

Nikotin

Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji Anabilim Dalı

Nikotin, Solanaceae (Patlıcangiller) familyasına ait tütün bitkisinde (Nicotiana; ağırlıklı olarak Nicotiana tobacum ve Nicotiana rustica) doğal olarak bulunan bir alkaloiddir (DTP Editorial Board 2014). Tütün bitkisinin yapraklarında bulunur ve bitkinin kuru ağırlığının % 0.3- 5'ini oluşturmaktadır. Günlük diyetimizde de yeri olan nikotin, tütün ürünleriyle karşılaştırıldığında miktar olarak daha az olsa da sıklıkla tükettiğimiz sebzelerden patlıcan (~525 ng), domates (her biri ortalama olarak ~332 ng nikotin) ve taze patatese (~675 ng) bulunmaktadır (Andersson et al. 2003).

Araştırmalar, insanların günlük diyetlerinde her gün yaklaşık 1400 ng nikotin aldığını göstermektedir.

En yaygın ve bilinen nikotin kaynağı sigara olduğu için sigaranın nikotin miktarını tükettiğimiz sebzelerden patatesle kıyasladığımızda, bir sigara ~12 mg nikotin içerir, bu da bir patatese bulunan miktardan 18 bin kat fazladır. Sigaradaki bu nikotinin çok az bir kısmı (<2 mg) sigara dumanına aktarılmaktadır (Scientific Update 2019).

Nikotin, hotfix romatizma tedavisinde nikotin tuzları halinde yaygın olarak kullanılmaktadır (HOTFIX 100 MG/G + 10 MG/G KREM KÜB). Bunların dışında sigara alışkanlığından kurtulmak için karbonmonoksit ve katrana maruz kalmadan, nikotin yoksunluk belirtileri yaşamadan ve nikotin isteğini hafifletmek için nikotin sakızı, bandı ve tablet formlarında kullanılmaktadır (NICORETTE® FRESHFRUIT; NIASPAN® 750 mg uzatılmış salımlı tablet; NICORETTE INVISI, KÜB).

Nikotin vücuttan sürekli olarak temizlenen bir maddedir.

Esas olarak karaciğer tarafından temizlenir ve her geçişte yaklaşık %70 oranında metabolize olur. Daha sonra da böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Nikotin emilim hızı ve biyoyararlanımı uygulama metoduna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Solunum yolu ile nikotin içeren bir ürünü kullanmaya başladıktan sonra nikotinin yeterli konsantrasyonda beyine ulaşması ve etki yaratması çok hızlı gerçekleşir. Bu süre solunum yoluyla sigarada yaklaşık 10 saniyeyken nikotin bandıyla deriden emilimi sonucu bir saat sürebilir.

Nikotin, solunum yolu ile alındığında hızla (10-20sn) beyin dokusuna geçmektedir. Kimyasallar etkilerini göstermek için organizmadaki reseptörlere bağlanırlar. Kimyasal-reseptör ilişkisi anahtar-kilit modeline benzemektedir.

Nikotin anahtar, beyindeki nikotinik kolinerjik reseptörler ise kilit görevi görmektedir. Nikotinin bu reseptörlere bağlanması ödüllendirici psikoaktif etkiler üreten nörotransmitterlerin (özellikle dopamin olmak üzere glutamat ve gama-aminobütirik asit) salınımını kolaylaştırır ve artırır. Keyif ve sakinlik meydana getiren etkiler oluşturur. Bu etkiler nikotin bağımlılığının gelişiminde özellikle önemlidir. (Benowitz 2009). Nikotine kronik olarak maruziyet, aynı dozda nikotine karşı bir tür azalmış tepki olan toleransla sonuçlanır. Aynı zamanda, aynı dozda nikotine karşı artan bir tepki olan duyarlılıkla da sonuçlanabilir. Tepkilerdeki bu değişiklikler, bağımlılık gelişiminin

temelini oluşturur ve kişi nikotini bırakmaya çalıştığında geçici yoksunluk belirtileri göstermeye başlar. Terminolojik olarak, nikotin bağımlılığı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "tekrarlanan veya sürekli kullanımdan kaynaklanan nikotin kullanımının düzenlenmesi bozukluğu" şeklinde tanımlanmıştır. Nikotin bağımlılığında kritik faktör, nikotin dağıtımının dozu ve hızıdır. Sigara içmek beyine nikotini çok verimli bir şekilde ilettiğinden, spreyler ve inhalerler gibi en yüksek nikotin dozlarını hızla veren ürünler, sakızlar ve bantlar gibi çok daha düşük dozlarda nikotin sağlayanlara kıyasla sigara içenler için daha tatmin edicidir (Nicotin and addiction 2020). Yapılan metaanalizde, Nikotin Replasman Tedavileri ile sigara bırakma başarı oranları 3 aylık bir sürede %38.4 iken 12 ayın sonunda oranın hızla düştüğü ve % 19.8 'e gerilediği tespit edilmiştir. Bu oranlar üzerinde nikotin alım yolu ve emilim metabolizmasının etkili olduğu düşünülmektedir (Laure Rosen et. al. Addiction, 113, 805-816).

Nikotinin yarılanma ömrü ortalama 2-3 saat gibi kısa bir süredir. Yani alınan nikotinin yaklaşık 2-3 saat içinde ancak yarısı vücutta kalmaktadır ve ödüllendirici etki oluşturan dopaminin miktarları düşmektedir. Vücuttaki nikotin miktarlarının azalması huzursuzluk ve stresle birlikte yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarmaktadır. Özellikle nikotinin yaygın alım kaynağı olan sigara içiminde, keyif ve huzuru sürdürebilmek ya da tekrar kazanmak için şiddetli bir istek duyulmaktadır (SCENIHR 2010).

Nikotin toleransı, yani nikotinin ödül etkilerine adaptasyon nedeniyle nikotine cevabın azaldığı, düştüğü veya aynı ödül duygularının büyüklüğünü elde etmek için daha yüksek miktarda nikotin alımına ihtiyaç duyulması, bağımlılığın şiddetini arttırmaktadır (Greenhalgh et al., 2020; CDCP 2010). İnsanların tütün ürünlerini kullanmasının nedeni nikotindir. Nikotin, tütünün doğal bileşeni olduğu için tütün varsa nikotin de vardır. Nikotin tütünün en çok bilinen bileşeni olmasına rağmen nikotin sigara kaynaklı sağlık risklerinin birincil nedeni de-

ğildir. Bu risklerinin başlıca nedeni, yanma sonucu açığa çıkan karbonmonoksit gazı ve dumandaki diğer zararlı veya potansiyel olarak zararlı bileşenlerdir.

Sigarayı (tütün içeren) bırakmak, sigaraya bağlı hastalık riskini azaltmanın en iyi yoludur. Toplumda nikotin hakkında doğru olarak bilinen pek çok yanlış bilgi vardır.

İnsanlar, tütün sigaralarında nikotinin bağımlılık yapan madde olduğunu ve sigaranın her yıl milyonlarca kişiyi öldürdüğünü bildiğinden, nikotini meydana gelen ölümlerden sorumlu tutup tehlikeli bir madde olduğunu varsaymaktadırlar.

Fakat sigara içmenin bağımlılık yapan özelliklerinin, tek başına nikotinin neden olacağı etkileri artıran birçok faktörün karmaşık etkileşiminden kaynaklandığı otoriteler tarafından kabul edilmiştir. (Scientific updates 2019). Nikotinin bağımlılık yapıcı etkisinden dolayı, insanlar tütün ürünlerini bırakmak istediklerinde bile kullanmaya devam etmektedirler. Tütün kullanımını zararlı kılan, kanser gibi ölümcül hastalıklar veya sigaraya bağlı ölümlere neden olan madde nikotin değildir. Tütünün yanması sonucu meydana gelen yanma ürünleridir. Sigara dumanı ve yanma ürünlerindeki maddelerin çoğu toksik ve karsinojen olan kimyasal maddelerdir. Diğer birçok kimyasalda olduğu gibi, "her madde zehirdir, zehir ile ilacı ayıran dozdur" öğretisine göre nikotin, düşük dozlarda keyif ve huzur verirken yüksek dozlarda sağlık tehdidi oluşturur.

Nikotinin farmakokinetik özellikleri veya vücut tarafından kullanılma şekli bağımlılık etkisine katkıda bulunmaktadır. Nikotin hemen kana karışarak en üst seviyeye gelmektedir. Ancak nikotinin akut etkileri, ödül duygularıyla birlikte hızla dağılır. Bu hızlı döngü, sigara içen kişinin nikotinin hoş etkilerini sürdürmek ve yoksunluk belirtilerini önlemek için madde alımına devam etmesine neden olur (NIDA. 2021). Organizmaya alınan kimyasalların kana geçmelerine emilim denilmektedir. Emilim olduktan sonra bu kimyasallar kan dolaşımı ile gerekli bölgelere dağılırlar. Sigara

ve diğer nikotin içeren ürünlerdeki mevcut nikotinin hepsi emilmemektedir. Bir sigarada 0.8 g tütün ve 9-20 mg aralığında nikotin bulunmaktadır. Sigara içenler tarafından bunun %10'u (1-2 mg) emilmektedir (SCENIHR 2021).

Nikotinin birçok farmakolojik etki için alışılmadık bir doz-cevap ilişkisi vardır. Periferik ve santral sinir sistemindeki kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanarak, düşük dozlarda stimülasyona, yüksek dozlarda ise gevşeme veya sedasyona neden olmaktadır. Bağımlılıktan sorumlu olan etki santral sinir sistemindeki etkisidir. Kimyasallar organizmaya alındığında etkilerini gösterdikten sonra organizmayı terk etmeleri gerekir. Bunun için organizmadan atılmalarına yardımcı olan farklı kimyasallara (ki bunlara metabolit denir) dönüşürler. Nikotinin majör metaboliti kotinindir ve yarılanma ömrü nikotinden 5-6 kat daha uzundur (yaklaşık 16-20 saat). Kotinin uzun bir yarılanma ömrüne sahip olduğu için organizmaya nikotinin alınıp alınmadığını takip etmede biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır (Rowell and Li 1997).

Nikotin bağımlılığı kalıtsaldır. Genetik çalışmalar, bağımlılığın gelişiminde nikotinik reseptör alt tiplerinin yanı sıra nöroplastisite (çevresel etkenlerle beyinde oluşan fizyolojik değişimler) ve öğrenme ile ilgili genlerin rolleri olduğunu göstermektedir (Benowitz 2009). Genetik yatkınlığın olduğu bireyler sigara bırakmada diğer bireylere göre daha fazla direnç göstermektedirler ve nikotin içeren daha az zararlı ürünlere geçiş yapmaları sigarayı bırakmalarında güçlü ve etkili bir alternatif olmaktadır.

Bazı sigara karşıtı kampanyalar ve halk sağlığı reklamları genellikle nikotini tütün kullanımıyla ilişkilendirmekte ve sigaranın zararından nikotinin sorumlu olduğunu söyleyerek yanlış algıya neden olmaktadır.

Doğru ve etkili risk iletişiminin olmaması ve yanlış bilgi paylaşımları, nikotinin sadece olumsuz yönlerini öne çıkarıp olumlu yönlerini görmezden gelerek halk sağlığını kötü yönde etkilemektedir. Bu da sadece geleneksel sigaraların değil tüm nikotin

içeren ürünlerin tehlikeli olduğu gibi yanlış algının yaygınlaşmasına neden olmaktadır. İngiliz psikiyatrist Mike Russell 40 yıl önce sigara için "Smoke for the nicotine, but die from the tar" "Nikotin iç ama katrandan öl" diyerek sigaradan kaynaklanan ölümlerin sorumlusunu ifade eden ilk bilim insanıdır (Russell 1991). Geleneksel sigara içenlerin çoğu, tütün alışkanlıklarını bıraktıktan sonra önemli bir sağlık sorunu yaşamadan nikotin bantları ve sakızları kullanmaya devam etmektedir. Özetle, artık sigarayla ilgili hastalıkların ardındaki suçlunun nikotin olmadığı kesin ve bilimsel olarak kanıtlanmıştır.

Kaynakça;

DTB Editorial Board. Nicotine and health. (2014). Drug Therap. Bull., 52(7), 78-81. <https://doi.org/10.1136/dtb.2014.7.0264>.

Andersson et al. (2003) Nicotine alkaloids in Solanaceous food plants. TemaNord, 531, 37.

Scientific Update For Smoke-Free Products. Nicotine: from plants to people. December 2019, Issue 08, p. 4.

Nicotin and addiction. <https://www.pmis-science.com/whats-new/nicotine-and-addiction>, 6 February 2020.

HOTFIX 100 MG/G + 10 MG/G KREM Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. NICORETTE® FRESHFRUIT 4 mg Meyveli Sakızı, Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

NIASPAN® 750 mg uzatılmış salımlı tablet, Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

NICORETTE INVISI 15 mg Nikotin Bandı, Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

Benowitz N. L. (2009). Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annual review of pharmacology and toxicology, 49, 57-71. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>.

Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials. Laure Rosen et. al. Addiction, 113, 805-816

SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Addictiveness and Attractiveness of Tobacco Additives, 12 November 2010)

Greenhalgh et al. (2020) Tobacco in Australia: Facts and issues. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2020. Available from www.TobaccoInAustralia.org.au.

Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. 4, Nicotine Addiction: Past and Present. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53018/>

National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2021) April 12. Is nicotine addictive? Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/tobacco-nicotine-e-cigarettes/nicotine-addictive> on 2021, October 7.

SCENIHR (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks). Opinion on Electronic Cigarettes, 16 April 2021

Rowell, P. P., & Li, M. (1997). Dose-response relationship for nicotine-induced up-regulation of rat brain nicotinic receptors. Journal of neurochemistry, 68(5), 1982-1989. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.68051982.x>

Russell M. The future of nicotine replacement. British Journal of Addiction 1991; 86, 653-658. Available here: https://www.hri.global/files/2011/07/13/Russell_-_Nicotine_Replacement.pdf.