

TÜTÜN VE SOLUNUM FİZYOLOJİSİ, NİKOTİN BAĞIMLILIK MEKANİZMALARI

3. BÖLÜM

Egemen KAYA¹

Giriş

Tütün kullanımı ülkemizde ve tüm dünyada çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İçerdiği kimyasallar, metal iyonları ve toksik ajanlar nedeniyle, hem kullanan kişilere hem de çevrede dumanına maruz kalan kişilere zarar vermektedir.

Tütün, bağımlılık yapıcı etkilerini, içeriğinde yer alan nikotin ile göstermektedir. Tütün kullanan kişilerde, tütünün çiğnenmesi veya yakılarak dumanının çekilmesi ile nikotin beyne ulaşmakta, ödül sistemini uyarak bağımlılık oluşturmaktadır (1). Nikotinin bağımlılık yapıcı etkisi çok yüksektir ve tütün ürünlerinin tekrar tekrar kullanılmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, toplam 10 adetten daha az sigara içen gençlerde Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı IV (DSM-IV) kriterlerine göre nikotin bağımlılığı oluşmamakta, ancak 5 paketten daha fazla içmiş olanların %58'inde nikotin bağımlılığı olduğu görülmektedir (2).

Tütün ürünlerinin kullanımı, kanser, kalp ve damar hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için başlıca risk faktörüdür. Gelişmekte olan ülkelerde, bulaşıcı olmayan hastalıklar, ölümlerin üçte ikisini oluşturmaktadır. Bu hastalıklar için tütün ürünleri kullanımı temel etkenlerden biri-

dir. Her yıl tütün ürünleri kullanımı ve maruziyeti nedeniyle 8 milyondan fazla insan ölmektedir. Ölenlerin 7 milyonu tütün ürünü kullanıcısı iken, yaklaşık bir milyonu kendisi kullanmamasına rağmen, duman maruziyetine bağlı görülen hastalıklar sebebiyle ölmektedir. Tüm dünyadaki her 10 ölümden bir tanesi tütün ürünleri kullanımına bağlı görülmektedir. Ölüm hızı bu şekilde devam ederse 2025 yılına gelindiğinde, her yıl yaklaşık 10 milyon kişinin tütün ürünleri kullanımı ve maruziyetine bağlı öleceği tahmin edilmektedir (3-5). Tütün ürünlerini kullananlara baktığımız zaman, yaklaşık yarısının ölüm sebebinin tütün maruziyetine bağlı olduğunu görüyoruz. Çocukların yarısı halka açık alanlarda tütün dumanı ile kirlenmiş havayı solumakta, bir kısmı tütün dumanı maruziyetine bağlı olarak hastalanmakta ve hatta her yıl binlerce çocuk tütün maruziyeti nedeniyle ortaya çıkan hastalıklardan ölmektedir (6). Çocuklarda tütün dumanı maruziyetine bağlı olarak solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, ani bebek ölüm sendromu, davranışsal ve bilişsel problemler görülmektedir (7).

Tütün ürünlerinin her türlü kullanımı zararlıdır. En sık kullanım şekli sigaradır (8). Sigara tüm dünyada en önemli önlenebilir ölüm nedenidir. Sigara, dumanı nefesle çekilerek içilen bir maddedir. Neredeyse vücuttaki tüm organlara zarar

¹ Dr. Öğr. Üyesi Egemen KAYA, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. egemenky@gmail.com

aynı zamanda içeriğindeki nikotin ile akciğerler, kalp dokusu ve kan damarlarında ifade edilen nikotinik reseptörler üzerine etki ederek kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklara neden olmaktadır. Sigaranın içilmesiyle beraber içeriğindeki toksik maddeler akciğer dokusunda birikmeye başlar. Bu şekilde vücut için zararlı olan reaksiyonların başladığı bir kaskad tetiklenmiş olur: hem sigara içeriğindeki serbest radikaller açığa çıkar hem de eşleşmemiş elektronu bulunan nitrik oksit oluşturacak nitrik oksit sentaz, ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) gibi enzimlerin katalizlediği reaksiyonlar ile endojen serbest radikaller aktive olur ve oksidatif stres ile lipid peroksidasyonuna sebep olur; nötrofil, monosit, trombosit ve T hücrelerin aktive olarak sitokinlerin salımı ile inflamasyonun başlamasına, protrombotik faktörlerin salımına, vazokonstrüksiyona ve düz kas proliferasyonuna sebep olur (103). Silyalar hareketsiz hale gelir. Silyer aktivitenin azalması akciğer enfeksiyonu ya da atılamayan mukusun havayolunu tıkaması ile sonuçlanabilir. Sigara içmek solunum yolu epitelinde metaplaziye de sebep olur: yalancı çok katlı silyalı silindirik solunum yolu epitelinin yerini skuamöz epitel alır. Goblet hücrelerinin sayısı artar, hiperplazi ve metaplazi görülür (104,105).

Sigara içmek ayrıca influenza da dahil olmak üzere çeşitli solunum yolu virüs enfeksiyonlarında yüksek mortalite oranları ile önemli oranda ilişkilidir. Sigara ve diğer tütün ürünleri kullanımının, nikotinik reseptör içeren hücrelerde ACE2 protein ifadesinin düzenlenerek, COVID-19 enfeksiyonunu ve sonuçlarını etkileyen hücresel süreçlerde etkili olduğu düşünülmektedir. Sigara içmek, inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, pulmoner dokuda hücrelerin apoptozu ve T hücresi gibi dolaşımdaki immün hücrelerin etkilenmesi ile akciğer hasarına neden olmaktadır (106). ACE2 reseptörü en çok, alveollerin düzenli çalışmasını sağlayıcı tip 2 pnömositler tarafından üretilmektedir. Nikotine maruz kalan tip 2 pnömositler, ACE2 reseptörünü daha fazla ifade eder

ve bu da reseptörün COVID-19 spike proteinine daha fazla maruz kalmasına neden olur. RNA sentezleme ve DNA mikrodizilemeden elde edilen veriler, sigara içmenin akciğerde artmış ACE2 ifadesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (107). Sigara ve çeşitli tütün ürünleri yoluyla uzun süre nikotine maruz kalmak, akciğerlerde ve diğer organ sistemlerinde enfeksiyonun seyri sırasında viral duyarlılık ve hastalık şiddeti için hücresel bir mekanizmaya neden olabilir (97).

Yapılan çalışmalar, sigara içmenin solunum yollarında hava yolu çapında moleküler değişikliklere yol açtığını ve sigara içenlerde hava yolu epitel gen ifadesinin önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir (108). Sigara içen kişilerde hem COVID-19'un hem de diğer solunum yolu ile bulaşan hastalıkların elden ağıza bulaşıcılık riskinin arttığı bilinmektedir. Nargile gibi ortak olarak kullanılabilen malzemelerde, bu risk daha da artmaktadır. Tütün ürünü kullanan kişilerin akciğer kapasitelerinin ve fonksiyonlarının daha düşük olduğu düşünüldüğünde, enfeksiyonlarda daha fazla zarar görebilecekleri yadsınamaz bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2019;380(7):629-637. Doi: 10.1056/NEJMoa1808779
2. Ursprung WW, DiFranza JR. The loss of autonomy over smoking in relation to lifetime cigarette consumption. *Addict Behav.* 2010;35(1):14-18. Doi: 10.1016/j.addbeh.2009.08.001
3. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019: World Health Organization, 2019.
4. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885–1906. 10.1016/S0140-6736(17)30819-X
5. Talhout R, Schulz T, Florek E et al. Hazardous compounds in tobacco smoke *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(2):613-628. Doi: 10.3390/ijerph8020613.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General, 2014.
7. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A et al. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung

- Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1033. Doi: 10.3390/ijerph15051033
8. Acien A.N. Global Tobacco Use: Old and New Products. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr;15(Suppl 2):69-75. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201711-874MG.
 9. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2724-2432. Doi: 10.1002/ijc.27816.
 10. Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 May; 12(5): 299–308. Doi: 10.1038/nrendo.2016.32
 11. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Rockville, MD; U.S Department of Health and Human Services: 1990
 12. Robert West. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2017;32(8):1018–1036. Doi: 10.1080/08870446.2017.1325890
 13. Sinha DN, Abdulkader RS, Gupta PC. Smokeless tobacco-associated cancers: A systematic review and meta-analysis of Indian studies. *Int J Cancer*. 2016;138:1368-1379. Doi: 10.1002/ijc.29884.
 14. WHO Global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025, Second edition. Geneva: World Health Organization 2018
 15. World Health Organization (2020). Fact sheet about health benefits of smoking cessation. (1/8/2020 tarihinde <https://www.who.int/tobacco/quitting/benefits/en/> adresinden ulaşılmıştır.)
 16. Turkey Global Adult Tobacco Survey 2016
 17. Grzybowski A. The history of antitobacco actions in the last 500 years. Part. II. Medical actions. *Przegl Lek*. 2006;63(10):1131-1134.
 18. Paumgartten FJR, Carneiro MRG, de Oliveira ACAX.The impact of tobacco additives on cigarette smoke toxicity: a critical appraisal of tobacco industry studies. *Cad Saude Publica*. 2013;33Suppl 3(Suppl 3):e00132415. Doi: 10.1590/0102-311X00132415.
 19. Smith, C.J.; Livingston, S.D.; Doolittle, D.J. An international literature survey of —IARC Group I carcinogens reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol*. 1997;35(10-11):1107-1130. Doi: 10.1016/S0278-6915(97)00063-x.
 20. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA et al. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(4):371-383. Doi: 10.1016/S0278-6915(99)00156-8.
 21. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA et al. IARC Group 2B Carcinogens' reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(9):825-848. Doi: 10.1016/S0278-6915(00)00066-1.
 22. de Micheli A. The tobacco in the light of history and medicine. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85(4):318-322. Doi: 10.1016/j.acmx.2014.12.012.
 23. Escobar-Chávez JJ, Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM. Targeting nicotine addiction: The possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:211-224. Doi: 10.2147/DDDT.S10033.
 24. Siegmund B, Leitner E, Pfannhauser W. Determination of the nicotine content of various edible nightshades (Solanaceae) and their products and estimation of the associated dietary nicotine intake. *J Agric Food Chem*. 1999;47(8):3113–3120. Doi: 10.1021/jf990089w.
 25. Benowitz NL, Henningfield JE. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive. *Tob Control*. 2013;22(Suppl 1):14–17. Doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050860
 26. Anthony JC, Warner LA., Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994;2(3):244-268.
 27. Millar NS, Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):237-46. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.041.
 28. Flores LA,Rubio GP, Valencia RF. Distribution of polymorphic variants of CYP2A6 and their involvement in nicotine addiction. *EXCLI J*. 2017;16:174-196. Doi: 10.17179/excli2016-847
 29. Millar NS. Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 4):869-874. Doi: 10.1042/bst0310869.
 30. Changeux JP, Taly A. Nicotinic receptors, allosteric proteins and medicine. *Trends Mol Med*. 2008;14(3):93–102. Doi: 10.1016/j.molmed.2008.01.001.
 31. Cecchini M, Changeux J-P. The nicotinic acetylcholine receptor and its prokaryotic homologues: Structure, conformational transitions & allosteric modulation. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt B):137-149. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.006.
 32. Dani JA. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124: 3–19. Doi: 10.1016/bs.irn.2015.07.001
 33. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci*. 1997;20(2):92-98. Doi: 10.1016/S0166-2236(96)10073-4.
 34. Gotti C, Clementi F, Fornari A, Gaimarri A, Guiducci S, Manfredi I, et al. Structural and functional diversity of native brain neuronal nicotinic receptors. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(7):703-711. Doi: 10.1016/j.bcp.2009.05.024.
 35. Taly A, Corringer P-J, Guedin D, Lestage P, Changeux J-P. Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nat Rev Drug Discov Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(9):733-750. Doi: 10.1038/nrd2927.
 36. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(2):215-238. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.016.
 37. Picciotto MR, Corrigan W a. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci*. 2002; 22(9): 3338–3341. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03338.2002.
 38. Collazo PS, Pose LL, Pensado ER et al. Central nicotine induces browning through hypothalamic κ opioid receptor. *Nat Commun*. 2019;10:4037. Doi: 10.1038/s41467-019-12004-z

39. Markou A, Paterson NE. The nicotinic antagonist methyllycaconitine has differential effects on nicotine self-administration and nicotine withdrawal in the rat. *Nicotine Tob Res.* 2001;3(4):361-373. Doi: 10.1080/14622200110073380.
40. Dandekar MP, Nakhate KT, Kokare DM, Subhedar NK. Effect of nicotine on feeding and body weight in rats: Involvement of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide. *Behav Brain Res.* 2011;219(1):31-38. Doi: 10.1016/j.bbr.2010.12.007.
41. Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res.* 2006;124(3):261-8.
42. Yoshikawa H, Hellström-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism.* 2005;54:247-254. Doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.020.
43. De Biasi M, Dani JA. Reward, Addiction, Withdrawal to Nicotine. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34:105-130. Doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113734
44. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(5):177-184. Doi: 10.1016/0165-6147(92)90060-j.
45. Ikemoto S, Bonci A. Neurocircuitry of drug reward. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt B(0 0):329-41. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.031.
46. Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways: From Neurogenesis to Circuit Assembly. *Am J Pathol.* 2016; 186(3): 478-488. Doi: 10.1016/j.ajpath.2015.09.023
47. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):194-202. Doi: 10.1016/j.tins.2007.03.006.
48. Kawano H, Daikoku S. Functional topography of the rat hypothalamic dopamine neuron systems: Retrograde tracing and immunohistochemical study. *J Comp Neurol.* 1987;265(2):242-253. Doi:10.1002/cne.902650208
49. Pistillo F, Clementi F, Zoli M et al. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: Focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol.* 2015;124:1-27. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.10.002.
50. Garris PA, Kilpatrick M, Bunin MA et al. Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature* 1999;398(6722):67-9. Doi: 10.1038/18019.
51. Stutz, R.M., Rossi, R.R., Bowering, A.M., 1971. Competition between food and rewarding brain shock. *Physiol. Behav.* 1971;7(5):753-7. Doi: 10.1016/0031-9384(71)90144-2.
52. Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275(5306):1593-9. Doi: 10.1126/science.275.5306.1593.
53. Pariyadath V, Gowin JL, Stein EA. Resting state functional connectivity analysis for addiction medicine: From individual loci to complex networks. *Prog Brain Res.* 2016;224:155-73. Doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.015.
54. Wise R, Rompre P. Brain Dopamine And Reward. *Annu Rev Psychol.* 1989;40:191-225. Doi: 10.1146/annurev.ps.40.020189.001203.
55. Suarez SV, Amadon A, Giacomini E et al. Brain activation by short-term nicotine exposure in anesthetized wild-type and beta2-nicotinic receptors knockout mice: A BOLD fMRI study. *Psychopharmacology.* 2009;202(4):599-610. Doi: 10.1007/s00213-008-1338-x.
56. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron.* 2008;59(1):11-34. Doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.012.
57. Greenbaum L, Lerer B. Differential contribution of genetic variation in multiple brain nicotinic cholinergic receptors to nicotine dependence: recent progress and emerging open questions. *Mol Psychiatry.* 2009;14(10):912-945. Doi: 10.1038/mp.2009.59.
58. Livingstone PD, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the ascending dopamine pathways. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(7):744-755. Doi: 10.1016/j.bcp.2009.06.004.
59. Grady SR, Salminen O, Laverty DC et al. The subtypes of nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic terminals of mouse striatum. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1235-1246. Doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.032.
60. Séguéla P, Wadiche J, Dineley-Miller K et al. Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain alpha 7: a nicotinic cation channel highly permeable to calcium. *J Neurosci.* 1993;13(2):596-604. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-02-00596.1993.
61. Gotti C, Guiducci S, Tedesco V et al. Nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic pathway: primary role of ventral tegmental area alpha6beta2 receptors in mediating systemic nicotine effects on dopamine release, locomotion, and reinforcement. *J Neurosci.* 2010;30(15):5311-5325. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5095-09.2010.
62. Champiaux N, Gotti C, Cordero-Erasquin M et al. Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. *J Neurosci.* 2003;23(21):7820-9. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-21-07820.2003.
63. Parker SL, Fu Y, McAllen K et al. Up-regulation of brain nicotinic acetylcholine receptors in the rat during long-term self-administration of nicotine: disproportionate increase of the alpha6 subunit. *Mol Pharmacol.* 2004;65(3):611-22. Doi: 10.1124/mol.65.3.611.
64. Corrigan WA, Coen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res.* 1994;653(1-2):278-284. Doi: 10.1016/0006-8993(94)90401-4.
65. Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJK. Nicotine: From molecular mechanisms to behaviour. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(1):53-9. Doi: 10.1016/j.coph.2004.12.002.
66. Pons S, Fattore L, Cossu G et al. Crucial role of alpha4 and alpha6 nicotinic acetylcholine receptor subunits from ventral tegmental area in systemic nicotine self-administration. *J Neurosci.* 2008;28(47): 12318-12327. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3918-08.2008
67. Salminen O, Drapeau JA, McIntosh JM, Collins AC, Marks MJ, Grady SR. Pharmacology of alphaconotoxin MII-sensitive subtypes of nicotinic acetylcholine

- receptors isolated by breeding of null mutant mice. *Mol Pharmacol.* 2007;71(6):1563-71. Doi: 10.1124/mol.106.031492.
68. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse.* 1994;16(1):36-44. Doi: 10.1002/syn.890160105.
 69. Janhunen S, Ahtee L. Comparison of the effects of nicotine and epibatidine on the striatal extracellular dopamine. *Eur J Pharmacol.* 2004;494(2-3):167-77. Doi: 10.1016/j.ejphar.2004.05.015
 70. Rossi S, Singer S, Shearman E et al. The effects of cholinergic and dopaminergic antagonists on nicotine-induced cerebral neurotransmitter changes. *Neurochem Res.* 2005;30(4):541-558. Doi: 10.1007/s11064-005-2689-x.
 71. Zhang L, Meguid MM, Miyata G et al. Role of hypothalamic monoamines in nicotine-induced anorexia in menopausal rats. *Surgery.* 2001;130(2):133-142. Doi: 10.1067/msy.2001.115513.
 72. Klink R, de Kerchove d'Exaerde a, Zoli M et al. Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci.* 2001;21(5):1452-1463. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-05-01452.2001
 73. Zhao-Shea R, Liu L, Soll LG et al. Nicotine-mediated activation of dopaminergic neurons in distinct regions of the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(5):1021-1032. Doi: 10.1038/npp.2010.240.
 74. Lecca S, Melis M, Luchicchi A et al. Effects of drugs of abuse on putative rostromedial tegmental neurons, inhibitory afferents to midbrain dopamine cells. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(3):589-602. Doi: 10.1038/npp.2010.190.
 75. Wonnacott S, Kaiser S, Mogg A et al. Presynaptic nicotinic receptors modulating dopamine release in the rat striatum. *Eur J Pharmacol.* 2000;393(1-3):51-58. Doi: 10.1016/s0014-2999(00)00005-4.
 76. Poorthuis RB, Bloem B, Verhoog MB et al. Layer-specific interference with cholinergic signaling in the prefrontal cortex by smoking concentrations of nicotine. *J Neurosci.* 2013;33(11):4843-53. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5012-12.2013.
 77. Janhunen S, Ahtee L. Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: Implications for drug development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(3):287-314. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.09.008.
 78. Benwell MEM, Balfour DJK, Birrell CE. Desensitization of the nicotine-induced mesolimbic dopamine responses during constant infusion with nicotine. *Br J Pharmacol.* 1995;114(2):454-460. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13248.x.
 79. Kenny PJ, Markou A. Nicotine Self-Administration Acutely Activates Brain Reward Systems and Induces a Long-Lasting Increase in Reward Sensitivity. *Neuropsychopharmacology.* 2005;31(6):1203-1211. Doi: 10.1038/sj.npp.1300905.
 80. Caille S, Guillem K, Cadot M, Manzoni O, Georges F. Voluntary nicotine consumption triggers in vivo potentiation of cortical excitatory drives to midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci.* 2009;29(33):10410-5. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2950-09.2009.
 81. Cadoni C, Di Chiara G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol.* 2000;387(3). Doi: 10.1016/s0014-2999(99)00843-2.
 82. Nisell M, Nomikos GG, Hertel P et al. Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat. *Synapse.* 1996;22(4):369-381. Doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199604)22:4<369::AID-SYN8>3.0.CO;2-9.
 83. Balfour DJK. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res.* 2004;6(6):899-912. Doi: 10.1080/14622200412331324965.
 84. Markou A. Review. Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1507):3159-68. Doi: 10.1098/rstb.2008.0095.
 85. Guyton, Arthur C. (2020). *Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology* (14th edit). Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier.
 86. Barrett, KE, Barman S, Boitano S et al (2019). *Ganong's Review of Medical Physiology* (26th edit). New York: McGraw-Hill Medical.
 87. Rhoades RA, Bell DR (2017). *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine* (5th edit). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.
 88. Widmaier E, Raff H, Strang K (2019). *Vander's Human Physiology* (15th edit). Boston: McGraw-Hill Education
 89. Costanzo LS (2017). *Physiology* (7th edit). Philadelphia : Wolters Kluwer
 90. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. (31/07/2020 tarihinde <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> adresinden ulaşılmıştır.)
 91. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 18:708-720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 92. Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, Hattori T & Sugamura K (2007) Clathrin dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J Virol* 81, 8722-8729.
 93. Yan R, Zhang Y, Guo Y et al. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444-1448. Doi: 10.1126/science.abb2762.
 94. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417(6891):822-828 Doi: 10.1038/nature00786.
 95. Harmer D, Gilbert M, Borman R et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002; 532: 107-110 Doi: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.
 96. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat

- origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–273 Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
97. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J.* 2020 Mar 18;10.1111/febs.15303. Doi: 10.1111/febs.15303.
 98. (Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A, et al. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol* 2012;42(1):68-89. Doi: 10.3109/10408444.2011.623150.
 99. (Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315(5):R895–R906). Doi: 10.1152/ajpregu.00099.2018.
 100. Yilin Z, Yandong N, Faguang J. Role of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in a rat model of smoke inhalation induced acute respiratory distress syndrome. *Burns.* 2015;41(7):1468-77. Doi: 10.1016/j.burns.2015.04.010.
 101. Leung JM, Yang CX, Tam A et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000688. Doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
 102. (Leung JM, Yang CX, Tam A. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000688. Doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
 103. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. *How Tobacco Smoke Causes Disease The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: a report of the Surgeon General*, 2010.
 104. Kim V, Oros M, Durra H et al. Chronic Bronchitis and Current Smoking Are Associated with More Goblet Cells in Moderate to Severe COPD and Smokers without Airflow Obstruction. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0116108. Doi: 10.1371/journal.pone.0116108
 105. Barrett NA, Shalek AK. Revisiting airway epithelial remodeling in type 2 immunity: Beyond goblet cell metaplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1158-1160. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.017.
 106. Nordman JC, Muldoon P, Clark S et al. The $\alpha 4$ nicotinic receptor promotes CD4+ T-cell proliferation and a helper T-cell immune response. *Mol Pharmacol.* 2014;85(1):50-61. Doi: 10.1124/mol.113.088484.
 107. Cai G. Tobacco-Use Disparity in Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov. *Preprints* 2020, 2020020051. Doi: 10.20944/preprints202002.0051.v1.
 108. Spira A, Beane J, Shah V et al. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:10143–10148. Doi: 10.1073/pnas.0401422101.