullanım oranlarının düşük olduğu, sigara bağımlılığı olan grupta ise alkol kullanım oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Sigara içen kişiler arasında bağımlılık düzeyi yüksek olan, günlük sigara tüketim miktarı fazla olan kişilerin alkol kullanım oranlarının fazla olduğu gözlenmiştir ($P<0.05$).



Şekil 6. Çalışma grubunun alkol kullanım özellikleri

4.9.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Ailelerinde Alkol Kullanım özellikleri

Sigara içen grubun ailelerinde alkol kullanma oranı %45.1, kontrol grubunda %33.6 bulundu. Her iki grup bu açıdan karşılaştırıldığında sigara içen grubun ailelerinde alkol kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır (p=0,017)(Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Ailelerinde Alkol Kullanım özellikleri

Ailede alkol kullanımı	Sigara içen grup (n=215) (%)	Kontrol grubu (n=211) (%)	p
Var	97 (45.1)	71 (33,6)	0,017*
Yok	118 (54.9)	140 (66,4)	

*Kikare testi kullanılmıştır.

4.10. Vaka ve Kontrol Grubunda Cinsiyetlere Göre DEHB Özellikleri

Katılımcılarda WUDÖ skorlarına göre DEHB görülme oranı erkeklerde %31.3 kadınlarda %19.4 olarak bulundu. Her iki grup bu arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p=0,006) (Tablo8).

Çalışmaya katılan bireylerde WUDÖ skoru ortalamaları; erkek katılımcılarda 22.87±15.15, kadın katılımcılarda 19.58±12.86 olarak hesaplanmıştır. Aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p=0.015) (Tablo8).

Tablo 8. Çalışma grubunda cinsiyetlere göre DEHB tanıları

	Erkek		Kadın		p
	(n=217)	(%)	(n=216)	(%)	
ADHD Var	68	(31.3)	42	(19.4)	0,006*
ADHD Yok	149	(68.7)	174	(80.6)	
	X ± SD		X ± SD		
Wender-Utah skorları	22.87±15.15		19.58±12.86		0.015**

*kikare testi kullanılmıştır. **T-Test kullanılmıştır

4.11 DEHB Sigara Kullanımı Açısından Karşılaştırılma

4.11.1 Sigara Bağımlıları ile Kontrol Gruplarının WUDÖ Skorlarının Karşılaştırılması

Sigara bağımlılığı olan gruptaki vakaların WUDÖ puanı ortalaması 23.50±14.64, kontrol grubunda WUDÖ puanı ortalaması 18.91±13.23'tür. Sigara bağımlılığı olan grubun WUDÖ puanlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.001). (Tablo 9)

Tablo 9. Çalışma gruplarına göre WUDÖ skorları

	Sigara Bağımlısı	Kontrol	p
	X ± SD	X ± SD	
WUDÖ Skorlar	23.50±14,64	18,91±13,23	0.001*

*T-Test kullanılmıştır

4.11.2 Sigara Bağımlıları ile Kontrol Grubunun DEHB Tanıları Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan bireylerde WUDÖ'den 36 puan ve üzeri alanlar erişkin DEHB olarak değerlendirildi. Buna göre sigara içen grupta 67 (%30.6), kontrol grubunda 43 (%20.1) kişi erişkin DEHB tanısı aldı. Sigara içen grupta erişkin DEHB tanısı olan kişi sayısının kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlenmiştir (p=0.015)(Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma gruplarında DEHB tanı dağılımı

	Sigara İçen Grup		Kontrol Grubu		p
	(n=219)	(%)	(n=214)	(%)	
DEHB Var	67	(30.6)	43	(20.1)	0,015*
DEHB Yok	152	(69.4)	171	(79.9)	

*Kikare testi kullanılmıştır.

4.11.3 Sigara Bağımlılarında Sigaraya Başlangıç Yaşı ile DEHB İlişkisinin Değerlendirilmesi

Yapılan bağıntı analizinde sigara bağımlılığı olan grupta ilk sigara deneme yaşı ile WUDÖ skorları arasında negatif, yine sigara içen grupta aktif olarak sigaraya başlama yaşı ile WUDÖ skorları arasında aynı şekilde negatif ilişki saptanmıştır. Bu sonuca göre sigaraya erken yaşta başlayan kişilerin daha yüksek WUDÖ skorlarına sahip oldukları gözlenmiştir (Tablo-11).

Tablo 11. Sigara bağımlılarında sigaraya başlangıç yaşı ile WUDÖ puanları ilişkisi

	İlk Sigara Deneme Yaşı		Sigaraya Başlama Yaşı	
	r	p	r	p
WUDO Puanları	-0.166	0.015*	-0.321	0.000*

* pearson bağıntı analizi kullanılmıştır.

Çalışmamızda sigara bağımlılığı olan grupta, WUDÖ skoru sonuçlarına göre DEHB tanısı alan grubun ilk defa sigara deneme yaşı ortalaması 15.92 ± 3.42 , DEHB tanısı almayan grubun ilk defa sigara deneme yaşı ortalaması 17.06 ± 3.81 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında ki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$). DEHB tanısı olan grubun daha erken yaşlarda ilk sigarayı denedikleri gözlenmiştir (Tablo 12).

Aktif ve düzenli olarak sigara içmeye başlama yaşı ortalaması DEHB tanısı alan grupta 17.04 ± 3.81 , DEHB tanısı almayan grupta 19.77 ± 3.96 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında ki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). DEHB tanısı olan grubun daha erken yaşlarda aktif ve düzenli olarak sigara içmeye başladıkları gözlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Sigara Bağımlılarında başlangıç yaşı ile DEHB ilişkisi

	DEHB Olan	DEHB Olmayan	P değeri
	X ± SD	X ± SD	
İlk Sigara Deneme Yaşı	15.92±3.42	17.06±3.81	0.046
Sigaraya Başlama Yaşı	17.04±3.81	19.77±3.96	0.00

T-Test kullanılmıştır

4.11.4 Sigara Bağımlılarında Bağımlılık Düzeyleri ile DEHB İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının FNBT skorlarına göre; orta düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması 18.58±12.26, yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması 27.05±14.32, çok yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması 30.89±16.62 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (p=0.000). Gruplar arasında varyans analizi sonrasında yapılan Bonferoni düzeltmesi sonucunda; orta ve çok yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması ile yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.000). Yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması ile çok yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.497)(Tablo 13).Yapılan korelasyon analizine göre; vaka grubunda WUDÖ skorları ile FNBT skorları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır(p=0.00

Tablo 13. Sigara Bağımlılarında Bağımlılık Düzeyleri ile DEHB İlişkisi

Bağımlılık Düzeyleri				
	Orta Düzey	Yüksek Düzey	Çok Yüksek	P
	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	
Wender-Utah Skorları	18.58±12.26	27.05±14.32	30.89±16.62	0.000*

*One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. *Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır.

4.11.5. Sigara Bağımlılarında İçilen Sigara Miktarı ile DEHB İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sigara bağımlılarının içtikleri sigara miktarı ile WUDÖ skoru ortalamalarını karşılaştırdık. Günlük 10 adedin altında sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 15.82±9.89, 11-20 adet sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 23.87±14.14, 21-30 adet sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 23.86±14.80, günlük 30 adet ve üzeri sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 31.89±16.57 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (p=0.001).

Tablo 14. Günlük içilen sigara miktarı ile DEHB ilişkisi

Günlük İçilen Sigara Miktarı					
	0-10 Adet	11-20 Adet	21-30	30Üzeri	p
	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	
WUDO	15.82±9.89	23.87±14.1	23.86±14.80	31.89±16.5	0.001

*One-Way ANOVA testi uygulanmıştır.

4.12. Gruplara Ait Genetik Analiz sonuçları

Çalışmaya alınan 219 sigara bağımlısından 4'ünün, kontrol grubunu oluşturan 214 kişi arasından ise 10'unun 5-HTTLPR geni için genomik DNA'ları elde edilemediğinden bu gen için genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan 219 sigara bağımlısından 1'inin, sigara içimi olmayan 214 kişi arasından ise 11'inin 5-HTT geni VNTR polimorfizmi için genomik DNA'ları elde edilemediğinden bu gen için genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

4.12.1. Örneklem 5-HTTLPR Gen Polimorfizmi Bulguları

Yaptığımız çalışmada 5-HTTLPR Geni allel frekanslarına baktığımızda; katılımcıların % 49.9'u L, % 50.1'i S alleleline sahiptir. 5-HTTLPR Geni'nin genotip frekansları açısından baktığımızda; % 27.1'inin S/S genotipini, % 46.4'ünün S/L genotipini, % 26.5'inin L/L genotipini taşıdığı gözlenmiştir. Tüm örneklemimizin %73.5'inin en az bir S allel'ini taşıdığı gözlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Örneklem 5-HTTLPR gen polimorfizmi bulguları

Genotip Frekansları						
	S/S		S/L		L/L	
	N	%	N	%	N	%
Görülme sıklıkları	114	27.1	195	46.4	111	26.5

t Testi kullanılmıştır.

4.12.2. Gruplara Ait 5-HTTLPR Gen Polimorfizmi Bulguları

Vaka ve kontrol grupları 5-HTTLPR Geni polimorfizmine göre karşılaştırıldığında L alleli (Vaka Grubu: %50, Kontrol Grubu: %49.3), S alleli (Vaka Grubu:%50, Kontrol Grubu:%50.7) oranında gözlenmiş olup aralarında

anlamli bir fark bulunmamıştır (p=0.835). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise sigara içen grubun %27.8'unda S/S, %45.1'inde S/L, %27'sinde L/L genotipi, kontrol grubunun ise %26.9'unda S/S, %47.8'inde S/L, %25.4'ünde L/L genotipi saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.861).

Sigara içen grubun %72.1'i, kontrol grubunun %73.7'si L alleleline sahip olup, aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). S alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise sigara içen grubunun %73'ü, kontrol grubunun %74.1'i S alleleline sahip olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.368) (Tablo 16).

TABLO 16. Gruplara ait 5-HTTLPR geni polimorfizmi bulguları

Allel Frekansları	Sigara İçen		Kontrol		p*
	Allel sayısı		Allel sayısı (%)		
L	215	(%50)	198	(%49.3)	0.835
S	215	(%50)	204	(%50.7)	
Toplam	430	(%100)	402	(%100)	
Genotip Frekansları	n	(%)	n	(%)	
L/L	58	(%27)	51	(%25.4)	0.861
S/L	97	(%45.1)	96	(%47.8)	
S/S	60	(%27.9)	54	(%26.9)	
Toplam	215	(%100)	201	(%100)	
L veya S Alleline Sahip	n	(%)	n	(%)	
L/L+S/L	153	(%71.2)	147	(%92.9)	0.368
S/S+S/L	156	(%72.6)	149	(%74.5)	0.368

*Kikare testi kullanılmıştır.

4.12.3. Sigara Başlama Yaşı ile 5-HTTLPR Gen Polimorfizm İlişkisi

Yaptığımız çalışmada; aktif olarak sigara içmeye başlama yaşları ile 5-HTTLPR geni genotip özelliklerini karşılaştırdık. S/S genotipini taşıyan sigara bağımlılarının başlangıç yaş ortalaması 18.82 ± 3.04 , S/L genotipini taşıyan sigara bağımlılarının başlangıç yaş ortalaması 18.78 ± 3.63 L/L genotipini taşıyan sigara bağımlılarının başlangıç yaş ortalaması 19.31 ± 4.45 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.669$)(Tablo17).

Tablo 17. Sigara başlama yaşı ile 5-HTTLPR gen polimorfizmi ilişkisi

	Genotip Özellikleri			
	S/S	S/L	L/L	P
	<u>$\bar{X} \pm SD$</u>	<u>$\bar{X} \pm SD$</u>	<u>$\bar{X} \pm SD$</u>	
Sigaraya Başlama Yaşı Ortalaması	18.82 ± 3.04	18.78 ± 3.63	19.31 ± 4.45	0.669

*One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. *Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır.

4.12.4. DEHB Tanıları Açısından Gruplara Ait 5-HTTLPR Gen Polimorfizm Bulguları

Çalışma grupları DEHB tanısı açısından 5-HTTLPR Gen Polimorfizmi'ne göre karşılaştırıldığında; L alleli (DEHB grubu: %50, DEHB olmayan grup: %49.5), S alleli (DEHB grubu:%50, DEHB olmayan grup:%50.5) oranında gözlenmiş olup aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.483$). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %30.8'inde S/S, %39.3'ünde S/L, %29.9'unda L/L genotipi, DEHB olmayan grubun ise %26.2'sinde S/S, %48.9'unda S/L, %24.9'unda L/L genotipi saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.861$)(Tablo 18).

DEHB grubunun %69.2'si, kontrol grubunun %73.1'i L alleleline sahip olup aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). S alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %70.1'i, DEHB olmayan grubun %74'ü S alleleline sahip olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.211$) (Tablo 18).

Tablo 18. DEHB Açısından gruplara ait 5-HTTLPR gen polimorfizmi bulguları

Allel frekansları	DEHB	Kontrol	p*
	Allel sayısı (%)	Allel sayısı (%)	değeri
L	107 (%50)	306(%49.5)	
S	107 (%50)	312 (%50.5)	0.937
Toplam	214 (%100.0)	618 (%100.0)	
Genotip Frekansları	N (%)	N (%)	
L/L	32 (%29.9)	77 (%24.9)	
S/L	42 (%39.3)	151 (%48.9)	0.228
S/S	33 (%30.8)	81(%26.2)	
Toplam	107 (%100.0)	309 (%100.0)	
S veya L Alleline Sahip olma/olmama	N (%)	N (%)	
L/L+S/L	74 (%69.2)	226 (%73.1)	0.454
S/S+S/L	75 (%70.1)	230 (%74.4)	0.211

Kikare testi kullanılmıştır.

4.12.6. Bağımlılık Düzeyleri Açısından 5-HTTLPR Gen Polimorfizmi

Sigara içen grup FNBT sonuçlarına göre 5 puan alanlar orta düzeyde bağımlı, 6-7 puan alanlar yüksek düzeyde bağımlı, 8-10 puan alanlar çok yüksek düzeyde bağımlı kabul edildi. Bu grubun bağımlılık düzeyleri ile 5-HTTLPR Gen polimorfizmi allel frekansları karşılaştırıldığında, sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile S veya L allele sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.866$) (Tablo-19).

Sigara içen grubun grup FNBT sonucunda elde edilen bağımlılık düzeyleri ile 5-HTTLPR Geni S/L Polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında, sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile S/S, S/L veya L/L allellere sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p=0,815$)(Tablo-19).

Sigara içen grubun FNBT skorları ile 5-HTTLPR Gen polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında, S/S, S/L veya L/L allellere sahip olan kişilerin FNBT skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.920$) (Tablo-20).

Tablo 19. Bağımlılık düzeyleri açısından 5-HTTLPR gen polimorfizmi

Allel Frekansları	Sigara İçen		Kontrol		p* değ
	Allel	sayısı	Allel	sayısı	
L	215	(%50)	198	(%49.3)	0.83
S	215	(%50)	204	(%50.7)	
Toplam	430	(%100)	402	(%100)	
Genotip Frekansları	n	(%)	n	(%)	0.86
L/L	58	(%27)	51	(%25.4)	
S/L	97	(%45.1)	96	(%47.8)	
S/S	60	(%27.9)	54	(%26.9)	
Toplam	215	(%100)	201	(%100)	
L veya S Alleline Sahip	n	(%)	n	(%)	0.36
L/L+S/L	153	(%71.2)	147	(%92.9)	
S/S+S/L	156	(%72.6)	149	(%74.5)	

*Kikare testi kullanılmıştır.

Tablo 20. FNBT skorları açısından 5-HTTLPR gen polimorfizmi

	5-HTTLPR Geni S/L Polimorfizmi			
	S/S	S/L	L/L	P
	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	
Fagerström Skorları	6.05±1.33	6.10±1.32	6.01±1.26	0.920*

* One-Way ANOVA testi uygulanmıştır.

4.12.7. Örneklem 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi Bulguları

Yaptığımız çalışmada; çalışma grubumuzun % 48.8'inin 5-HTT- VNTR Geni'nin 2.12/2.12 genotipini, % 39.8'inin 2.12/2.10 genotipini, % 10'unun 2.10/2.10 genotipini, %1.2'sinin 2.9/2.9 genotipini taşıdığı gözlenmiştir. Tüm örneklemimizin %88.6'sının en az bir 2.12 allel'ini taşıdığı gözlenmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Örneklem 5-HTT geni VNTR polimorfizmi bulguları

Genotip Frekansları								
	<u>2.12/2.12</u>		<u>2.12/2.10</u>		<u>2.10/2.10</u>		<u>2.9/2.9</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Görülme sıklıkları	206	48.8	163	39.8	43	10	5	1.2

t Testi kullanılmıştır.

4.12.8. Gruplara Ait 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi Bulguları

Çalışma grupları 5-HTT geni VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında Sigara içen grupta 2.12 alleli daha sık (Sigara içen grup: %71.3, kontrol: %65.1), kontrol grubunda ise 2.10 alleli daha sık (Sigara içen grup:%26.4, kontrol:% 34.9) gözlenmiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.000). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise Sigara içen grubunun % 52.8'inde 2.12/2.12, 38.5'inde 2.12/2.10, %6.4'ünde 2.10/2.10, %2.3'ünde 2.9/2.9 genotipi; kontrol grubunun ise %44.6'sında 2.12/2.12, %41.2'sinde 2.12/2.10, %14.2'sinde 2.10/2.10, %0'ında 2.9/2.9 genotipi saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.007). (Tablo-22).

Sigara içen grubun %92.5'i, kontrol grubunun %85.1'i 2.12 alleleline sahip olup Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.012). 2.10 alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise vaka grubunun %46'sı, kontrol grubunun %56.2'si 2.10 alleleline sahip olup Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.024) (Tablo 22).

TABLO 22. Gruplara ait 5-HTT geni VNTR polimorfizmi bulguları

Allel frekansları	Sigara içen grup	Kontrol	p*
	Allel sayısı (%)	Allel sayısı (%)	değeri
2.12	311 (%71.3)	266 (%65.1)	
2.10	115 (%26.4)	142 (%34.8)	0.000*
2.9	10(%2.3)	0(%0)	
Toplam	436 (%100.0)	408 (%100.0)	
Genotip frekansları	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
2.12/2.12	115 (%52.8)	91(%44.6)	
2.12/2.10	84(%38.5)	84(%41.2)	0.006*
2.10/2.10	14 (%6.4)	29(%14.2)	
2.9/2.9	5(%2.3)	0	
Toplam	218 (%100.0)	204 (%100.0)	
2.12 veya 2.10 alleleline sahip olma/olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
2.12/2.12+2.12/2.10	197 (%92.5)	171 (%85.1)	0.012*
2.10/2.10+2.12/2.10	98 (%46)	113 (%56.2)	0.024*

*Kikare testi kullanılmıştır

4.12.9 DEHB Açısından Gruplara Ait 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi Bulguları

Çalışmamıza katılan DEHB olan ve olmayan bireyler 5-HTT geni VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Gruplarda 2.12 alleli (DEHB: %71.5, DEHB olmayan: %67,3), 2.10 alleli (DEHB:%28,5, DEHB olmayan:% 31,1) oranında gözlenmiş olup Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (p=0.121). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun % 57'sinde 2.12/2.12, %29'unda 2.12/2.10, %15'inde 2.10/2.10, %0'ında 2.9/2.9 genotipi; DEHB olmayan grubun ise %45,5'inde 2.12/2.12, %43,9'unda 2.12/2.10, %9'unda 2.10/2.10, %1,6'sında 2.9/2.9 genotipi saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016)(Tablo-23).

DEHB grubunun %85'i, DEHB olmayan grubun %90,2'si 2.12 alleleline sahip olup Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0.154). 2.10 alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %44,9'u, DEHB olmayan grubun %53.1'i 2.10 alleleline sahip olup, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0.088) (Tablo-19).

TABLO 23. DEHB Açısından Gruplara Ait 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi Bulguları

Allel frekansları	DEHB Allel sayısı (%)	Kontrol Allel sayısı (%)	p* değeri
2.12	153 (%71.5)	419 (%67,3)	
2.10	61 (%28,5)	194(%31,1)	0.121*
2.9	0(%0)	10(%1,6)	
Toplam	214 (%100.0)	623 (%100.0)	
Genotip frekansları	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
2.12/2.12	61 (%57)	142(%45,5)	
2.12/2.10	31(%29)	137(%43,9)	0.016*
2.10/2.10	15 (%14)	28(%9)	
2.9/2.9	0(%0)	5(%1,6)	
Toplam	107 (%100.0)	312 (%100.0)	
2.12 veya 2.10 alleleline sahip olma/olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
2.12/2.12+2.12/2.10	91 (%85)	277 (%90,2)	0.154*
2.10/2.10+2.12/2.10	48 (%44,9)	163 (%53,1)	0.088*

*Kikare test kullanılmıştır.

4.12.10 Bağımlılık Düzeyleri Açısından 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi

Sigara içen grup FNBT sonuçlarına göre değerlendirilen bağımlılık düzeyleri ile 5-HTT geni VNTR Polimorfizmi allel frekansları karşılaştırıldığında, sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile 2.12 veya 2.10 alleline sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.866$)(Tablo24).

Sigara içen grubun grup FNBT sonucunda elde edilen bağımlılık düzeyleri ile 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında, sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile 2.12/2.12, 2.12/2.10 veya 2.10/2.10 allellerine sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p=0.815$) (Tablo 25).

Sigara içen grubun FNBT skorları ile 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında, 2.12/2.12, 2.12/2.10 veya 2.10/2.10 allellerine sahip olan kişilerin FNBT skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.920$) (Tablo 25).

Tablo 24. Bağımlılık Düzeyleri Açısından 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi

Allel frekansı	Orta Düzey Bağımlılar		Yüksek Düzey Bağımlılar		Çok Yüksek Bağımlılar		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Toplam	208	48.7	142	33.5	74	17.5	
2.12 Alleli	56	48.7	37	32.2	22	19.1	0.844
2.10 Alleli	152	49.2	105	34.0	52	16.8	
Genotip Frekansı							P
Genotip	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
2.12/2.12	55	48.2	43	37.7	16		0.49
2.12/2.10	42	50	21	25	21		
2.10/2.10	7	50	7	50			

Kikare test kullanılmıştır.

Tablo 25. Bağımlılık Düzeyleri Açısından 5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi

5-HTTGeni VNTR Polimorfizmi				
	2.12/2.12	2.12/2.10	2.10/2.10	P *
	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	<u>X ± SD</u>	
Fagerström Skorları	5.99±1.21	6.16±1.47	5.78±0.89	0.480

*One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. *Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır.

4.12.11. 5-HTT Gen Polimorfizm Kombinasyonlarının Sigara Bağımlılığı ile İlişkisi

Çalışma grupları 5-HTT gen polimorfizm kombinasyonlarının açısından karşılaştırılmıştır. L polimorfizmi açısından; sigara içen grubun % 57'si kontrol grubunun % 44.5'i L ve 2.12 allellere sahip olduğu ve sigara içen grubun % 43'ü Kontrol grubunun % 55.5'i L ve 2.10 allellere sahip olduğu, gözlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

S polimorfizmi açısından; sigara içen grubun % 52.1'i kontrol grubunun % 47.9'u S ve 2.12 allellere sahip olduğu ve Sigara içen grubun % 42.9'u kontrol grubunun % 57.1'i S ve 2.10 allellere sahip olduğu, gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p=0.225$).

5-TARTIŞMA

Başta sigara olmak üzere tütün ürünlerinin kullanılması ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açmaktadır (52). Tütüne bağlı hastalıklar nedeni ile her altı saniyede bir insan ölmektedir. Dünyada yaşı 15'in üzerinde olan 1,2 milyar kişi tütün bağımlısı olup bunların % 80'i orta ve gelişmekte olan ülkelerdedir (273). Her yıl dünya genelinde 5 milyona yakın insan tütün ürünleri nedeni ile ölmektedir (274). Tütün kullananların sayısının 2000 yılından 2030 yılına kadar 1.2 milyardan 1.6 milyara çıkacağı ve 21. yüzyılda ise bir milyar insanın tütünden öleceği tahmin edilmektedir (52-275). Bu nedenlerle DSÖ tütün kullanımını en yaygın halk sağlığı sorunlarından biri olarak tanımlamaktadır. DEHB çocuk ve ergenlerde sigara kullanımı için önemli bir risk faktörüdür (19). Sigara, alkol ve madde kullanım bozuklukları ile DEHB arasındaki ilişkide risk faktörlerinin ve koruyucu faktörlerin araştırılması bu açıdan önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda sigara içen grup FNBT sonucunda 5 puan ve üzeri puan alan bağımlılardan oluşturuldu. Sigara içen grupta; 107 kişinin (% 48.9) orta düzey sigara bağımlısı, 74 kişinin (%33,8) yüksek düzey sigara bağımlısı, 38 kişinin (%17.4) çok yüksek düzey sigara bağımlısı olduğu gözlemlendi.

Çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının 111'i erkek, 108'i bayan katılımcılardan oluşturuldu. Türkiye de Küresel Yetişkin Tütün Kullanımı araştırması 2010 yılında yapılmış olup sıklığın erkekler arasında %47.9 ve kadınlar arasında %15.2 olduğu saptanmıştır (42). Dünya genelini oluşturan tahminlerde erkeklerde sigara içme sıklığı % 47, kadınlarda ise % 12'dir (39). Dünyada ve ülkemizde yapılan bir çok çalışmada, erkeklerde sigara bağımlısı olma riskinin bayanların 3 katı olduğu bildirilmiştir (43-44).

Çalışmamıza katılan bireyler arasında çalışan kesimde (sağlık personelleri, devlet memurları, işçiler ve serbest meslek çalışanları) sigara kullanan kişi sayısı daha fazla; ev hanımları ve öğrenciler arasında ise sigara kullanımı olmayan kişi sayısının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Çan ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaptıkları çalışmada, benzer şekilde ev hanımları ve öğrenciler arasında sigara içme sıklığının az olduğunu bulmuşlardı (279). Saka ve ark Mardin de yaptıkları çalışmada yüksek öğrenim görmüşlerde, büroda çalışan ve memur olanlarda sigara kullanımının yaygın olduğunu

gözlemişlerdir (280). Gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında sigara kullanımı gelişmekte olan ülkelere göre fazladır. Kadınların öğrenim düzeyinin artmasının ve düzenli gelir elde etmesinin sigara kullanma davranışlarını olumsuz etkilemesinin nedenlerinden bazıları özenti, sosyal statü göstergesi olarak kullanma, sigarayı kolay elde edebilme olabilir. Çalışmalarda ailenin ekonomik durumuyla ve sosyal güvence durumuyla sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamaması, DSÖ'nün önerdiği politikalarla tütün kontrolüne katkısı en fazla önlemlerden birinin de olanın sigara fiyatlarının artırılmasının olduğu düşünüldüğünde, sigara içiminde bireysel gelir durumunun daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (50).

Çalışmamıza katılan sağlık çalışanları arasında sigara içme oranlarının yüksek olduğu gözlemlendi. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı kadrolarında görev yapan hekimler, hemşireler, ebeler, teknisyenler, vb.'nin 2008 yılında ayrı ayrı değerlendirildiği araştırmada düzenli sigara içme sıklığı %30,5-33,8 arasında değişmiştir (281). Pratisyen hekimlerin %30,5'i, uzman hekimlerin %22,1'i, diş hekimleri ve eczacıların %26,1'i, ebe ve hemşirelerin %29,5'i, sağlık teknisyenlerinin %33,8'i düzenli olarak sigara içmekte olduklarını belirtmişlerdir. Ülkemizde Toraks Derneği'nin 447 üyesinin katıldığı bir anket çalışmasında bile sigara içme prevalansı %35,3 olarak bulunmuştur (282). Yine literatürde dikkat çeken bir bulgu da Akdeniz ülkelerinde (İtalya, İspanya, Portekiz, Yunanistan vb) sağlık çalışanlarının ve sigara içme oranlarının diğer Avrupa ülkelerinden yüksek olmasıdır. ABD'de 2000 yılında yapılmış bir çalışmada hekimlerin %7'si sigara içmektedir. İngiltere'de hekimler arasında sigara içme sıklığı %9 hemşireler arasında %20 olarak bildirilmiştir (283). Sağlık çalışanlarının sigara içme sıklığı toplum için önemli bir rol modeli olması nedeni ile önemlidir. Bu veriler ülkemizde sağlık çalışanlarının sigara içimi konusunda rol modeli kimliklerinin başarısız olduğunu ortaya koymaktadır.

Biz çalışmamızda katılımcıların cinsiyete göre adet/gün cinsinden sigara içme miktarlarını karşılaştırdık. Erkek katılımcıların % 9'u günde 10 adetten az, % 34,2'si 11-20 adet, % 35,1'i 21-30 adet, % 21,6'sı 31 adet veya daha fazla miktarda sigara içiyordu. Bayan katılımcıların % 26,9'u günde 10 adetten az, % 49,1'i 11-20 adet, % 19,4'ü 21-30 adet, % 4,6'sı 31 adet veya daha fazla miktarda sigara içiyordu. Bu bulgular değerlendirildiğinde kadınların erkeklere göre daha günlük olarak daha az miktarlarda sigara içtiğini gözlemledik. İzmir'de Erbaycu ve ark Erişkin sigara

bağımlıları ile yaptıkları çalışmada; erkeklerin % 35.9'u 1-10 adet, % 46.8 10-20 adet, %17.3'ü 20 adet ve üzeri, bayanların % 56.8'i 1-10 adet, 37.9'u 10-20 adet, % 5.3'ü 20 adet ve üzeri sigara içtiğini bulmuşlardır (284). Bu çalışmaya düşük düzeyde sigara bağımlıları da dahil edildiği için günlük 1-10 adet sigara içenlerin oranı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamıza katılan sigara bağımlıları FNBT skoruna göre orta düzey ve üzeri bağımlılardan oluşuyordu. Yine de Erbaycu ve ark çalışması da ülkemizde erkeklerin bayanlardan miktar olarak daha fazla sigara içtiklerini göstermektedir. Ceylan E ve ark Urfa da yaptıkları çalışmaların bulguları da Bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (285). Bu çalışmalarda düşük günlük sigara tüketim miktarlarında bayanların oranının yüksek olduğu, tüketim miktarları arttıkça erkeklerin oranının yüksek olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde Denizli de yapılan çalışmalarda; Turhan ve ark. erkeklerin ortalama içtikleri sigara miktarını 19 adet/gün, bayanların 12 adet/gün (85), Kiter ve ark. Erkeklerin ortalama 99 paket/yıl, bayanların 48.5 paket/yıl içtiklerini ifade etmişlerdir (81). DSÖ'nün "2008'de Dünya'da tütün epidemisi (MPOWER)" raporuna göre günlük tütün kullanma sıklığı %32.7, tütün kullanma sıklığı ise %34.6'dır. Bu rapora göre erkeklerde tütün kullanımı kadınlara göre fazladır. Her gün sigara kullanımı erkeklerde %46.4, kadınlarda %15.7, her gün ve ara sıra sigara kullanımı erkeklerde %53.3, kadınlarda %20.5'dir (286). Dünyada ve ülkemizde yapılan benzer bir çok çalışmada, erkeklerde sigara bağımlısı olma oranının bayanların 3 katı olduğu ve erkeklerin bayanların yaklaşık 2 katı miktarda sigara tükettikleri gözlenmiştir.

Sigara bağımlılarının cinsiyetleri ile nikotin bağımlılık Düzeyleri karşılaştırıldığında; erkek katılımcıların FNBT skorlarının ortalaması 6.25 ± 1.286 , bayan katılımcıların FNBT skorlarının ortalaması 5.83 ± 1.289 olarak hesaplandı. Erkek katılımcıların FNBT nikotin bağımlılık testi skorlarına göre nikotin bağımlılık düzeyleri; %36.6'sı orta düzey, %44.8'i yüksek düzey, %18.8'i çok yüksek düzey bağımlı; bayan katılımcıların %62.6'sı orta düzey, %21.5'i yüksek düzey, %15.9'u çok yüksek düzey bağımlı olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamıza katılan erkek sigara bağımlılarının bağımlılık düzeylerinin bayan sigara bağımlılarından yüksek olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde ve dünyada bağımlılık düzeyleri ve cinsiyet arasında ilişki olmadığını belirten bazı çalışmalar mevcuttur (43-44). Bizim çalışmamıza benzer şekilde; Denizli de Turhan ve ark., Ankara da Örsel O ve ark. Yaptıkları çalışmalarda erkeklerin bayanlara göre daha yüksek bağımlılık düzeylerine sahip olduklarını ifade etmişlerdir (85-86). Dünya genelinde çalışmalar da bu veriyi desteklemektedir (87-88).

Fagerström ve ark. Yaptıkları gözden geçirme çalışmasında, erkeklerin daha ağır nikotin bağımlılık düzeyleri gösterdiğini belirtilmişlerdir (89).

Sigara kullanımı genellikle genç yaşta başlar ve alışkanlık haline gelerek devam eder. Bizim çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının % 87.4'ü sigarayı ilk kez 20 yaş ve altında bunlarında % 39.5'i 15 yaş altında denemişlerdi. Sigarayı ilk kez deneme yaşı en fazla ortalama % 15,3'lük oran ile 15 yaş olarak bulundu. Sürmeli. C ve ark. Diyarbakır da yaptıkları tez çalışmasında; hastalarının % 56.3'ünün 15 yaş altında, % 92.6'sının 20 yaş altında sigara deneyimlerinin olduğunu belirtmişlerdir (43). Bir başka çalışmada Türkiye de bireylerin %50,9'u sigara ile ilk kez 15 ya da daha önceki yaşlarda, bunlarında %13,6'sının 12 yaşın altında tanıştıkları ifade edilmiştir. (77). Ülkemizde ve dünyadaki bu konuda gözlenen bölgesel farklılıklar bize gençlerin ilk sigara denemelerinde yaşanan bölgenin sosyokültürel özelliklerinin önemli olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, sigarayı ilk kez çocukluğunda içenlerin sigara tiryakiliği açısından yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (79).

Çalışmamızda sigara bağımlıları düzenli olarak sigarayı içme başlama yaşlarına göre değerlendirildiğinde % 11.2'sinin sigaraya 15 yaş altında, başladığı dikkati çekti. Çalışmaya alınan olgularımızın % 40.9'u 15-18 yaş aralığında düzenli sigara kullanmaya başlamışlardı. Çalışmamızda sigara içenlerin % 76.7'sinin 20 yaş altında düzenli olarak sigara içmeye başladıkları gözlendi. Denizli de Kıter ve ark. yaptığı çalışmada erişkin sigara bağımlılarında, 20 yaşından önce sigaraya başlayanların oranını %74 olarak bulmuşlardır (81). Dünya genelinde erişkin sigara içicilerinin % 80'i 18 yaş altında sigaraya başlamaktadır (84). Dünyada yapılan çeşitli araştırmalarda gençlerde sigaraya başlama yaşının sıklıkla 11-18 yaşları arasında olduğu bulunmuştur (82-83). Araştırmamızın verileri bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumludur. 20 yaşından önce sigaraya başlayanlarda tiryaki olma olasılığı yüksektir. Adölesan dönemde sigara içmeyi deneme yüksek oranda bağımlılığa dönüşmekte, daha zor sigarayı bırakabilmekte ve ömür boyu sigara bağımlısı haline gelmektedir. Tütün endüstrisi bunun farkında olduğundan uzun süreli kaynak oluşturmak için reklamlarında özellikle gençleri hedef almaktadır (279). Yapılan tüm araştırmalar göstermektedir ki sigara ile savaşmada özellikle gençlerin sigaraya başlamasının önlenmesine yönelik çalışmalara önem verilmeli ve gençlerin sigarayı denemesi engellenmelidir. Sigara kontrol programlarında gecikme, her yıl 1 milyon gencin sigarayla tanışmasına, 400

binden fazla erişkinin erken yaşta hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (287).

Biz Sürmeli D ve ark. çalışmalarında ilk sigara deneme yaşı kadınlarda ortalama 17 yaşı, erkeklerde ise 14.5 yaşı olarak bulmuşlardı (43). Turhan ve ark Denizli de öğretmenlerin sigara içme durumları ile ilgili yaptıkları çalışmada sigaraya başlama yaşını erkeklerde 19.45, bayanlarda 21.47 olarak bulmuşlardı (85). Bu bulgular değerlendirildiğinde ülkemizde kadınların erkeklere göre ortalama 2 yıl daha geç sigara denedikleri ve 2 yıl daha geç sigara bağımlılığı geliştirdikleri gözlemlendi. Dünya genelinde yapılan çoğu çalışmada da erkeklerin sigaraya daha erken yaşlarda başladığı gösterilmiştir (44-288)

Çalışmamızda sigara içen gruba sigarayı deneme nedeni sorgulandığında; katılımcıların %42'si özentisi, %32.4'ü merak, %19.2'si stres ve üzüntü, %3.2'si çevre baskısı, %2.7'si kendini ispatlama, %0.5'i yasağa tepki nedeni ile sigara denediğini belirtmiştir. Sürmeli ve ark. Çalışmaların da % 52 özentisi, % 24 stres üzüntü, % 15 merak ve % 7 çevrenin psikolojik baskısı gibi faktörler en sık nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır (43). Kıtır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sigaraya başlama nedeni olarak hastaların % 72.4'ü arkadaşlarından görerek, % 5.3'ü ailesinden görerek, % 2.5'inin ise bir kez kendisinin denemesiyle ve % 7.1'inin ise kendi isteği ile olduğu görülmektedir (81). Lise ve üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmalarda da en sık arkadaşlarından etkilenme, özentisi, merak, aileden etkilenme ve stres en sık nedenler arasında belirtilmektedir (91-289-290). Dolayısıyla bu faktörlerin gelişimini engelleyecek aile eğitimi ve okul eğitimi, üzerinde hassasiyetle durulması gereken önemli noktalardır. Dolayısıyla tütün kontrolü konusunda farkındalık yaratma çalışmalarının gerek toplumsal eğitim, gerekse okul eğitimi döneminde bu faktörlerin dikkate alınması ve bunlarla mücadele tekniklerini içermesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda da sigara bağımlılığı olan grubun ailelerinde sigara içme oranı %71.9 kontrol grubunun ailelerinde sigara içme oranı %50.5 oranında gözlemlendi. Literatürde anne, baba veya kardeşleri sigara içen bireylerin anne baba veya kardeşleri sigara içmeyen bireylere oranla daha çok sigara kullandıkları bildirilmektedir (291). 12-14 yaş arası ergenlerde, anne ve babalarının sigara içmesi ile ergenin sigara içmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (92-93). Yapılan çalışmalar aileden birinin sigara içiyor olmasının çocuklarda sigara içme riskini ortalama 2 kat arttırmaktadır. Portekiz'de

yapılmış çalışmada ise hem anne hem de babası sigara içen öğrencilerin, anne babası sigara içmeyenlere göre 1.76 kez daha fazla sigara içtiği saptanmıştır (94). Ülkemizde Sancak ve ark. yaptığı çalışmada da benzer oranlar bulunmuştur (95). Yapılmış birçok araştırma ailede sigara içilmesinin hem risk faktörü hem de koruyucu faktör olabileceğini göstermiştir. Bunun nedeni çocukların bir kısmının anne, baba veya kardeşlerinin sigara içmesinden etkilenip sigarayı denemekte ya da kullanmakta iken; çocukların bir kısmı ise anne ve babasının bağımlı olduğunu görüp, onlarda meydana gelen zararlarını da yaşamışsa, bu onu sigaradan uzaklaştırıp hiç içmemesinde etkili olmaktadır.

Çalışmamızda sigara içen kişilerin % 86.5'inin önümüzdeki dönemde sigarayı bırakmak istediği, katılımcıların %94.9'unun geçmişte en az bir defa sigarayı bırakmayı denediği, bırakma denemesi olanların %80.9'u bu konuda herhangi bir destek almadıkları gözlenmiştir. Kiter ve ark. Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların % 86'sının bırakmayı istediği, % 25'inin bırakmayı deneyip başaramadığı, % 49'unun da bırakıp tekrar başladığı tespit edilmiştir (81). Açikel ve arkadaşlarının meslek yüksek okulu öğrencilerinde yaptığı çalışmada en az bir kez sigarayı bırakmayı deneyenlerin oranı % 76.2 olarak tespit edilmiştir (292). Yapılan çalışmalarda içicilerin % 70'inin bırakmak istediği (293), içenlerin her yıl % 35'inin en az bir gün bıraktığı (294), içenlerin her yıl ancak % 5-10'unun bırakmayı başardığı tespit edilmiştir (295). Sigara bağımlılarının büyük bir kısmının daha önce sigara bırakmayı düşünmüş ve denemiş olması ancak sadece % 3.7 gibi az bir kısmının profesyonel destek almış olması gerek hastaların gerekse sağlık çalışanlarının sigarayı tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görmediklerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda; sigara bağımlılığı olan grupta alkol kullanım oranlarının yüksek olduğu kontrol grubunda ise alkol kullanım oranlarının düşük olduğu gözlemlendi. Sigara içen kişiler arasında bağımlılık düzeyi yüksek olan, günlük sigara tüketim miktarı fazla olan kişilerin alkol kullanım oranlarının fazla olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda sigara içen grubun ailelerinde alkol kullanım oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda 2003'te Akvardar ve ark., tıp fakültesi öğrencileri arasında sigara içenlerde, alkol kullanımı riskinin beş kat arttığını, 2003'de

Buğdaycı ve ark., Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğrencilerinde sigara içmenin alkol kullanımı için altı kat fazla risk oluşturduğunu, 2005'te Öner ve ark., Mersin Çıracılık Eğitim Merkezindeki çıracılarda sigara kullanımının, alkol kullanımı için risk faktörü olduğunu bildirmiştir (297-298). 2005'te Özen ve ark. tıp fakültesi öğrencilerinde yaptıkları çalışmada alkol kullanan öğrencilerin %94'ünün aynı zamanda sigara kullandıkları saptanmıştır (299). Avusturya'da yapılan bir çalışmada da 18 yaşında erkeklerden oluşan toplum örnekleminde sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre alkol kullanımının yüksek olduğu, FNBT skorlarına göre yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı olanların riskli alkol kullanım oranlarının dört kat arttığı ve esrar kullanım riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (300). Sigara kullanımının, alkol ve madde kullanımı için risk faktörü olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur (300-301-302).

5-HTT geninin 5-HTTLPR polimorfizmi için S alleli dominanttır ve varlığı 5-HTT geninin azalmış ekspresyonu ile ilişkilidir. S allel taşıyıcıları homozigot ya da heterozigot olarak S alleli taşıyabilirler (271). Bizim çalışmamızdaki olguların %73.5'inin en az bir S allelini taşıdığını bulduk. Yaptığımız çalışmada; çalışma grubumuzun % 27.1'inin HTTLPR Geni'nin S/S genotipini, % 46.4'ünün S/L genotipini, % 26.5'inin L/L genotipini taşıdığı gözlenmiştir. Bu değerler daha önce ülkemizde farklı konularda 5-HTTLPR polimorfizmi ile ilgili Erdal ve ark, Herken ve ark, Deniz ve ark, tarafından yapılan çalışmaların bulgularına yakın değerlerdi (5-303). 5-HTTLPR polimorfizmi S alleli Polonya popülasyonunda yapılan bir çalışmada %36, Avrupa kökenli Amerikalılarda %40-43, Afrika kökenli Amerikalılarda (%30-31), Japonlarda %16-19 olarak saptanmıştır (12-147-10). Bu farklılıklar ırksal genetik varyasyonlarla açıklanabilir.

5HTTLPR geninin allellerinin değişik transkripsiyonel aktivitelerle ilişkili olduğu bulunmuştur ve değişik alellere sahip kişiler nikotin bağımlılığı açısından riske sahip olabilirler ya da sigarayı daha kolay bırakabilirler. Fakat birçok çalışma bu hipotezi doğrulayamamıştır. Literatürdeki artan sayıdaki çalışma 5-HTTLPR gen polimorfizmi ve sigara ilişkisini araştırmış ama sonuçlar çelişkili bulunmuştur (304).

Bizim çalışmamızda 5-HTTLPR geni genotip frekansları karşılaştırıldığında vaka grubunun %27.8'unda S/S, %45.1'inde S/L, %27'sinde L/L genotipi, kontrol grubunun ise %26.9'unda S/S, %47.8'inde S/L, %25.4'ünde L/L genotipi saptanmıştır. 5-HTTLPR geni genotip frekansları ve allel frekansları ile sigara bağımlılığı arasında

ilişki bulunmamıştır. Ishikawa ve ark. bazı sonuçları ele alarak uzun alellin uzunluğunun sigara içimi ile ilişkisini varsayan bir nörokimyasal hipotez öne sürmüşlerdir (10). Nikotin beyin serotonin salınımını arttırmaktadır, serotonin geri çekilmesi de zıt etkiyle apati, duygudurum değişikliklerine sebep olmaktadır. Sonraki dönemde, Çin ve İsrail toplumunda yapılan çalışmalar 5-HTTLPR L alleli ile sigara bağımlılığı ilişkisini desteklemiştir (11-145). 5-HTTLPR S alleli düşük transkripsiyonel aktivite ile ilişkilidir. Gerra ve ark. serotonin geri alım mekanizmasındaki fonksiyon bozukluklarının S alleli tarafından provoke edildiğini öne sürmüştür ve bu yenilik arayışını ve agresif davranışları arttırmaya sebep olmaktadır (9). Cadoret ve ark. bu agresif davranışın nikotin bağımlılığı hassasiyetine neden olabileceğini bildirmişlerdir (305). 5-HTTLPR S alleli sigara bağımlılığı ilişkisi Amerika da yapılan 2 çalışmada da gösterilmiştir (8-306). Her ne kadar bazı çalışmalar 5-HTTLPR polimorfizmi ile sigara içim davranışını ilişkilendirmişse de son dönemde; Avusturya, Danimarka, Polonya, Yunanistan'da yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız bunu bulamamıştır. (6-12-13-14-307) Bu farklılık ırksal genetik altyapıdan, kültürel değişiklikler, grupların yaş, cinsiyet dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir. Ayrıca çalışmalarda tanımlanan gruplar da bu farklılıklara neden olabilmektedir (sigaraya yeni başlayanlar, halen içenler, bırakanlar, günlük sigara tüketim ve paket/yıl oranı değişik olanlar)

Bizim çalışmamızda 5-HTTLPR geni genotip özellikleri ile sigaraya başlama yaşı arasında ilişki bulunmamıştır. Sigara bağımlısı kişilerin, aktif olarak sigara içmeye başlama yaşları ile 5-HTTLPR geni genotip özellikleri nikotin bağımlılığına göre daha az sıklıkla çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalar 5-HTTLPR polimorfizmi ve bu fenotip arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Kremer ve ark. güncel (güncel-aktif), geçmiş, her zaman sigara içenlerde yeni sigara içicileriyle kıyaslandığında 5-HTTLPR geni L/L genotipinin sıklığının arttığını bulmuşlardır (11). Bu genin bağımlılığın sürekliliği ve derecesinden daha çok sigara içimi başlangıcıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Tersine Gerra ve ark. S/S genotip sıklığını sigara içicilerinde yeni başlayanlara göre belirgin olarak artmış saptamışlardır (9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da 5-HTTLPR geni ile sigara başlangıcının ilişkisinin az olduğu belgelenmiştir (12-13-307-308). Bu bulgular 5-HTTLPR polimorfizminin sigara içme başlangıcıyla ilgisinin bulunmadığı sonucu göstermektedir. Vink ve ark. tarafından yapılan; sigara bağımlılığı ile ilişkili genleri tanımlamayı amaçlayan büyük bir genom ilişkilendirme çalışması da

HTTLPR polimorfizminin ile ne sigara içmeye başlama ne de aktif sigara içimi arasında bir bağlantı saptayamamıştır (309).

Çalışmamızda sigara bağımlısı olan grup FNBT sonuçlarına göre 5 puan ve üzeri alan kişilerden oluşturuldu. Sigara içen grup FNBT sonuçlarına göre 5 puan alanlar orta düzeyde bağımlı, 6-7 puan alanlar yüksek düzeyde bağımlı, 8-10 puan alanlar çok yüksek düzeyde bağımlı kabul edildi. Bu grubun bağımlılık düzeyleri ile 5-HTTLPR Geni S/L Polimorfizmi allel frekansları karşılaştırıldığında, sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile S veya L alleleline sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır($p=0.866$). Sigara içen grubun FNBT sonucunda elde edilen bağımlılık düzeyleri ile 5-HTTLPR Geni S/L Polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında, sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile S/S, S/L veya L/L allellerine sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır($p=0.815$). Sigara içen grubun FNBT skorları ile 5-HTTLPR Geni S/L Polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında, S/S, S/L veya L/L allellerine sahip olan kişilerin FNBT skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır($p=0.920$).

Çalışmada; çalışma grubumuzun % 48.8'inin 5-HTT- VNTR Geni'nin 2.12/2.12 genotipini, % 39.8'inin 2.12/2.10 genotipini, % 10'unun 2.10/2.10 genotipini, %1.2'sinin 2.9/2.9 genotipini taşıdığı gözlenmiştir. Bu değerler, Deniz M tarafından yapılan çalışmaların bulgularına yakın değerlerdi (303). Bizim çalışmamızda 2.12 alelinin gen frekansı 0.682, 2,10 alelinin gen frekansı 0.306 ve 2,9 alelinin gen frekansı 0.012 olarak hesaplandı. Türk toplumunda yapılan çeşitli çalışmalarda 2.12-2.10 allelleri; Erdal ME ve ark 0.731-0.268, Zoroğlu ve ark. 0.727-0.272, Deniz M. 0.743-0.256 oranında bulunmuştur (5-197-303). ABD de Kremer ve ark. Sigara bağımlıları ile yaptıkları çalışmada 2.12 alelinin gen frekansını 0.732 2.10 alelinin gen frekansını 0.267 olarak bulmuşlardır (11). Bu çalışmalarda 9 alleleline rastlanmamıştır. Bu çalışmaların tamamında 2.12 alleli 2.10 alleleline göre yaklaşık 3 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu polimorfizmin fonksiyonel etkileri halen gösterilememiştir.

Çalışmamızda 5-HTT geni VNTR polimorfizmi ile sigara bağımlılığı ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda VNTR polimorfizmi allel frekansları açısından baktığımızda;

sigara bağımlısı grupta VNTR geni 2.12 allelinin daha sık olduğu, kontrol grubunda ise VNTR geni 2.10 allelinin daha sık olduğu gözlemlendi. VNTR polimorfizmi genotip frekansları karşılaştırıldığında ise sigara içen grubun % 26.9'unda 2.12/2.12, %27.6'sında 2.12/2.10, %26.4'ünde 2.10/2.10, %2.3'ünde 2.9/2.9 genotipi; kontrol grubunun ise %44.8'inde 2.12/2.12, %44.8'inde 2.12/2.10, %14.4'ünde 2.10/2.10, %02'inde 2.9/2.9 genotipi saptanmıştır. Literatüre baktığımızda; 5-HTT geni VNTR polimorfizmi ile sigara bağımlılığı ilişkisini araştıran tek çalışma, ABD de Kremer ve ark. yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada Kremer ve ark. sigara içme davranışı ile Serotonin Tranporter Gen ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma; halen sigara içen 190 kişi, sigara içmeyi bırakan 54 kişi, hiç sigara kullanımı olmayan 486 kişi ile yapılmıştır (11). Kremer ve ark. halen sigara içen grup, sigarayı bırakmış olan grup, hiç sigara içimi olmayan grup ile 5-HTT geni VNTR polimorfizmi ilişkisini karşılaştırdıklarında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Bu farklılık muhtemelen katılımcıların sigara kullanım özellikleri ile ilgilidir. Kremer ve ark çalışmaya sigarayı bırakmış olan kişileri de dahil etmişler, ayrıca düşük düzey düzeyde bağımlılığı olan kişileri de çalışmaya dahil etmişlerdir. Bizim çalışmamıza katılan sigara bağımlısı kişilerin FNBT skorlarının ortalaması 6.05 ± 1.30 , Kremer ve ark. Yaptıkları çalışmada FNBT skorlarının ortalaması 4.79 ± 2.37 olarak bulunmuştur (11).

Biz çalışmamızda 5HTT geni promotor polimorfizmi ve VNTR polimorfizmi kombinasyonlarının sigara bağımlılığı ile ilişkisini araştırdık. L polimorfizmi açısından; sigara içen grubun % 57'si kontrol grubunun % 44.5'i L ve 2.12 allellerine sahip olduğu ve sigara içen grubun % 43'ü Kontrol grubunun % 55.5'i L ve 2.10 allellerine sahip olduğu, gözlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. S polimorfizmi açısından; sigara içen grubun % 52.1'i kontrol grubunun % 47.9'u S ve 2.12 allellerine sahip olduğu ve Sigara içen grubun % 42.9'u kontrol grubunun % 57.1'i S ve 2.10 allellerine sahip olduğu, gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kremer ve ark. Sigara bağımlısı olan grup (halen sigara içen grup, sigarayı bırakmış olan grup) ile hiç sigara içimi olmayan grubu bu polimorfizm kombinasyonu açısından karşılaştırmışlar, L ve 2.12 allelini birlikte taşıma ile sigara bağımlısı olma arasında güçlü bir ilişki olduğunu ifade belirtmişlerdir (11). Bu sonuçlar 5HTT geninin L ve 2.12 allelini birlikte taşıyan kişilerin sigara bağımlılığı geliştirmeye yatkın olduklarını göstermiştir.

Çalışmamızda; sigara bağımlısı kişilerin FNBT skorlarına göre bağımlılık düzeyleri, günlük içtikleri adet olarak sigara miktarı, kişilerin sigaraya başlama yaşı ile 5-HTT geni VNTR polimorfizmi ilişkisini araştırdık. Bu polimorfizmin ne kişinin bağımlılık düzeyi ile ne de kişinin günlük içtiği sigara miktarı ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaştık. Kremer ve ark. yaptıkları çalışmada da bu polimorfizmin bağımlılık düzeyi ve içilen sigara miktarı ile ilişkisinin olmadığını ifade etmişlerdir (11). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Çalışmamıza katılan bireylerde WUDÖ ölçeğinden 36 puan ve üzeri alanlar Erişkin DEHB olarak değerlendirildi. Çalışma grubumuza katılan bireylerde WUDÖ skoru ortalamaları; erkek katılımcılarda 22.87 ± 15.15 , bayan katılımcılarda 19.58 ± 12.86 olarak hesaplanmıştır. Çalışma grubumuzda WUDÖ skorlarına göre DEHB görülme oranı erkeklerde %31.3 kadın katılımcılarda %19.4 oranında gözlenmiştir. Her iki grup bu açıdan karşılaştırıldığında çalışma grubumuzda WUDÖ skorlarına göre DEHB görülme oranı erkek katılımcılarda kadın katılımcılardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. DEHB, %3.4 görülme sıklığı ile sık rastlanılan psikiyatrik bozukluklardan biri olduğu (173), erkeklerde kadınlara göre en az bir buçuk kat daha fazla görüldüğü dikkate alındığında (172), çalışmamızda da DEHB görülme oranı erkeklerde (%61.8) kadınlardan fazla (%38.2) olup, E/K oranı yaklaşık 1.6/1 olarak bulunması bildirimlerle örtüşmektedir.

Buna göre Sigara içen grupta 67 (%30.6), kontrol grubunda 43(%20.1) kişi erişkin DEHB tanısına sahiptir. Sigara içen grupta erişkin DEHB tanısı olan kişi sayısının kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlenmiştir. DEHB olan erişkin ve ergenlerde sigara içiciliğinin genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda DEHB'li bireylerin denedikten sonra da daha yüksek oranda düzenli içiciliğe geçtiği bulunmuştur. Genel toplumda sigarayı bırakma oranı %48,5 iken DEHB'lilerde %29'dur, DEHB'lilerde sigara yoksunluğu daha şiddetli olmaktadır (216-310). Birçok çalışmada DEHB'nin ergenlerde sigara bağımlılığının gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda WUDÖ ölçeğine göre sigara bağımlılığı olan gruptaki vakaların WUDÖ puanı ortalaması 23.50 ± 14.64 'tür. Sigara içmeyen gruptaki vakaların WUDÖ puanı ortalaması 18.91 ± 13.23 'tür. Sigara bağımlılığı olan grubunun WUDÖ puanlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan korelasyon analizine göre; vaka grubunda WUDÖ skorları ile FNBT skorları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda sigara bağımlılığı ile DEHB'nin yüksek oranda birliktelik gösterdiği, ayrıca DEHB semptomlarındaki artışa paralel olarak FNBT'den alınan puanların da artış gösterdiği bulunmuştur. Swantje Matthies ve ark yaptıkları çalışmalarında katılımcıların WUDÖ skorları ile FNBT skorları arasında pozitif yönde bir ilişki bulduklarını belirtmişlerdir (311). Şahin Ö. ve ark. Edirne de yaptıkları tez çalışmalarında sigara içen grubun WUDÖ puanı ortalaması 26.41 ± 15.54 , kontrol grubunda ise WUDÖ puanı ortalaması 19.92 ± 12.74 olarak bulmuşlardır (312). Çalışmaların bulgularına bakarak DEHB'nin sigara bağımlılığına yatkınlaştırıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kolej öğrencileri üzerinde yürütülen çalışmada bildirilen DEHB semptomlarının şiddetinin sigara içmeyle ve esrar kullanımı ile paralel olduğu gösterilmiştir (227).

Çalışmamızda sigara bağımlılığı olan grupta, WUDÖ ölçek skoru sonuçlarına göre DEHB tanısı alan grubun ilk defa sigara deneme yaşı ortalaması 15.92 ± 3.42 , DEHB tanısı almayan grubun ilk defa sigara deneme yaşı ortalaması 17.06 ± 3.81 olarak hesaplanmıştır. DEHB tanısı olan grubun daha erken yaşlarda ilk defa sigara denedikleri gözlenmiştir. Yaptığımız bağıntı analizinde sigara bağımlılığı olan grupta ilk sigara deneme yaşı ile WUDÖ ölçek skorları arasında negatif, yine sigara içen grupta aktif olarak sigaraya başlama yaşı ile WUDÖ ölçek skorları arasında aynı şekilde negatif ilişki olduğunu bulduk. Şahin Ö. ve ark. Edirne de yaptıkları tez çalışmalarında WUDÖ ölçeğinden alınan puan yükseldikçe sigara deneme yaşı düşmekteydi (312). Bu sonuca göre sigaraya erken yaşta başlayan kişilerin daha yüksek WUDÖ skorlarına sahip oldukları gözlenmiştir. Ayrıca çalışmalarda DEHB'li bireylerin denedikten sonra da daha yüksek oranda düzenli içiciliğe geçtiği bulunmuştur (227).

Çalışmamızda DEHB tanısı alan grubun aktif olarak sigara içmeye başlama yaşı ortalaması 17.04 ± 3.81 , DEHB tanısı almayan grubun aktif olarak sigara içmeye başlama

yaşı ortalaması 19.77 ± 3.96 olarak hesaplanmıştır. DEHB tanısı olan grubun daha erken yaşlarda aktif olarak sigara içmeye başladıkları gözlenmiştir. Ergenlik dönemine dek takip edilen DEHB'li çocukların akranlarına kıyasla 3 kat fazla sigara içtiği ve daha erken yaşta sigara deneyip daha erken yaşta düzenli sigara kullanıcısı oldukları, günde içtikleri sigara miktarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (227). Toplumunu temsil eden bir örneklemede genç erişkinler üzerinde yürütülen çalışmada retrospektif bildirilen DEHB semptomlarının daha erken sigaraya başlama yaşı, yaşam boyu sigara içme riski, sigara içme davranışının ilerlemesi ve daha şiddetli olması üzerine etkili olduğu ve özellikle hiperaktivite semptomlarının sigara içmeyi deneyenlerde düzenli içiciliğe ilerlemede etkili olduğu bildirilmiştir (313).

Çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının FNBT skorlarına göre; orta düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması 18.58 ± 12.26 , yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması 27.05 ± 14.32 , çok yüksek düzeyde sigara bağımlılığı olanların WUDÖ skoru ortalaması 30.89 ± 16.62 olarak hesaplanmıştır. DEHB tanısına sahip katılımcıların nikotin bağımlılık düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu. Yapılan çalışmalarda erişkin ve ergen DEHB'li hastaların daha fazla sigara içtiği görülmüş ve DEHB'nin patofizyolojisinde nöronal nikotinik Ach reseptörlerini içeren kolinerjik nörotransmisyonun önemli rol oynadığı bildirilmiştir (314). Nikotinin hem insanlarda hem deney hayvanlarında prokognitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Erişkin DEHB hastaların tedavisinde nikotinik Ach reseptör agonistlerinin etkili olabileceği ile ilgili kanıtlar vardır (315). Olasılıkla nikotinin bilişsel alanda yaptığı uyarıcı etki bu hasta grubunda sigara kullanımını artırmaktadır.

Çalışmamızda sigara bağımlılarının içtikleri sigara miktarı ile WUDÖ skoru ortalamalarını karşılaştırdık. Günlük 10 adet altında içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 15.82 ± 9.89 , 11-20 adet sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 23.87 ± 14.14 , 21-30 adet sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 23.86 ± 14.80 , günlük 30 adet ve üzeri sigara içenlerin WUDÖ skoru ortalaması 31.89 ± 16.57 olarak hesaplanmıştır. DEHB tanısı olan katılımcıların sigara içme miktarlarının daha fazla olduğunu gözlemlenmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, Şahin Ö. ve ark. Edirne de yaptıkları tez çalışmalarında Wender-Utah ölçek puanı arttıkça günde içilen sigara sayısının arttığını belirtmişlerdir

(312). McClellernon ve ark. DEHB semptom şiddeti ile günlük içilen sigara miktarının ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (310). Upatya Ergenlik dönemine dek takip edilen DEHB'li çocukların akranlarına kıyasla 3 kat fazla sigara içtiği ve daha erken yaşta sigara deneyip daha erken yaşta düzenli sigara kullanıcısı oldukları, günde içtikleri sigara miktarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (227).

Çalışma grubumuzda 5-HTTLPR Polimorfizmi allel frekansları ile DEHB ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda; DEHB grubunun %50'si, kontrol grubunun %49.5'i L alleli taşıyordu. S alleli ise DEHB tanılı grupta %50, kontrol grubunda %50.5 oranında görüldü. her iki grupta da L ve S allellerinin eşit oranında olduğunu gözledik. Çalışmamızda HTTLPR Polimorfizmi allel frekansları ile DEHB arasında ilişki saptamadık. Kromozom 17q11.2 yerleşimli 5-HTT genini inceleyen çalışmaların büyük bir kısmı promotor bölgede 44 BÇ insersiyon/delesyon polimorfizmi üzerine odaklanmıştır. Çeşitli çalışmalarda promotor bölgede 44 bç insersiyon/delesyon polimorfizmi uzun alleli (5-HTTLPR) ve DEHB arasında ilişki bildirilmiştir, fakat diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir. Ülkemizde Zoroğlu ve ark. 2002 yılında Gaziantep Üniversitesinde 71 DEHB tanılı çocuk ve 128 sağlıklı kontrol grubu 5-HTTLPR polimorfizmi DEHB ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 5-HTTLPR polimorfizmi L alleli DEHB grubunda %50.7 kontrol grubunda % 45, S alleli DEHB grubunda %49.3 kontrol grubunda % 55 oranında bulunmuştu. Bu çalışmada bizim çalışmamız da olduğu gibi HTTLPR Polimorfizmi allel frekansları ile DEHB arasında ilişki olmadığını bulamamıştır (197). Almanyada Retz ve ark.169 erkek suçluyla Wender-Utah ölçeği vererek DEHB ile HTTLPR Polimorfizmi ilişkisini araştırdıkları çalışmada DEHB grubunda L allelinin sık görüldüğünü bildirdiler (316). Beitchman ve ark. 38 DEHB tanılı çocukla yaptıkları çalışmada agresif davranışları olan DEHB'li çocuklarda L alleli sıklığını normal DEHB'li çocuklara göre artmış bulmuşlardı (317). Li ve ark. Çin de çocukla çalışmada DEHB'li çocuklarda S allelini sık buldular ve bu farkın Asya ırkının genetik farkından kaynaklandığını belirtmişlerdi (318). Bu çalışmaların haricinde DEHB ile HTTLPR Polimorfizmi allel frekansı ilişkisini araştıran tüm çalışmalarda ve 2002,2005,2008 yıllarında yapılan gözden geçirme çalışmalarında DEHB ile HTTLPR Polimorfizminin S ve L allelleri ile ilişkisi olmadığı gösterildi (319).

Çalışma grubumuzda 5-HTTLPR Polimorfizmi genotip frekansları ile DEHB

ilişkinini araştırdık. Genotip frekansları karşılaştırıldığında vaka grubunun %30.8'inde S/S, %39.3'ünde S/L, %29.9'unda L/L genotipi, kontrol grubunun ise %26.2'sinde S/S, %48.9'unda S/L, %24.9'unda L/L genotipi saptanmıştır. 5-HTTLPR Polimorfizmi genotip frekansları ile DEHB arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaştık. Ülkemizde Zoroğlu ve ark. DEHB olan grupta S/S genotipi sıklığının kontrol grubundan az olduğunu buldular (197). Bu sonuca göre L/L ve L/S genotipinin artmış DEHB gelişme riski ile ilişkili olduğu, S/S genotipinin ise azalmış DEHB gelişme riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardı. Manor ve ark kombine tip DEHB'li hastalarda S/S genotipinin frekansının az olduğunu bulmuşlardı (320). Seger ve ark. Hiperkinetik bozukluk ve davranım bozukluğu olan çocuklarda, kontrol grubuna göre L/L genotipi sıklığının arttığını bulmuşlardı (321). Retz ve ark. Wender-Utah skoru yüksek bireylerde S/S genotipi sıklığını azalmış olarak buldular (316). Bu çalışmaların haricinde yapılan 7 çalışmada, 4 gözden geçirme çalışmasında HTTLPR Polimorfizmi genotip frekansları ile DEHB arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaşıldı (322).

Genle ilgili diğer yaygın polimorfizmlerden biri; 9,10 veya 12 tekrar olmak üzere üç allelik forma sahip olan intron 2'de 17 bç'lik VNTR polimorfizmidir. Çalışmamıza katılan DEHB olan ve olmayan bireyler 5-HTT geni VNTR polimorfizmi allel frekansları açısından karşılaştırılmıştır. Gruplarda 12 tekrar alleli hem DEHB hem de kontrol grubunda yüksek, 10 tekrar alleli de hem DEHB hem de kontrol grubunda düşük bulundu. Bu açıdan DEHB ile 5-HTT geni VNTR polimorfizmi allel frekansları arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaştık. Zoroğlu ve ark. bu polimorfizmi incelemişlerdi. Zoroğlu ve arkadaşları DEHB ile anlamlı ilişki saptamışlardır. Çalışmada 12/12 genotip predominansının DEHB örneklemiyle karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur (197). 5-HTT geni VNTR polimorfizmi allel frekansları oranlarını açısından DEHB ile anlamlı ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada 12 tekrar ve 10 tekrar allellerinin görülme oranları bizim çalışmamızdaki oranlara benzer bulmuşlardı Beitchman ve ark. DEHB ve davranım bozukluğu olan çocuklarda DEHB'li çocuklara göre 10 tekrar allelin frekansını az olduğunu bulmuşlardı. 12 Tekrar allelin DEHB'li çocukları agresif davranışlardan koruduğunu belirtmişlerdi (317). Daha sonraki çalışmalarda bu genin allel frekansları ile DEHB arasında ilişki bulunmadı (322).

6-SONUÇLAR

Bu çalışmada, sigara bağımlıları ile sigara kullanımı olmayan erişkinlerin 5-HTT gen polimorfizmleri açısından karşılaştırılması ve aynı zamanda bu polimorfizmlerin Erişkin DEHB ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda;

1. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 37.07 olup sigara bağımlılığı olan grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalamaları cinsiyet dağılımı ve eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. Çalışmamızda, katılımcılar arasında sağlık personelleri, devlet memurları, işçiler ve serbest meslek çalışanlarında sigara kullanan kişilerin oranının daha fazla olduğu; ev hanımları ve öğrenciler arasında ise sigara kullanımı olmayan kişilerin oranının daha fazla olduğu gözlemlendi.
3. Çalışmamıza katılan sigara bağımlıları arasında FNBT skorlarına göre % 48.9'unun orta düzeyde, % 33,8'inin yüksek düzeyde, %17.4'ünün çok yüksek düzeyde nikotin bağımlılığına sahip olduğu gözlemlendi.
4. Katılımcıların %42'si özenti, %32.4'ü merak, %19.2'si stres ve üzüntü, %3.2'si çevre baskısı, %2.7'si kendini ispatlama, %0.5'i yasağa tepki nedeni ile yaşamlarında ilk kez sigara denedikleri gözlemlendi.
5. Çalışmamıza katılan sigara bağımlılarının % 87.4'ünün sigarayı ilk kez 20 yaş altında denediği ve bu sigara bağımlılarının % 76.7'si 20 yaş altında düzenli olarak sigara içmeye başladığı gözlemlendi. Kontrol grubumuzun ise %61.7'sinin hayatlarında en az 1 defa sigara deneyimi yaşadığı gözlemlendi.
6. Kadınların erkeklere göre ortalama 2 yıl daha geç sigara denedikleri ve ortalama 2 yıl daha geç sigara bağımlılığı geliştirdikleri bulundu.
7. Erkek sigara bağımlılarının nikotin bağımlılık düzeylerinin kadın sigara bağımlılarından yüksek olduğu gözlemlendi.
8. Erkek sigara bağımlılarının kadın sigara bağımlılarına göre günlük adet olarak daha fazla miktarlarda sigara içtiği gözlemlendi.

9. Çalışmamızda sigara içen kişilerin % 86.5'inin önümüzdeki dönemde sigarayı bırakmak istediği, katılımcıların %94.9'unun geçmişte en az bir defa sigarayı bırakmayı denediği, bırakma denemesi olanların %80.9'u bu konuda herhangi bir destek almadıkları gözlemlendi.
10. Sigara bağımlıları arasında sigara bırakma deneyiminde karşılaşılan güçlükler sorgulandığında; katılımcıların %75.3'ü aşırı sigara içme isteği olduğunu, %64.2'si sinirlilik, %38.1'i konsantrasyon bozukluğu, %35.8'i iştah artışı, %18.1'i mutsuzluk keyifsizlik hissi, %12.1'i uyku bozukluğu, %11.2'si anksiyete, %10.2'si huzursuzluk hissi, yaşadığını gözlemlendi.
11. Sigara bağımlılığı olan kişilerin ailelerinde de sigara bağımlılığının daha fazla olduğu gözlemlendi.
12. Sigara bağımlılığı olmayan grupta alkol kullanım oranlarının düşük, sigara bağımlılığı olan grupta ise alkol kullanım oranlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda Sigara içen kişiler arasında da bağımlılık düzeyi yüksek olan, günlük sigara tüketim miktarı fazla olan kişilerin alkol kullanım oranlarının fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca sigara içen grubun ailelerinde alkol kullanma oranlarının da fazla olduğu gözlemlendi.
13. Çalışma grubumuza katılan kişiler arasında erkeklerin kadınlara göre daha yüksek WUDÖ skorlarına sahip olduğu, WUDÖ skorlarına göre DEHB görülme oranının erkek/kadın oranının 1.6/1 olduğu ve DEHB görülme oranının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi.
14. Sigara bağımlılığı olan grubunun WUDÖ puanlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu, sigara içen grupta Erişkin DEHB tanısı olan kişi sayısının kontrol grubundan daha fazla olduğu bulundu.
15. Sigara bağımlılığı olan grupta, DEHB tanısı olan kişilerin daha erken yaşlarda sigara denedikleri ve DEHB tanısı olan kişilerin daha erken yaşlarda aktif olarak sigara içmeye başladıkları gözlemlendi. Sigaraya erken yaşta başlayan kişilerin daha yüksek WUDÖ skorlarına sahip oldukları gözlemlendi.
16. . Sigara bağımlılığı olan grubun WUDÖ skorları ile FNBT skorları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bulundu.
17. Sigara bağımlıları arasında yüksek WUDÖ skoruna sahip kişilerin günlük olarak daha fazla miktarda sigara içtikleri gözlemlendi

18. Sigara bağımlılığı olan grup ve kontrol grubu 5-HTTLPR Gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında, bu genin allel frekansları (L ve S allelleri) ve genotip frekansları (S/S, S/L ve L/L genotipleri) ile sigara bağımlılığı arasında bir ilişki bulunmadı.
19. Sigara bağımlısı kişilerin aktif olarak sigara içmeye başlama yaşları ile 5-HTTLPR geni genotip özellikleri karşılaştırıldığında, bu genin allel frekansları ve genotip frekansları arasında bir ilişki bulunmadı.
20. Sigara içen grubun bağımlılık düzeyleri 5-HTTLPR Geni S veya L alleleline sahip olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
21. 5-HTTLPR geni allel frekansları (L ve S allelleri) ve genotip frekansları (S/S, S/L ve L/L genotipleri) ile DEHB arasında bir ilişki bulunmadı.
22. Sigara içen grubun grup FNBT skorları sonucunda elde edilen bağımlılık düzeyleri ile 5-HTTLPR geninin allel frekansları (L ve S allelleri) ve genotip frekansları (S/S, S/L ve L/L genotipleri) arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir
23. Çalışma grupları 5-HTT geni VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında Sigara içen grupta 2.12 allelinin daha sık kontrol grubunda ise 2.10 allelinin daha sık olduğu bulundu. Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise Sigara içen grupta 2.12/2.12 genotipinin, kontrol grubunun 2.10/2.10 genotipinin daha sık görüldüğü bulundu.
24. DEHB tanısı olan grupta 5-HTT geni VNTR polimorfizmi 2.12 allelinin daha sık kontrol grubunda ise 2.10 allelinin daha sık olduğu bulundu. Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise DEHB tanısı olan grupta 2.12/2.12 genotipinin, kontrol grubunun 2.10/2.10 genotipinin daha sık görüldüğü bulundu.
25. Sigara içen grubun FNBT skorları ve bağımlılık düzeyleri ile 5-HTT geni VNTR Polimorfizmi genotip frekansları, allel frekansları ve sigara bağımlısı kişilerde bağımlılık düzeyleri ile 2.12 veya 2.10 alleleline sahip olma yüzdeleri arasında ilişki bulunmadı.
26. 5-HTTLPR geni L alleli ve VNTR geni 2.12 tekrar alleleline sahip kişiler arasında sigara bağımlılığı riskinin yüksek olduğu bulundu. S polimorfizmi açısından böyle bir ilişki bulunmadı.

7-KAYNAKLAR

1. Demir T. İ.Ü. Sigara Bağımlılığı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 231 Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar. Sempozyum Dizisi 2008; 62: 231-238
2. Batra et al. Genetic determinants of smoking Chest 2003;123:1730-1739
3. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic in fluence on smoking – a study of male twins. N Engl J Med 1992; 327: 829–833.
4. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwalzney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:187–199.
5. Erdal M.E., Herken H. Barlas Ö, Erdal Ö Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi Klinik Psikiyatri 2000;3:192-196
6. Smeraldi, E., Serretti, A., Artioli, P., Lorenzi, C., Catalano, M., 2006. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants. *Psychiatr. Gen.* 16, 153–158.
7. Mihailescu, S., Palomero-Rivero, M., Meade-Huerta, P., Maza-Flores, A., Colin, R., 1998. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 360, 31–36.
8. Lerman C., Shields P. G., Audrain J., Main D., Cobb B., Boyd N. R. and Caporaso N. 1998 The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7, 253–255.

9. Gerra G., Garofano L., Zaimovic A., Moi G., Branchi B., Bussandri M. et al Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 135, 73–78.
10. Ishikawa H., Ohtsuki T., Ishiguro H., Yamakawa-Kobayashi K., Endo K., Lin Y. L. et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8, 831–833.
11. Kremer et al. Association of serotonin transporter gene with smoking behaviour. *Am J Psychiatry* 2005;162:924-930.
12. Sieminska A., Buczkowski K., Jassem E. and Tkacz E. Lack of association between serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study. *BMC Med. Genet.* 2008; 9, 76.
13. Rasmussen H., Bagger Y., Tanko L. B. , Christiansen C. and Werge T. Lack of association of the serotonin transporter gene promoter region polymorphism, 5-HTTLPR, including rs25531 with cigarette smoking and alcohol consumption. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2009; 150, 575–580.
14. Iordanidou et al. Association of polymorphisms of the serotonergic system with smoking initiation in Caucasians *Drug and Alcohol Dependence* 2010; 108 70–76
15. Ekin S, Öncü B, Canat S. Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: Eş tanı ve işlevsellik. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2011; 12:185-191.
16. Tuğlu C . Öztürk Şahin .Ö Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler *Psikiyatride güncel yaklaşımlar* 2010;2(1):75-116
17. Kevin M.Gray Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Confounds Nicotine Withdrawal Self-Report in Adolescent Smokers *Am J Addict.* 2010; 19(4): 325–331

18. Linda J. Herbert , Leslie R. Walker , McKane E. Sharff , Anisha A. Adolescents with ADHD Interested in Genetic Testing for Nicotine Addiction Susceptibility? Int. J. Environ. Res. Public Health 2010, 7, 1694-1707; doi:10.3390/ijerph7041694
19. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. Psychiatr Clin North Am. 2004; 27(2):283-301.
20. Wolfgang R. functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: Interaction with adverse childhood environment Psychiatry Research 2008; 158 123–131
21. Örsel O. Tütün İçeriği, Farmakokinetiği ve Tütün Ürünleri. In: Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O, eds. Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları. İstanbul: Aves Yayıncılık; 2010, p.131-40.
22. Aslan D. Dünyada ve Türkiyede Tütün Kontrolünde Yeni Bir Dönem Basladı: Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi. 2005; Sted.cilt 14 sayı 1 sayfa 19–21.
23. Tuğlu C., Güzelant A., Erdoğan S., Şenevli B., Abay E.; “Hekimlerde sigara içme alışkanlığı ve ruhsal örüntü” Bağımlılık Dergisi 2000; 1(1): 32-42.
24. Corrao MA, Guindon GE, Cokkinides V, The Evidence Base for Global Tobacco Control. Bulletin of the World Health Organization; 2000; 78(7): 884–890.
25. Bilir N, Doğan BG, Yıldız AN, Sigara içme davranışı konusundaki davranışlar ve tutumlar, Ankara, Türkiye. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, 1997;7: 1-9.
26. Aşut,Ö, Hekim ve Sigara. Türk Tabipleri Birliği Yayını. Ankara, 1993.

27. Öztürk Y.,Mualla, A. "Tütünün Tarihçesi". Ya Sigara Ya Sağlık, 1988; Kayseri : Bayrak.
28. Türkoglu A. Gıda maddeleri İstanbul; İstanbul Üniversitesi Yayını 1979; No. 2563.1979; 188–196.
29. Azkan N. Sigara ve Sağlık. Bursa, 2002: 3.
30. Barış İzzettin "Tütünün Dünya'da ve Türkiye'de Tarihçesi", Sigara ve Gençlik, 1997; Ankara : T.C Kültür Bakanlığı Yayını.
31. WHO Media Center Tobacco Fact Sheet, Erişim Tarihi: 02.06.2011; Erişim Adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html>
32. TÜBİTAK (2006). Vizyon 2023 Teknoloji Öngörüsü Projesi Sağlık ve İlaç Paneli Sağlık Hizmetleri Alt Grubu; Rapor–1.
33. Kaufman N, Yach D Tobacco Control-Challenges and Prospects. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78(7):867.
34. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. World Health Organization. Part One 6. Cigarette consumption 2002:30-31
35. MNWR Annual Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Economic Costs-United States, 1995–1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 2002; 51: 300–3.

36. Youth Risk Behavior Surveillance-United States,1999; MMWR 2000;49(SS05):1-96.
37. CDC Global Tobacco Surveillance System Data Fact Sheets, 2011. Erişim Tarihi:07.06.2011ErişimAdresi: <http://apps.nccd.cdc.gov/gtssdata/Ancillary/DataReports.aspx?CAID=1>
38. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2010 (conferenceed, 2 vols). Washington, DC, US Department of Health and Human Services
39. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments, The MPOWER package. World Health Organization. France, 2009.
40. Edwards R. ABC of Smoking Cessation. The Problems of Tobacco Smoking. BMJ 2004; 328: 217-219.
41. World Health Organization: Tobacco epidemic in the Russian Federation Kils 750 people every single day. Fact sheet No. 157. Geneva, Switzerland,
42. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010: Ankara.
43. Sürmeli C.D. Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sigara Bırakma Polikliniğinde Değerlendirilen Olgular Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2008.
44. Okoli C, Torchalla I, et al. Sex differences in nicotine dependence among addictions clients accessing a smoking cessation programme in Vancouver Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing, 2012 ;19, 776–784
45. Gong YL, Koplan JP, Feng W et al. Cigarette smoking in China. Prevalence, characteristics, and attitudes in Minhang District. JAMA 1995; 274: 1232-4.

46. Ambrose JA, FCCC, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1731-1737.
47. Sezer R.E Dünyada ve Türkiye’de Sigara Tüketim Eğilimleri. Hipokrat Dergisi; 2002; 11: 56–63.
48. Arbak P, Erdem F, Karacan Ö, Özdemir Ö. Düzce Lisesi Öğrencilerinde Sigara Alışkanlığı. Solunum 2000; 17-21.
49. Bilir N, Aslan D. Dünyada, Türkiye’de ve Hacettepe’de Tütün Kontrolü. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 75-79
50. Bilir N, Türkiye'de Tütün Kontrolü Politikaları, DSÖ Avrupa, 2010: Copenhagen
51. Orak ve ark., 2004, Orak S Özen T, Orak ME Süleyman Demirel Üniversitesi Öğrencilerinin Sigara, Alkol Alışkanlıkları ve Sosyokültürel Özelliklerinin İncelenmesi. S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 2004; 11(3): 1–7.
52. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O Tütün Kontrolü. Toraks Dergisi 2006; 7(1): 51–64.
53. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans IARC, 2003. Vol 88, Lyon, France
54. Nazmi B. Tütün ve kanser ilişkisi, ülkemiz açısından önemi. Hacettepe Üniversitesi, Halk Sağlığı Enstitüsü. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36: 75-79.
55. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer; In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds): Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw Hill Companies; 1998: 1707-1719.

56. CancerEpidemiology. WorldHealthOrganization(WHO).November 2011
<http://www.who.int/topics/cancer/en/index.html>
57. Tokgözoğlu L, Bariş Kaya E. Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: from past to present. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:286-91.
58. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner arter hastalığı 1. *Gazi Tıp Dergisi*. 2006; 17(1): 1-33
59. Cluette-Brown, J., Mulligan, J., Doyle, K., Hagan, S., et al.: Oral nicotine induces an atherogenic lipoprotein profile. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182,(3), 409-413,
60. Diehl A, Silva RL, Laranjeira R. Female sexual dysfunction in patients with substance-related disorders. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):205-12
61. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi*; 2010; 11(Ek 1): 1-66,
62. Shin, V.Y., Cho, C.H.: Nicotine and gastric cancer. *Alcohol* 2005; 35, 259-264,
63. Liu, R.H., Mizuta, M., MatsukurA, S.: Long-term oral nicotine administration reduces insulin resistance in obese rats. *European Journal of Pharmacology* 2003; 458, (1-2), 227-234,
64. Haddow, J.E., Knight, G.J., Palomaki, G.E., Kloza, E.M., Wald, N.J.: Cigarette consumption and serum cotinine in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94, (7), 678-81,
65. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8:93-102.
66. Black DW, Zimmerman M, Coryell WH. Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11:129-136.
67. Pomerleau OF, Pomerleau CS. Research on stress and smoking: progress and problems. *Br J Addict* 1991; 86:599-603.

68. Tezel, Ayfer. "Sigara İçme ve Depresyon" Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 5.2 (2010).
69. Zimmermann RS, Warheit GJ, Ulbrich PM, et al: The relationship between alcohol use and attempts and success at smoking cessation. Addictive Behaviors 1990; 15:197-207,
70. Miller WR, Hedrick KE, Taylor CA: Addictive behaviours and life problems before and after behavioral treatment of problem drinkers. Addictive Behaviors 1983; 8:403-412,
71. Benowitz NL. Nicotine addiction. Prim Care 1999; 26:611-631.
72. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
73. WHO International Classification of Diseases (ICD 10) 2009.
74. Ney,T. Gale,A. Smoking and Human Behavior. New York: (1989) John Willey
75. Ögel K. Bağımlılığı Önleme Anne-Babalar-Öğretmenler İçin Kılavuz. İstanbul, IQ Kültür Sanat Yayıncılık, 2002.
76. Kutlu R, Çivi S (2006) Seydişehir Meslek Yüksek Okulu öğrencilerinde sigara kullanma durumu ve etkileyen faktörler. Bağımlılık Dergisi, 7: 71-79.
77. Yazıcı H, Ak İ. Çocukların sigara içen ve içmeyenleri algılama biçimleri. Bağımlılık Dergisi 2006;7:84-90.
78. Conrad KM, Flay BR, Hill D. Why children start smoking cigarettes: predictors of onset. Addic 1992;87:1711-24.

79. Elders MJ, Perry CL, Eriksen MP, Giovino GA. The report of the SurgeonGeneral: Preventing tobacco use among young people. *Am J Public Health* 1994; 84(4): 543-7.
80. Sancak R, Dünder C, Öztürk F. Kırsal alandaki lise ve ortaokul öğrencilerinde sigara içme durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40:385-393
81. Kiter G, Başer S, Akdağ B, Ekinçi A ve ark. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran olguların sigara içme özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56(1): 30-36L
82. Walsh PM, Carrillo P, Flores G, Masuet C, Morchon S, Ramon JM. Effects of partner smoking status and gender on long term abstinence rates of patients receiving smoking cessation treatment. *Addict Behav.* 2007;32: 128–136.
83. Diana Puente, Carmen Cabezas, Teresa Rodriguez-Blanco, et al. The role of gender in a smoking cessation intervention: a cluster randomized clinical trial *BMC Public Health* 2011, 11:369
84. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2010 (conferenceed, 2 vols). Washington, DC, US Department of Health and Human Services
85. Turhan E. Denizli Merkez İlçe Liselerinde 5727 Sayılı Yasanın ve Eğitimin, Öğretmenlerde Sigara İçmeyi Bırakma Üzerine Etkileri. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Denizli, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
86. Osman ÖRSEL, Sibel ÖRSEL, Sibel ALPAR, ve ark. Sigara Bırakmada Nikotin Bağımlılık Düzeylerinin Tedavi Sonuçlarına Etkisi *Solunum Hastalıkları* 2005; 16: 112-118
87. Bohadana A., Nilsson F., Rasmussen T., et al.(2003) Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behavior. *Nicotine and Tobacco Research* 5, 111–116.
88. McKee S.A., O'Malley S.S., Salovey P.et al. (2005) Perceived risks and benefits of smoking cessation: gender-specific predictors of motivation and treatment outcome. *Addictive Behaviors* 30, 423–435.

89. Fagerstrom KO, Kunze M, Schoberberger R, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: Comparisons among countries and categories of smokers. *Tobacco Control* 1996;5:1-3.
90. Pekşen, Y. Sigara İçmenin Nedenleri, Epidemiyolojisi, Pasif İçicilik” Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, 1995; 1-28 İstanbul: Logos.
91. Danacı A.E, Yorgancıoğlu A, Çelik P, Topçu F, Şen F.S. Manisa İli Lise Öğretmenlerinin Sigara İçmeye Karşı Tutumları. *Toraks Dergisi*, 2000; 1(3) : 10- 16.
92. Bauman KE, Foshee VA, Linzer MA ve ark. Effect of parental smoking. *Addict Behav*, 1990; 15:413-422.
93. Hops H, Tildesley E, Lichenstein Ary D, Sherman L: Parent- Adolescent problem solving interactions and drug use. *Am J. Drug Alcohol Abuse*.1990; 16:239-58.
94. Azevedo A, Machado AP, Barros H. Tobacco smoking among Portuguese high-school students. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77(6);509-14.
95. Sancak R, Dünder C, Öztürk F. Kırsal alandaki lise ve ortaokul öğrencilerinde sigara içme durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40:385-393
96. Ögel K, Erol B. Çocuklarda Sigara, Alkol ve Madde Bağımlılığı “Çocuğum Madde Bağımlısı Olmasın”. Ankara, Morpa Kültür Yayınları, 2005.7
97. Herken H. Gençlerin Sigara Kullanma Davranışına Anne-Baba Tutumunun, Sosyokültürel Değişkenlerin ve Sosyal Öğrenmenin Etkileri. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Konya, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1997.
98. Kulaksızoğlu A. Ergenlik Psikolojisi, Remzi Kitabevi, İstanbul, 2001

99. Jackson C. Initial and experimental stages of tobacco and alcohol use during late childhood:relation to peer, parent, and personal risk factors. *Addictive Behaviors* 1997;22(5): 685-97.
100. Özlü T. Sigara hakkında bilmek istedikleriniz. Beyaz Yayınları, İstanbul, 2002
101. Bahar HH. Sigara Alışkanlığının Oluşmasında Üniversite Öğrencileri Üzerinde Etkili Olan Sosyo-Ekonomik Faktörler. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2001. 96.
102. Odabaşı, G. N. (1992) Sigara Alışkanlığının Türk Toplumunda Dağılımı ve Özellikleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,(Yayınlanmamış Doktora Tezi), İstanbul
103. Mare, A .S. (1993) Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı Tanı ve Tedavi. (Çev;Doç. Dr. Sezan Koşay, Dr. Kutlu Kamberoğlu),İzmir.
104. Morissette SB, Brown TA, Kamholz BW, et al Differences Between Smokers and Nonsmokers with Anxiety Disorders. *Anxiety Disorder*, 20: 597–613. and nonalcoholic parents. *J Youth Adolesc* 2006; 24:177-185.
105. Lujic C, Reuter M, Netter P Psychobiological Theories of Smoking and Smoking Motivation. *European Psychologist*, 2005; 10: 1-24.
106. Azak A. Sağlık Memurluğu Öğrencilerinin Sigara Kullanımını Etkileyen Faktörler. *Toraks Dergisi*, 2006; 7: 120–124
107. Hughes RJ, Fiester S, Goldstein M, Resnick M, Nicholas R, Ziedonis D: Practical guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am.J Psychiatry*153:10, Supp,s1-30
108. McNeill AD, West RJ, Jarvis MJ et al Cigarette Withdrawal Symptoms in Adolescent Smokers. *Psychopharmacology* 1986; 90: 533–536

109. Hiffman S, Paty JA, Gnys M, et al First Lapse to Smoking; Within Subjects Analysis of Real- Time Reports. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 366–379.,
110. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nico- tine chemistry, metabolism, kinetics and bio- markers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192): 29-60.
111. Breese CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, et al. Effects of smok- ing history on (3H) nicotine binding in human postmortem brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282(1):7-13.
112. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and bene- fits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001;24(4):277-322.
113. Lerman C, Jepson C, Wileyto EP, Patterson F, Schnoll R, Mroziewicz M, et al. Genetic vari- ation in nicotine metabolism predicts the effi- cacy of extended-duration transdermal nicotine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):553-7.
114. 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.
115. Biala, G., Weglinska, B.: Calcium channel antagonists attenuate cross- sensitization to the locomotor effects of nicotine and ethanol in mice. *Pol J Pharmacol* 2004; 56, 391-397,
116. Newman, M.B., Arendash,G.W., Shytle, R.D., et al.: Nicotine’s oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci* 2002; 71, 2807-2820,
117. Unwin, N.: Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Molecular Biol* 2005; 346, (4), 967-989,
118. Gotti, C., Clementi, F.: Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology.*Prog Neurobiol* 2004; 74, (6), 363-396,

119. Klink, R., Exaerde, A.K., Zoli, M., Changeux, J.P. : Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *The Journal Neuroscience* 2001; 21, (5), 1452-1463,
120. F. Joseph McClernon, Scott H. Kollins Avery M., Lutz David P et al. Effects of smoking abstinence on adult smokers with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of a preliminary study *Psychopharmacology* 2008; 197:95–105 DOI 10.1007/s00213-007-1009-3
121. Bugajski, J., Gadek-Michalska, A., Bugajski, A.J.: Involvement of prostaglandins in the nicotine-induced pituitary-adrenocortical response during social stress. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53, (4), 847-857,
122. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999; 1:S51–S57
123. Fisher RA. Cancer and smoking [letter]. *Nature* 1958; 182: 596
124. True WR, Heath AC, Scherrer JF, et al. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997; 92:1277–1287
125. Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP. Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. *Clin Genet* 1995; 47:236–244
126. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
127. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 395-8.
128. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking [letter]. *Nature* 1998; 393:750

129. Tyndale RF, Sellers EM. Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(4 pt 2):548–552
130. Lovlie R, Daly AK, Molven A, et al. Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene. *FEBS Lett* 1996; 392:30–34
131. Turgeon J, Labbe L, Lefez C, et al. Debrisoquine metabolic ratio distribution differs between smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:150
132. Cholerton S, Boustead C, Taber H, et al. CYP2D6 genotypes in cigarette smokers and non-tobacco users. *Pharmacogenetics* 1996; 6:261–263
133. Saarikoski ST, Sata F, Husgafvel-Pursiainen K, et al. CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype as a potential modifier of smoking behaviour. *Pharmacogenetics* 2000; 10:5–10
134. Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses* 1994; 42:257–260
135. Wu X, Hudmon KS, Detry MA, et al. D2 dopamine receptor gene polymorphisms among African-Americans and Mexican-Americans: a lung cancer case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1021–1026
136. Singleton AB, Thomson JH, Morris CM, et al. Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics* 1998; 8:125–128
137. Shields PG, Lerman C, Audrain J, et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African- Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:453–458

138. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999; 18:14–20
139. McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000; 10:483–491
140. Lerman C, Shields PG, Main D, et al. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics* 1997; 7:521–524
141. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 270-273.
142. Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive –compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 385-388.
143. Choi DS, Ward SJ, Messaddeq N, Launay J, Maroteaux L. 5 -HT2B receptor-mediated serotonin morphogenetic functions in mouse cranial neural crest and myocardial cells. *Development* 1997; 124: 1745-1755.
144. Tot F, Erdal ME, Yazıcı K, Yazıcı AE, Metin O. T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 249-254.
145. Chu S. L., Xiao D., Wang C. and Jing H. 2009 Association between 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region and smoking behavior in Chinese males. *Chin. Med. J.* 122, 1365–1368
146. Collier D. A., Stöber G., Li T., Heils A., Catalano M., Di Bella D. et al. 1996 A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol. Psychiatry* 1, 453–460.

147. Gelernter J., Kranzler H. and Cubells J. F. 1997 Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African and European American and Japanese populations and in alcohol dependent subjects. *Hum. Genet.* 101, 243–246.
148. Ribeiro E. B., Bettiker R. L., Bogdanov M. and Wurtman R. J. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res.* 1993; **621**, 311–318.
149. Hitsman B., Spring B., Pingitore R., Munafò M. R. and Hedeker D. Effect of tryptophan depletion on the attentional salience of smoking cues. *Psychopharmacology* 2007; 192, 317–324
150. Johnson B. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem. Pharmacol* 2008; 75, 34–56.
151. Heils A., Mossner R., and Lesch K. P. The human serotonin transporter gene polymorphism Basic research and clinical implications. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 1997; 104, 1005–1014
152. Carlson J. M., Gilbert D. G., Riise H., Rabinovich N. E., Sugai C. and Froeliger B. Serotonin transporter genotype and depressive symptoms moderate effects of nicotine on spatial working memory. *Exp. Clin. Psychopharmacol* 2009; 17, 173–180.
153. Gilbert D. G., Zuo Y., Rabinovich N. E., Riise H., Needham R. And Huggenvik J. I. Neurotransmission-related genetic polymorphisms, negative affectivity traits, and gender predict tobacco abstinence symptoms across 44 days with and without nicotine patch. *J. Abnorm. Psychol* 2009; 118(2), 322–334.
154. David S. P., Johnstone E. C., Murphy M. F. G., Aveyard P., Guo B., Lerman C. and Munafò M. R. Genetic variation in the serotonin pathway and smoking cessation. *Drug Alcohol Depend* 2008; **98**, 77–85.

155. World Health Organization website. New York: ICD-10. Available from: [URL
http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online](http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online) 22.10.2013 tarihinde ulaşılmıştır.
156. Amerikan Psikiyatri Birliği:Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, 4 Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM –IV-TR), (çev. ed Köroğlu E.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007; 116-130.
157. Fagerström KO, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin In vestig Drugs* 2006;15(2):107-16.
158. Sigara Bırakma Süreci Bostan P. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2012;5(2)
159. Uzaslan E. Farmakolojik Tedavi III-İkincil seçenek ilaçlar ve yeni geliştirilen preparatlar. *Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları. İstanbul: Aves yayıncılık; 2010. p. 474-8.*
160. Amen DG, Goldberg P. Attention deficit hyperactivity disorder: a guie for primary care physicians. *Primary Psychiatry* 1998; 7: 76-80.
161. Thorley, G. Hyperkinetic syndrome of childhood, clinical characteristics.*British J. of Psychiatri*, 1944; 144: 16-34.
162. Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2000; 9: 469-79.
163. Spetie L, Arnold EL. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. İn: Lewis M, Ed. *Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook, 4 th Edition*, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 2007; 430-54.

164. Weis M, Weis G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, Levis M. Lippincott Williams& Wilkins, Third ed. Philadelphia 2002.
165. Clements SD. Minimal brain dysfunction in children; Terminology and Identification. Phase I of a Three-Phase Project. NINDB Monograph. Washington, D.C: U.S. Government Printing Office, 1966.
166. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: What the Science Says. 1st Ed. New York, The Guilford Pres; 2008.
167. Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. Bull Menninger Clin 1968; 32: 102-14.
168. Koroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basın Yayın 2007:820-837.
169. Doyle BB. Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 1st Ed. Washington, London, American Psychiatric Publishing; 2006: 1-313.
170. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8: 162-70.
171. . Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet 2005; 366:237-48.
172. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD An Overview. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 931: 1-16.
173. Fayyad J, Graff RDE, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry 2007; 190: 402-9.

174. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999; 174:105-111.
175. Khan SA, Faraone SV. The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Curr Psychiatry Rep* 2006; 8: 393-397.
176. Ercan ES. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İstanbul: Dönence Yayınevi, 2010.
177. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 728-38.
178. Martin N, Scourfield J, McGuffin P. Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 260-5
179. Albert-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry* 1986; 56: 413-23.
180. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al. A genome-wide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1183-96.
181. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 192-6.

182. Retz W, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamin D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm* 2003; 110: 561-72.
183. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I et al. Haplotype relative risk study of Catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high- enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 88: 497-502.
184. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793-800.
185. Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M et al. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet* 2002; 114: 150-53.
186. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000; 96: 258–261.
187. Castellanos, FX. Neuroimaging Studies of ADHD. In: Solanto MV, Tannock AFT, Castellanos FX, editors. *Stimulant Drugs and ADHD*. UK: Oxford University Press, 2001; 243–58.
188. Kirley A, Hawi Z, Phil M, Daly G, McCarron M, Mullins C et al. Dopaminergic system genes in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 607-19.
189. Sevinc E, Erdal ME, Sengul C, Cakaloz B, Ergundu TG, Herken H. Association of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Dopamine Transporter Gene,

Dopamine D3 Receptor, and Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphisms. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010; 20: 196-203.

190. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH. Age related changes in the association between serotonin function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997; 41:682-689.
191. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:300-304.
192. O'Neill MF, Heron-Maxwell CL, Shaw G. 5-HT₂ receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine and Mk-801 but not D1 agonist C-APB. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 63:237-243.
193. Kelland MD, Chiodo LA. Serotonergic modulation of midbrain dopamine systems. In *The Modulation of Dopaminergic Neurotransmission by Other Neurotransmitters* (Ed CR Ashby Jr.):87-112. Florida, CRC Press, 1996.
194. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A potential susceptibility locus at the 5-HT_{1B} receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatr* 2002; 7:718-725.
195. Reuter M, Kirsch P, Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *J Neural Transm* 2006; 113:929-938.

196. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6:235-238.
197. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:176-181.
198. Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D et al. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003; 13:107-110.
199. Wilson MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 51-7
200. Akgün GM, Tufan E, Yurteri N, Erdogan A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011; 3:15-48.
201. Feng Y, et al. The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10(11):998–1005. 973.
202. Reif A, Jacob CP, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, et al. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:41-50.
203. Ceylan M, Sener S, Cavunt A, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:1491-1494.

204. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2,5q33.3, 11q22 and 17p11. *Am J Hum Genet* 2004; 75:998-1014.
205. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, et al. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003;72 (5): 1268-79
206. Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attentiondeficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1251-1260.
207. Romanos M, Freitag C, Jacob C, Craig DW, Dempfle A, Nguyen TT, et al. Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: Novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry* 2008;13:522–530.
208. Lasky-Su J, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(8):1345–1354.
209. Murphy KR, Gordon M, Barkley, R. To what extent are ADHD symptoms common? A reanalysis of standardization data from a DSM IV checklist. *ADHD Report* 2000; 8: 1-5.
210. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: An 8-year prospective follow-up study. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1990; 29: 546-557.

211. Ratey JJ, Greenberg MS, Bemporad JR, Lindem LJ. Unrecognized attention- deficit hyperactivity disorder in adults presenting for outpatient psychotherapy, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1992; 2: 267-275.
212. Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 244 – 251.
213. Mannuzza S, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 493-498.
214. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Wilens T, Chu MP. Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *Am J Addict* 1997d; 6: 318-329.
215. Weiss G, Hechtman LT. *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed. New York: Guilford Press, 1993.
216. Biederman, J., Monuteaux, M. C., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T. E., Silva, J. M, Young adult outcome of ADHD: A controlled ten year follow-up study. *Psychological Medicine*, 2006; 36, 167-179.
217. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR. (2005). Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biologic Psychiatry*. Jun 1;57(11):1467-73.
218. Horing M. Addressing Comorbidity in Adults with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 69-75

219. Barkley RA. Long Term Course Adult Outcome and Comorbid Disorders. In: 110, Diagnosis and Treatment of ADHD NIH Consensus Development Conference Statement Maryland. USA, Nov 16–18: 1998; 1–37.
220. Kaminer Y. Clinical implications of the relationship between attention-deficit hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorders. *Am J Addict* 1992;1(4):257-264.
221. Wilens TE, Prince JB, Biederman J, Spencer TJ, Frances RJ. Attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid substance use disorders in adults. *Psychiatr Serv* 1995;46(8):761-3, 765.
222. Biederman J, Willens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, FaraoneSV. Psychoactive substance use disorders in adults with ADHD: effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995; 152(11):1652-8.
223. Steinhausen HC, Drechsler R, Földenyl M ve ark. (2003) Clinical course of attention-deficit/ hyperactivity disorder from childhood toward early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1085-1092.
224. August GJ, Winters KC, Realmuto GM, Fahnhorst T, Botzet A, Lee S. Prospective study of adolescent drug use among community samples of ADHD and non-ADHD participants *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Jul;45(7):824-32.
225. Molina BS, Pelham WE Jr. Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol*. 2003 Aug;112(3):497-507
226. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Jun;27(2):283-301.

227. Upadhyaya HP, Carpenter MJ. Is attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity associated with tobacco use? *Am J Addict.* 2008 May-Jun;17(3):195-8.
228. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BSG, Martins C, Ruaro P, Pechansky F. Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction.* 2007;102:1122–1130. *Medicine.* 2006;36:167–179
229. Thompson LL, Riggs PD, Mikulich SK, Crowley TJ. Contribution of ADHD symptoms to substance problems and delinquency in conduct-disordered adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology.* 1996;24:325–347
230. Whitmore EA, Mikulich SK, Thompson LL, Riggs PD, Aarons GA, Crowley TJ. Influences on adolescent substance dependence: Conduct disorder, depression, attention deficit hyperactivity disorder, and gender. *Drug and Alcohol Dependence.* 1997;4:87–97
231. Pulkkinen L, Pitkänen T. A prospective study of the precursors to problem drinking in young adulthood. *J Stud Alcohol.* 1994 Sep;55(5):578-87.
232. Loeber R, Stouthamer-Loeber M, White HR. Developmental aspects of delinquency and internalizing problems and their association with persistent juvenile substance use between ages 7 and 18. *J Clin Child Psychol.* 1999 Sep;28(3):322-32.
233. Burke JD, Loeber R, Lahey BB. Which aspects of ADHD are associated with tobacco use in early adolescence? *J Chld Psychol Psychiatr.* 2001;42:493–502
234. Flory K, Milich R, Lynam DR, Leukefeld C, Clayton R. Relation between childhood disruptive behavior disorders and substance use and dependence symptoms in young adulthood: individuals with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder are uniquely at risk. *Psychol Addict Behav.* 2003 Jun;17(2):151-8.

235. Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct;64(10):1145-52.
236. Abrantes AM, Strong DR, Ramsey SE, Lewisohn PM, Brown RA. Substance use disorder characteristics and externalizing problems among inpatient adolescent smokers. *J Psychact Drugs*. 2005;37:391–399.
237. Iacono WG, Malone SM, McGue M. Behavioral disinhibition and the development of early-onset addiction: Common and specific influences. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2008;4:325–348
238. Young SE, Friedman NP, Miyake A, Willcutt EG, Corley RP, Haberstick BC, Hewitt JK. Behavioral disinhibition: Liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*. 2009;118:117–130
239. Clark DB, Moss HB, Kirisci L, Mezzich AC, Miles R, Ott P. Psychopathology in preadolescent sons of fathers with substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36:495–502
240. Schuckit MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53:202–210
241. Chronis AM, Lahey BB, Pelham WE ve ark. (2003) Psychopathology and substance abuse in parents of young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(12):1424-1432.
242. Lahey BB, Piacentini JC, McBurnett K, Stone P. Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1988;27:163–170

243. Molina BSG, Pelham WE, Lang AR. Alcohol expectancies and drinking characteristics in parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1997;21:557–566).
244. Everet CA. *Family Therapy for ADHD: Treating Children, Adolescents, and Adult*. New York: Guilford Press; 1999
245. Pelham WE, Lang AR. Can your children drive you to drink alcohol research and health? *Alcohol Res Health* 1999;23(4): 292-8.
246. Cantwell DP: Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27(3):414-7.
247. Morrison JR, Stewart MA: A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* 1971; 3(3):189- 95
248. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1313-23. Epub 2005 Jan 21.
249. Cornish KM, Manly T, Savage R, Swanson J, Morisano D, Butler N, Grant C, Cross G, Bentley L, Hollis CP Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Mol Psychiatry*. 2005 Jul;10(7):686-98.
250. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000 Jan;24(1):21-5.
251. Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, Craig I, O'Gara C, Bubb VJ, Greenwood T, Kelsoe J, Asherson P, Murray RM, Castelo A, Quinn JP, Vallada H, Breen G. A dopamine transporter gene functional variant

- associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 21;103(12):4552-7. Epub 2006 Mar 14.
252. Stapleton JA, Sutherland G, O'Gara C. Association between dopamine transporter genotypes and smoking cessation: a meta-analysis. *Addict Biol*. 2007 Jun;12(2):221-6.
253. Groman SM, James AS, Jentsch JD. Poor response inhibition: at the nexus between substance abuse and attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 May;33(5):690-8. Epub 2008 Aug 22.
254. Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2003 Dec 15;54(12):1465-8.
255. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, Castellanos FX, Haxby JV, Noll DC, Cohen JD, Forman SD, Dahl RE, Rapoport JL. A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a Go-No-Go task. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1997; 9(6), 835– 847.
256. Aron AR, Poldrack RA. The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1285-92. Epub 2004 Dec 23.
257. Monterosso JR, Aron AR, Cordova X, Xu J, London ED. Deficits in response inhibition associated with chronic methamphetamine abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Aug 1;79(2):273-7. Epub 2005 Mar 31.
258. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci*. 2004 Jun 30;24(26):6028-36.

259. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S91-117.
260. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Oct;146(4):373-90.
261. Frodl T. Comorbidity of ADHD and substance use disorder (SUD): A neuroimaging perspective. *Journal of Attention Disorders*. 2010;14:109–120
262. Cantwell DP. Attention deficit disorder a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 978–987.
263. McCracken JT. Attention Deficit Disorder. Sadock BJ, Sadock VA, ed. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, eighth edition. Philadelphia, Lipincott: Williams&Wilkins, 2005; 2: 3183-3204.
264. Volkow ND, Swanson JM. Does Childhood Treatment Of ADHD With Stimulant Medication Affect Substance Abuse İn Adulthood? *Am J Psychiatry* 2008;165:553-5.
265. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics* 2003;111;179-85.
266. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 885-90.
267. B Öncü, Ş Ölmez, V entürk. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu'nda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatı Derg* 2005; 16: 252-59.

268. Fagerstrom KO, Shneider NG. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978; 3(3-4): 235-241.
269. Heatherton TF, Kozlowski, Frecker RC. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. 1991; *Br J Addict* 86(9): 1119-1127.
270. Uysal, M. A., et al. "Fagerstrom nikotin bağımlılık testinin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve faktör analizi." *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52.2 115-121.
271. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D. Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *J. Neurochem.*1996; 66: 2621-2624
272. Evans J, Battersby S, Ogilvie AD, Smith CAD, Harmar AJ, Nutt DJ. Association of Short Alleles of a VNTR of the Serotonin Transporter Gene With Anxiety Symptoms In Patients Presenting After Deliberate Self Harm. *Neuropharm.* 1997; 36: 439-44
273. Kaufman N, Yach D. Tobacco control-challenges and prospects. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 867.
274. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
275. Çan G., Özyardımcı N. Sigara Epidemiyolojisi. *Sigara ve Sağlık, Bursa*; 2002: 49-58.
276. Taşçı E, Atan Ş, Durmaz N ve ark. (2005) Kız meslek lisesi öğrencilerinin madde kullanma durumları. *Bağımlılık Dergisi*, 6: 122-128.
277. Marshall L, Schooley M, Ryan H, Cox P, Easton A, Heaton C, et al. Youth tobacco surveillance - United States, 2001-2002. *MMWR Surveill Summ* 2006; 55(3): 1-56.

278. Lanier C.A., Nicholson T., Duncan D.; “Drug use and mental well being among a sample of undergraduate and graduate college students”, J Drug Educ 2001; 31(3):239-248.
279. Çan G, Çakırbay H, Topbaş M, Karkucak M,Çapkın E. Doğu Karadeniz Bölgesinde sigara içme prevalansı Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55(2): 141-147
280. Günay S. Melikşah E., Çifçi S Değer V. Mardin Kent Merkezinde 15 Yaş Üstü Kadınlarda Sigara İçme Sıklığı Kor Hek. 2008; 7(2):141-146
281. Aslan D, Bilir N, Özcebe H, Ergüder T. Smoking Status of the Health Professionals and Influencing Factors, Ministry of Health, CDC, WHO, HASUDER. Ankara; 2008.
282. Kosku N, Kokuş M, Çıkrıkçıoğlu U, Tümer ZÖ. Toraks Derneği üyelerinin sigara konusunda bilgi, tutum ve davranışları. Toraks Dergisi 2003; 4: 223-30.
283. Vanphanom S, Morrow M, Phengsavanh A, Hansana V, Phommachanh S, Tomson T. Smoking among Lao medical doctors: challenges and opportunities for tobacco control. Tobacco Control Mar 2011;20(2):144-50.
284. Erbaycu AE, Aksel N, Çakan A, Özsöz A. İzmir ilinde sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları. Toraks Dergisi 2004; 5: 6-12.
285. Ceylan E, Yanık M, Gencer M. Harran Üniversitesinde kayıt yaptıran öğrencilerin sigaraya karşı tutumlarını etkileyen faktörler. Toraks Dergisi 2005; 6: 144-150.
286. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. Geneva, Switzerland. 2008: the MPOWER package.
287. Centers for Disease Control and Prevention. Reducing tobacco use. A report of the surgeon general. MMWR Recomm Rep 2000;49 (RR- 16):1-27.

288. Diana Puente, Carmen Cabezas, Teresa Rodriguez-Blanco, et al. The role of gender in a smoking cessation intervention: a cluster randomized clinical trial BMC Public Health 2011, 11:369
289. Ögüş C, Özdemir T, Kara A ve ark. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem I ve VI öğrencilerinin sigara içme alışkanlıkları. Akciğer Arşivi 2004; 5: 131-142.
290. Peşken Y, Canbaz S, Sünter AT, Tunçel EK. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Öğrencilerinde Sigara İçme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. Bağımlılık Dergisi, 2005; 6: 111-116.
291. M.Uğur : Medical Psikoloji 1. Baskı, İstanbul****, 1994: 569-580.
292. Açikel CH, Kılıç S, Uçar M, Yaren H, Türker T. Astsubay Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Sigara İçme Durumu ve Etki Eden Faktörler. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2004; 3(8): 178-185.
293. CDC. Health Objectivesw for the Nation Cigarette Smoking Among Adults, United States. 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43: 925-930.
294. Hatziandreu EJ, Pierce JP, LefkopoulounM et al. Quenting smoking in the United States in 1986. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 1402-6.
295. Fiore MC, Novontny TE, Pierce JP et al. Trens in cigarette smoking in the United States. The changing influence of gender and race. JAMA 1989; 261: 49-55.
296. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. Prog Clin Biol Res 1990;339:11-25.
297. Akvardar Y, Demiral Y, Ergor G, Ergor A, Bilici M, Akil OO. Substance use in a sample of Turkish medical students. Drug Alcohol Depend 2003; 72(2): 117-21.
298. Bugdaycı R, Sasmaz T, Aytaç N, Çamdeviren H. Mersin, Adana ve Hatay illerinde Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğrencilerinde alkol içme prevalansı ve etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2003; 23: 208-212.

299. Özen S, Arı M, Gören S, Palancı Y, Sır A. Tıp Fakültesi birinci ve altıncı sınıf öğrencilerinde sigara ve alkol kullanım sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2005; 6(2): 92-98.
300. Kapusta ND, Ramskogler K, Hertling I, Schmid R, Dvorak A, Walter H, Lesch OM. Epidemiology of substance use in a representative sample of 18-year-old males. *Alcohol Alcohol* 2006; 41(2): 188-92.
301. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Probabilities of alcohol high-risk drinking, abuse or dependence estimated on grounds of tobacco smoking and nicotine dependence. *Addiction*, 2003; 98(6): 805-14.
302. Perkonigg A, Pfister H, Höfler M, Fröhlich C, Zimmermann P, Lieb R, Wittchen HU. Substance Use and Substance Use Disorders in a Community Sample of Adolescents and Young Adults: Incidence, Age Effects and Patterns of Use. *European Addiction Research* 2006; 12: 187-196.
303. DENİZ M., Tinnitus Hastalarında Serotonin Trasporter Gen Polimorfizminin Tinnitus Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.2008
304. Maria Angelica Ehara Watanabe et al. Genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR: involvement in smoking behaviour *Journal of Genetics*, Vol. 90, No. 1, April 2011
305. Cadoret R. J., Langbehn D., Caspers K., Troughton E. P., Yucuis R., Sandhu H. K. et al. 2003 Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr. Psychiatry* 44,88–101.

306. Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, Sirota LA
Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette
smoking behavior. *Mol Psychiatry*. 2000 Mar;5(2):181-8.
307. Trummer O., Köppel H., Wascher T. C., Grünbacher G., Gutjahr M., Stanger O. et
al. 2006 The serotonin transporter gene polymorphism is not associated with smoking
behavior. *Pharmacogenomics* 6, 397–400.
308. Munafo, M.R., Clark, T., Johnstone, E.C., Walton, R.T., 2004. The genetic basis for
smoking behavior: A systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob. Res.* 6,583–
597
309. Vink, J.M., Smit, A.B., de Geus, E.J., Sullivan, P., Willemsen, G., Hottenga, J.J.,
Smit, J.H., Hoogendijk, W.J., Zitman, F.G., Peltonen, L., Kaprio, J., Pedersen,
Boomsma, D.I., 2009. Genome-wide association study of smoking initiation and
current smoking. *Am. J. Hum. Genet.* 84,367–379.
310. McClernon FJ, Kollins SH, Lutz AM. Effects of smoking abstinence on adult
smokers with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of a
preliminary study. *Psychopharmacology* 2008;197:95–105.
311. Swantje M, Ludger T, Bernd F, Daniel Fi et al. Severity of Childhood Attention-
Deficit Hyperactivity Disorder—A Risk Factor for Personality Disorders in Adult Life?
Journal of Personality Disorders: 2011; Vol. 25, No. 1, pp. 101-114.
312. Şahin Ö. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üniversite Öğrencilerinde Dikkat
Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Yaygınlığı, Eşanı ve Riskli Sağlık
Davranışlarının Değerlendirilmesi Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Edirne, Trakya
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2009.

313. Fuemmeler BF, Kollins SH, McClernon F. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms Predict Nicotine Dependence and Progression to Regular Smoking from Adolescence to Young Adulthood. *Journal of Pediatric Psychology* 2007;32(10):1203–13.
314. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res.* 2006; 175: 201-11.
315. Wilens TE, Decker MW. Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on cognition. *Biochem Pharmacol* 2007; 74(8):1212-1223.
316. Wolfgang Retz, Petra Retz, Tillmann Supprian, Johannes Thome, Michael Rösler Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology *Behavioral Sciences & the Law* 2004; Volume 22, Issue 3 Pages 289–425
317. Beitchman, J. H., Davidge, K. M., Kennedy, J. L., Atkinson, L., Lee, V., Shapiro, S., & Douglas, L. (2003). The serotonin transporter gene in aggressive children with and without ADHD and nonaggressive matched controls. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1008(1), 248-251.
318. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, Faraone SV (2007) Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet B* 144B:14–19
319. Xu X, Duman EA, Anney R, Brookes K, Franke B, Zhou K et al. No association between two polymorphisms of the serotonin transporter gene and combined type attention deficit hyperactivity disorder. 2008; *Am J Med Genet B* 147B:1306-1309

320. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder.2001; Am J Med Genet B 105B:91–95
321. Seeger G, Schloss P, Schmidt M. Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. Mol Psychiatry 2001; 6:235–238
322. Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deWcit hyperactivity disorder.Psychiatr Genet 13:107–110

EK 1. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği.

ÇOCUKKEN	Hayır ya da çok hafif	Hafif	Orta derecede	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere dalarım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankar davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alingandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarım pişman olurdu.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA;					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyelime ulaşamadım.					

Ek-2 Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi:

Adı-Soyadı:

Yaşı:

Soru 1: İlk sigaranızı sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?

A- Uyandıktan sonraki ilk 5 dakika içinde

B- 6- 30 dakika içinde

C- 31- 60 dakika

D- 1 saatten fazla

Soru 2: Sigara içmenin yasak olduğu örneğin; otobüs, hastane, sinema gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?

A- Evet

B- Hayır

Soru 3: İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçemeyeceğiniz sigara hangisidir?

A-Sabah içtiğim ilk sigara

B- Diğer herhangi biri

Soru 4: Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?

A- 10 adet veya daha az

B- 11- 20

C- 21- 30

D- 31 veya daha fazlası

Soru 5: Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer

misiniz?

A- Evet

B- Hayır

Soru 6: Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz ?

A-Evet

B- Hayır

Ek -3. Sosyodemografik Veri Anketi (Sigara içmeyen grup)

<p>Adı Soyadı:</p> <p>1.Yaşınız:</p> <p>2.Cinsiyetiniz: a)Erkek b)Bayan</p> <p>3.Medeni Durumunuz: a) Bekar b) Evli c) Boşanmış d)Eşi vefat etmiş</p> <p>4.Eğitim düzeyiniz: a)İlköğretim b)Lise c)Yüksek okul veya üniversite d)Yüksek lisans doktora</p> <p>5.Mesleğiniz (yazınız):</p> <p>7.Ailenizde sigara kullanımı var mı? a) Anne b) Baba c) Kardeşler d) Eş e)Diğer:</p> <p>8.Ailenizde Alkol kullanımı var mı? a) Anne b) Baba c) Kardeşler d) Eş e)Diğer:</p>	<p>10. Şimdiye kadar (bir tane bile olsa) sigara, puro, pipo içtiniz mi? (Tütün kullandınız mı?) a)Evet b)Hayır</p> <p>11.Sigara içmeyi deneme nedeniniz: a) Merak b) Özenti c) Stres- üzüntü d) Çevre baskısı e) Kendini ispatlama F) Yasağa tepki g) Diğer:</p> <p>10.Bazen sigara içtiğiniz olur mu? a)Hiç içmem b)Nadiren c)Ayda 2-3 adet d)Haftada 2-3 adet e)Her gün (miktar belirtiniz):</p> <p>11.Alkol kullanımınız var mı? a)Hiç kullanmam b)Nadiren c)Ayda 2-3 kez d)Haftada 2-3 kez e)Her gün</p>
--	---

