



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK ve TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

SİGARA BAĞIMLILIĞINDA GENETİK-ÇEVRE ETKİLEŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Muammer ALBAYRAK

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Kemal TURHAN

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK ve TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

SİGARA BAĞIMLILIĞINDA GENETİK-ÇEVRE ETKİLEŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Muammer ALBAYRAK

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Kemal TURHAN

TRABZON-2021

ONAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Muammer ALBAYRAK'ın hazırladığı “Sigara Bağımlılığında Genetik-Çevre Etkileşiminin Araştırılması” başlıklı çalışma Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28.12.2021



Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne/...../20..... tarihinde teslim edilen bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../20..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ersan KALAY
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Muammer ALBAYRAK

İthaf

Bu doktora tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar, bilgi ve deneyimi ile katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Kemal TURHAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmamın yürütülmesi aşamasında verdikleri değerli katkıları için sayın hocalarım Doç. Dr. Mehmet İTİK ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim SAVRAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmalarında yol gösterici olan ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ALBAYRAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın her döneminde yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Muammer ALBAYRAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	
BEYAN	
<i>İthaf</i>	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tütün ve Tarihçesi	2
2.1.1. Türkiye’de Tütün	4
2.1.2. Tütün Kullanım Oranları	5
2.2. Sigara Bağımlılığı	8
2.3. Sigara Bağımlılığının Sağlık Üzerindeki Etkileri	10
2.3.1. Sigara ve Artan Sağlık Riskleri	12
2.3.1.1. Sigara ve Kardiyovasküler Hastalıklar	12
2.3.1.2. Sigara ve Solunum Hastalıkları	13
2.3.1.3. Sigara ve Kanser	13
2.3.1.4. Sigara ve Diğer Sağlık Riskleri	13
2.3.1.5. Pasif Sigara İçmenin Sağlık Riskleri	14
2.3.1.6. Bırakma ve Azalan Riskler	15
2.4. Sigara Bağımlılığı İle Mücadele	15
2.5. Sigara Bağımlılığının Genetiği	18
2.5.1. Nikotinik Asetilkolin Reseptör Genleri (nAChR)	23
2.6. Sigara Bağımlılığı Tedavi Yöntemleri	29
2.6.1. Davranışsal Tedaviler	30
2.6.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)	30
2.6.3. Motivasyonel Görüşme (MG)	31
2.6.4. Farkındalık	31

2.6.5. Telefon Desteği ve Bırakma Hatları	31
2.6.5.1. Yazılı Mesajlaşma, Web Tabanlı Hizmetler ve Sosyal Medya Desteği	32
2.6.6. İlaç Tedavileri	32
2.6.6.1. Nikotin Replasman Tedavisi (NRT)	32
2.6.6.2. Bupropion	32
2.6.6.3. Vareniklin	32
2.6.6.4. İlaç Kombinasyonları	33
2.6.6.5. Diğer Antidepresanlar	33
2.6.6.6. Hassas Tıp	33
2.6.6.7. Umut Vaat Eden İlaçlar ve Devam Eden Araştırmalar	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Veri Seti	36
3.1.1. Veri Setinin Elde Edilmesi	36
3.1.2. Veri Seti ve Özellikleri	37
3.2. Poligenik Risk Skoru Analizi	38
3.3. Yapısal Eşitlik Modelleme	42
3.3.1. Yapısal Modellerin Varsayımları	44
3.3.2. Dışsallık ve İçsellik	45
3.3.3. YEM Adımları	45
3.3.4. Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Hususlar	50
3.3.5. Güçlü Yönleri	51
3.3.6. Zayıf Yönleri	51
4. BULGULAR	52
4.1. Eksik Veri Analizi	52
4.2. Normal Dağılım Kontrolü	52
4.3. Temel Tanımlayıcı İstatistikler	53
4.4. Ölçekler	56
4.4.1. Alkolizm Genetiği için Yarı Yapılandırılmış Değerlendirme (SSAGA)	56
4.4.2. Nikotin Bağımlılığı için Fagerstrom Testi (FTND)	57
4.4.3. Wisconsin Sigara Bağımlılığı Motivasyonları Endeksi (WISDM)	57
4.4.4. Nikotin Bağımlılığı Sendromu Ölçeği (NDSS)	57
4.5. Doğrulamalı Faktör Analizi	58
4.6. Yapısal Eşitlik Modelleme	69

4.7. PRS Analizi	73
4.7.1. Moleküler Veri	73
4.7.1.1. Variant Call Format	74
4.7.2. PLINK ile PRS Analizi	76
4.7.3. Nikotinik Asetilkolin Reseptör Genleri İçin PRS Analizi	78
4.8. PRS Skorları ile YEM Analizi	80
4.9. Özellik Seçimi ve Karar Destek Sistemi	83
4.9.1. MLP Tabanlı Karar Destek Sistemi	87
4.9.1.1. Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP)	87
4.9.1.2. Nöronlar	87
4.9.1.3. Nöron Ağları	89
4.9.1.4. Ağın Eğitilmesi	90
4.9.2. Random Forest Özellik Önemi ile Özellik Seçimi	93
4.9.3. YEM Analizi ile Özellik Seçimi	95
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	100
6. KAYNAKLAR	103
EKLER	121
Ek 1. Çevresel Veri Değişken Listesi	122
ÖZGEÇMİŞ	128

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. DSÖ verilerine göre dünyada tütün kullanım oranları	6
Şekil 2. Erkeklerde yaş gruplarına göre tütün kullanım oranları	7
Şekil 3. Kadınlarda yaş gruplarına göre tütün kullanım oranları	7
Şekil 4. Nikotin bağımlılığı moleküler ağı	22
Şekil 5. Nikotinik reseptörler, bileşen proteinler ve aktivite açısından değişim	24
Şekil 6. Veri erişim talebi süreci	37
Şekil 7. Bir genomik varyantın oluşumu	38
Şekil 8. Poligenik risk skoru örnek dağılımı	40
Şekil 9. Genomik çalışmaların popülasyon dağılımı	41
Şekil 10. YEM uygulama aşamaları	43
Şekil 11. YEM analizinde kullanılan semboller	44
Şekil 12. Örnek YEM modeli	46
Şekil 13. İlk ölçüm modeli	59
Şekil 14. İlk ölçüm modeli sonuçları	60
Şekil 15. Son ölçüm modeli sonuçları	65
Şekil 16. Hipotetik yapısal model	69
Şekil 17. İlk YEM modeli sonuçları	70
Şekil 18. Son YEM modeli sonuçları	72
Şekil 19. Örnek bir VCF dosyası	74
Şekil 20. PLINK ile hesaplanan PRS skorları için dağılım grafiği	77
Şekil 21. PRS analizi işlem akışı	78
Şekil 22. nAChR için hesaplanan PRS skorları dağılım grafiği	80
Şekil 23. PRS skorlarının dâhil edildiği yapısal model	81
Şekil 24. nAChR PRS skorunun eklendiği yapısal model	83
Şekil 25. Özellik seçimi	84
Şekil 26. Özellik çıkarımı ve özellik seçimi	85
Şekil 27. Özellik seçimi yöntemleri	86
Şekil 28. Önerilen YEM tabanlı özellik seçimi yöntemi	86
Şekil 29. Basit bir nöron yapısı	88
Şekil 30. Örnek bir ağ topolojisi	89
Şekil 31. Özellik önem sırasına göre değişken listesi	94

Şekil 32. Özellik seçiminde DFA için oluşturulan ölçüm modeli	96
Şekil 33. MLP için ikili sınıflama performans sonuçları	98
Şekil 34. MLP için üçlü sınıflama performans sonuçları	98
Şekil 35. MLP için beşli sınıflama performans sonuçları	99



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. nAChR gen kümesi üzerindeki varyantlar	27
Tablo 2. Uyum iyiliği istatistikleri ve kabul sınırları	49
Tablo 3. Veri seti tanımlayıcı istatistikleri	54
Tablo 4. İlk ölçüm modeli uyum iyiliği istatistikleri	61
Tablo 5. İlk ölçüm modeli regresyon ağırlıkları	61
Tablo 6. İlk ölçüm modeli standardize edilmiş regresyon katsayıları	62
Tablo 7. Son ölçüm modeli uyum iyiliği istatistikleri	66
Tablo 8. Son ölçüm modeli regresyon ağırlıkları	66
Tablo 9. Son ölçüm modeli standardize edilmiş regresyon ağırlıkları	67
Tablo 10. İlk YEM modeli uyum iyiliği istatistikleri	71
Tablo 11. İlk YEM modeli regresyon katsayıları	71
Tablo 12. İlk YEM modeli standardize edilmiş regresyon katsayıları	71
Tablo 13. Son YEM modeli uyum iyiliği istatistikleri	72
Tablo 14. Son YEM modeli regresyon katsayıları	72
Tablo 15. Son YEM modeli standardize edilmiş regresyon katsayıları	73
Tablo 16. Seçilen SNP'ler ve hesaplanan odds oranları	79
Tablo 17. nAChR PRS skorunun eklendiği YEM modeli regresyon katsayıları	82
Tablo 18. MLP model özeti	92
Tablo 19. Çıktı sınıfının etiketlenilmesi	93
Tablo 20. YEM analizi ile özellik seçiminde elde edilen uyum iyiliği istatistikleri ve özellik sayıları	97

ÖZET

Sigara Bağımlılığında Genetik-Çevre Etkileşiminin Araştırılması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en yaygın halk sağlığı sorunlarından ve önlenabilir erken ölüm nedenlerinden biri olarak tanımlanan sigara bağımlılığı diğer birçok bağımlılık gibi, genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan karmaşık bir davranış şeklidir. Sigara bağımlılığının genetik yönü geçmişte birçok aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile araştırılmıştır. Bu çalışmalar, sigara bağımlılığının %56 genetik, %24 ailesel, %29 çevresel etkenlerden kaynaklandığı bildirmektedir. Sigara bağımlılığı konusunda yayınlanmış moleküler genetik çalışmalar çoğunlukla aday genlerin sigara bağımlılığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi şeklinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda, aday genler çoğunlukla nikotinik asetilkolin reseptörlerini kodlayan genler, nikotinin metabolizmasını etkileyen genler, dopamin ile ilişkili genler ve serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genler arasından seçilmiştir. Bu çalışmada, sigara bağımlılığına etki eden genetik ve çevresel etkenleri ve bu etkenlerin birbirleri ile olan etkileşimlerini ortaya koyan bir sigara bağımlılığı modeli üzerine çalışılmıştır. Yapısal eşitlik modelleme (YEM) analizi ve makine öğrenmesi yöntemleri ile hâlihazırda sigara bağımlılığı ile ilişkisi keşfedilmiş gen ve genetik varyantların çevresel değişkenler ile olan ilişkileri de araştırılmıştır. Sigara bağımlılığının genetik yönünü temsilen hem hazır yazılım ile hemde geliştirilen ve belirli varyantlar için çalıştırılabilen yazılım ile poligenik risk skoru (PRS) hesaplanmış ve modele dâhil edilmiştir. Elde edilen bağımlılık modeli, hâlihazırda sigara ve diğer madde bağımlılıkları ile sosyoekonomik durum arasında daha önce gösterilmiş bazı ilişkileri desteklerken bazı yeni bulgular da ortaya koymuştur. Ayrıca çok katmanlı algılayıcı (MLP) tabanlı bir karar destek sistemi geliştirilmiş ve %85 oranında sınıflama başarımı elde edilmiştir. Karar destek sisteminin başarımını artırmak amacıyla veri setinde boyut azaltma amacıyla YEM analizi ilk kez kullanılmıştır. Bu yöntem ile literatürdeki yöntemlerle yarışır düzeyde başarılı bir özellik seçimi yapılabileceği gösterilmiştir. Böylece sigara bağımlılığının altyapısını genetik ve çevresel yönleriyle ortaya koyan bir model elde edilirken, geliştirilen PRS yazılımı ve YEM analizi ile özellik seçimi yöntemleri ile de literatüre katkıda bulunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Karar destek sistemi, Madde bağımlılığı, Özellik seçimi, Poligenik risk skoru, Yapısal eşitlik modelleme

ABSTRACT

Investigation of Genetic-Environment Interaction in Smoking Addiction

WHO defines tobacco use as one of the most common public health problems and preventable causes of premature death. Smoking addiction, like many other addictions, is a complex form of behavior with both genetic and environmental aspects. Genetic transmission in smoking addiction has been investigated by family studies, twin studies and molecular genetic studies. Smoking addiction was caused by 56% genetic, 24% familial, and 29% environmental factors. Currently, most of the published molecular genetic studies related to smoking addiction have been done using the functional candidate gene approach. The selection of candidate genes has mostly focused on genes encoding nicotinic acetylcholine receptors, genes affecting nicotine metabolism, dopamine-related genes, and to a lesser extent genes encoding proteins associated with the serotonergic and noradrenergic systems. In this study, it was tried to obtain a smoking addiction model that reveals the genetic and environmental factors affecting smoking addiction and the interactions of these factors with each other. Structural equation modeling analysis and deep learning methods have also investigated the relationship of genes and genetic variants with environmental variables, which have already been discovered to be related to smoking addiction. The polygenic risk score was calculated and included in the model with both ready-made software and software that can be run for certain variants, representing the genetic aspect of smoking addiction. The addiction model obtained supports some of the previously shown relationships between smoking and other substance addictions and socioeconomic status, while also presenting some new findings. In addition, a multi-layer perceptron based decision support system has been developed and a classification performance of 85% has been achieved. In order to increase the performance of the decision support system, SEM analysis was used for the first time to reduce the size of the dataset. With this method, it has been shown that a successful feature selection can be achieved at a competitive level with the methods in the literature. Thus, a model was obtained that reveals the infrastructure of smoking addiction with both genetic and environmental aspects, while contributing to the literature with developed PRS software and SEM analysis based feature selection method.

Keywords: Decision support system, Feature selection, Polygenic risk score, Substance addiction, Structural equation modeling

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüz dünyasında insan nüfusunun yaklaşık %16'sı sigara kullanmaktadır. WHO 2021 yılı verilerine göre, dünya genelinde her yıl yaklaşık 8 milyon insan tütün ve tütün ürünleri kullanımı nedeniyle gelişen hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir. Bu nedenle WHO tütün kullanımını en yaygın halk sağlığı sorunlarından ve önlenabilir erken ölüm nedenlerinden biri olarak tanımlamaktadır (1).

Bağımlılık birçok farklı etkenin birlikte şekillendirdiği karmaşık bir davranıştır. Bu etkenleri genetik ve çevresel etkenler olarak ikiye ayırmak mümkündür. Sigara bağımlılığı da aynı şekilde hem genetik hemde çevresel etkenlerin birlikte ortaya çıkardığı bir davranış şeklidir. Sigara bağımlılığının genetik yönü geçmişte birçok aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile araştırılmıştır. Bu çalışmalar, sigara bağımlılığının yaklaşık olarak %56 genetik, %24 ailesel, %29 çevresel etkenlerden kaynaklandığı bildirmektedir (2, 3). Ayrıca bu çalışmalar, çevresel faktörlerin sigara kullanımına başlamada, genetik faktörlerin ise sigaraya bağımlı hale gelmede daha belirgin bir rol oynadığını göstermiştir (3, 4). Sigara bağımlılığı konusunda yayınlanmış moleküler genetik çalışmalar çoğunlukla aday genlerin sigara bağımlılığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi şeklinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda, aday genler çoğunlukla nikotinik asetilkolin reseptörlerini kodlayan genler, nikotinin metabolizmasını etkileyen genler, dopamin ile ilişkili genler ve serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genler arasından seçilmiştir.

Bu tezin amacı, sigara bağımlılığına etki eden genetik ve çevresel etkenleri ve bu etkenlerin birbirleri ile olan etkileşimlerini ortaya koyan bir sigara bağımlılığı modeli elde etmektir. Ayrıca YEM analizi ve derin öğrenme yöntemleri ile hâlihazırda sigara bağımlılığı ile ilişkisi keşfedilmiş gen ve genetik varyantların çevresel değişkenler ile olan ilişkileri de araştırılmıştır. Sigara bağımlılığının genetik yönünü temsilen poligenik risk skoru (PRS) hesaplanmış ve modele dâhil edilmiştir. Böylece sigara bağımlılığının altyapısı hem genetik hemde çevresel yönleriyle ortaya konulurken, bağımlılık tedavisi üzerine çalışan araştırmacılara da bilgi sağlanmıştır. Ayrıca sigara bağımlılığı düzeyini tahmin eden bir karar destek sistemi geliştirilmiş ve %85 oranında sınıflama başarımı elde edilmiştir. Karar destek sisteminin başarımını artırmak amacıyla veri setinde boyut azaltma amacıyla YEM analizi kullanılmıştır. Geliştirilen PRS yazılımı ve YEM analizi ile özellik seçimi yöntemleri ile literatüre katkıda bulunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tütün ve Tarihçesi

Tütün, *Nicotiana* cinsi ve *Solanaceae* (itüzümü) ailesindeki birkaç bitkinin ortak adı ve tütün bitkisinin iyileştirilmiş yapraklarından hazırlanan ürünler için kullanılan genel bir terimdir. Yetmişden fazla tütün türü bilinmektedir, ancak başlıca ticari ürün *Nicotiana Tabacum*'dur. Daha güçlü olan *Nicotiana Rustica* çeşidi de dünya çapında kullanılmaktadır. Kurutulmuş tütün yaprakları çoğunlukla sigara ve puroların yanı sıra pipo ve nargilelerde sigara içmek için kullanılır. Ayrıca enfiye, çiğneme tütünü ve daldırma tütünü olarak da tüketilmektedirler.

Tütün, yüksek derecede bağımlılık yapan uyarıcı alkaloid nikotin yanı sıra harmala alkaloidleri içerir. Tütün kullanımı birçok ölümcül hastalığın nedeni veya risk faktörüdür. 2008 yılında, Dünya Sağlık Örgütü tütün kullanımını dünyanın en büyük önlenabilir ölüm nedeni olarak belirlemiştir (5).

Tütün, Amerika'da yaklaşık 8000 yıldır vahşi ortamda büyümektedir. Arkeolojik araştırmalar, Orta Amerika'daki Maya halkının kutsal ve dini törenlerde tütün yapraklarını sigara içmek için kullandığı milattan önce birinci yüzyılda tütünün kullanıldığını göstermektedir. Milattan sonra 470 ile 630 yılları arasında Amerika'nın güneyinden aşağı göç eden Maya topluluğu ile Mississippi Vadisi'ne kadar yayılmaya başlamıştır. Yavaş yavaş, daha sonra komşu ve yerli kabileler tarafından kabul edilmiştir.

Aynı zamanda, tıp uygulayan kişiler de tütünü astım, kulak ağrısı, bağırsak sorunları, ateş, göz ağrısı, depresyon, böcek ısırıkları, yanıklar gibi bazı hastalıkları iyileştirmek için farklı şekillerde kullanmaya başlamıştır. Daha sonra, Portekizli ve İspanyol denizciler, dünya çapında kullanılmak üzere farklı tütün türlerinin yayılmasına yardımcı olmuşlardır.

Kristof Kolomb, Amerika keşfinden dönerken yanında bir miktar tütün yaprağı ve tohumunu Avrupa'ya getirmiştir. Ancak çoğu Avrupalı, 16. yüzyılın ortalarına kadar tütünün tadına bakamamıştır. Tütün, Fransa'ya 1556'da, Portekiz'e 1558'de, İspanya'ya 1559'da ve İngiltere'ye 1565'te gelmiştir. İlk başarılı ticari mahsul 1612'de İngiliz John Rolfe tarafından Virginia'da yetiştirilmiştir. Yedi yıl içinde tütün koloninin en büyük ihracat ürünü haline gelmiştir. Sonraki iki yüzyıl boyunca, tütünün nakit ürün olarak büyümesi, Kuzey Amerika'da köle işçiliğine olan talebi de artırmıştır (5).

İlk başta, tütün esas olarak pipo içimi, çiğneme ve enfiye için üretilmiştir. Purolar 1800'lerin başına kadar popüler hale gelmemiştir. 1600'lü yılların başından beri kaba formda olan sigaralar, Virginia ve Kuzey Carolina'da yetişen iyileştirilmiş sarı bir yaprak olan "Bright" tütünün yayılmasına rağmen İç Savaş sonrasına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde tütün yaygın olarak popüler hale gelmemiştir. 1880'lerin sonlarında "White Burley" tütün yaprağının piyasaya sürülmesi ve tütün baronu James Buchanan tarafından desteklenen ilk pratik sigara yapım makinesinin icadıyla sigara satışları yükselmiştir (5).

Tütünün sağlık üzerindeki olumsuz etkileri başlangıçta bilinmemekteydi. Çoğu erken dönem Avrupalı hekim, Amerikan tütününün etkili bir ilaç olabileceği inancını benimsemiştir. 1602'de anonim bir İngiliz yazar, baca temizleyicilerinde sıklıkla görülen hastalıkların kurumdan kaynaklandığını ve tütünün benzer etkilere sahip olabileceğini belirten "Worke of Chimney Sweepers" başlıklı bir makale yayınlamıştır. Bu makale, sigara içmenin hastalıkla bağlantılı olabileceğini ifade eden bilinen en eski örneklerden biriydi.

1795'te Sammuel Thomas von Soemmering, Maine'de (Almanya) pipo içenlerde dudak kanserlerine daha fazla rastlandığını bildirmiştir. 1798'de ABD'li doktor Benjamin Rush tütünün tıbbi tehlikeleri üzerine yazılar yazmıştır. 1920'lerde sigara içmeyi akciğer kanseri ile ilişkilendiren ilk tıbbi raporlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Birçok gazete editörü, medyada yoğun şekilde reklam veren tütün şirketlerini rencide etmek istemedikleri için bu bulguları bildirmeyi reddetmiştir (5).

1950'ler ve 1960'lardaki bir dizi kapsamlı tıbbi rapor, tütünün bir dizi ciddi hastalığa neden olduğunu doğrulamıştır. 20. yüzyılın başlarında sigara kullanımının artmasıyla birlikte, sigaranın sağlık üzerindeki etkilerini ele alan makaleler bilimsel ve tıbbi dergilerde yayımlanmaya başlamıştır. 1930'da Almanya'nın Köln kentindeki araştırmacılar kanser ve sigara içmek arasında istatistiksel bir ilişki kurmuştur. Sekiz yıl sonra, Johns Hopkins Üniversitesi'nden Dr. Raymond Pearl, sigara içenlerin sigara içmeyenler kadar uzun yaşamadıklarını bildirmiştir.

1944'te Amerikan Kanser Derneği, sigara ile akciğer kanserini ilişkilendiren "kesin bir kanıt bulunmadığını" kabul etmesine rağmen, sigaranın olası kötü etkileri konusunda uyarıda bulunmaya başlamıştır. Bu dönemde, sigara içme ve kanser arasında istatistiksel bir ilişki olduğu gösterilmesine rağmen nedensel bir ilişki gösterilmemiştir. Daha da önemlisi, genel kamuoyu büyüyen istatistikler hakkında çok az şey bilmekteydi (5).

Bu durum, 1952'de Reader's Digest'in sigara içmenin tehlikelerini detaylandıran "Karton Yengeç" başlıklı bir makale yayımlamasıyla değişmiştir. Makalenin etkisi muazzam olmuştur. Benzer raporlar diğer dergilerde çıkmaya ve sigara içenler dikkat çekmeye başlamıştır. Ertesi yıl, sigara satışları yirmi yıldan fazla bir süredir ilk kez düşmüştür.

1954'e gelindiğinde, büyük ABD tütün şirketleri, artan sağlık endişelerine karşı koymak için Tütün Endüstrisi Araştırma Konseyi'ni (TIRC) kurmuştur. TIRC'in danışmanlığıyla, tütün şirketleri filtrelenmiş sigaralar ve "daha sağlıklı" bir duman vaat eden düşük katranlı formülasyonları topluma pazarlamaya başlamıştır. Kısa süre sonra satışlar yeniden yükselmeye başlamıştır (5).

Tütün endüstrisine bir sonraki büyük darbe 1960'ların başında Surgeon General'ın Sigara ve Sağlık Danışma Komitesi'nin kurulmasıyla gelmiştir. Siyasi baskılara ve sigara ile kanser arasında nedensel bir ilişki olduğunu öne süren artan bilimsel kanıtlara yanıt olarak toplanan komite, 1964'te "Sigara ve Sağlık" başlıklı 387 sayfalık bir rapor yayımlamıştır. Kesin bir ifadeyle, "sigara içmenin erkeklerde nedensel olarak akciğer kanseri ile ilişkili olduğu" sonucuna varıldığı belirtilmiştir.

Kadınlara ilişkin verilerin "daha az kapsamlı olsa da aynı yönü gösterdiği" söylenmiştir. Rapor, sigara içen bir kişinin akciğer kanserine yakalanma olasılığının sigara içmeyenlere göre 9 ila 10 kat daha fazla olduğunu belirtmiş ve sigara dumanında kadmiyum, DDT ve arsenik dâhil olmak üzere belirli kanserojenlere atıfta bulunmuştur.

Günümüzde tütün dünyanın farklı yerlerinde çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Pek çok ülkede tütün, çiftçiler ve devlet tarafından bir nakit ürün olarak benimsenmekte ve ayrıca yerel tüketim için yetiştirilmektedir. Tütün üreten ve tüketen başlıca ülkeler Çin, ABD, Eski Sovyet Devletleri, Hindistan ve Brezilya'dır (5).

2.1.1. Türkiye'de Tütün

Tütünün İstanbul'a ilk olarak İngiliz, İtalyan, İspanyol gemici ve tüccarlar tarafından getirildiği bilinmektedir. 1600 yılında İstanbul'a getirilen tütünün bazı hastalıklarının tedavisi için satıldığı, sonraki zamanlarda halkın ve bazı devlet adamlarının tütün bağımlısı oldukları bildirilmiştir. 1554 yılında İstanbul'da ilk kahvehanenin açılmasının ardından, kahve ve tütünle de tanışan halk bu iki ürüne de bağımlı hale gelmiştir (6).

Osmanlı döneminde Makedonya, Yenice ve Kırcaali’de; Anadolu’da ise Ege Bölgesi’nde tütün tarımı yapıldığı kaydedilmektedir (7). Tütün kullanımının halk arasında artması sonucu, Osmanlı’da da bazı tartışmalar ortaya çıkmış, özellikle tütün kullanımının dini açıdan nasıl değerlendirilmesi gerektiği konusunda farklı fikirler ortaya çıkmış ve tartışılmıştır.

IV. Murat döneminde kahvehaneler kapatılıp tütün yasağı getirilmiş olsa da IV. Murat’ın ölümünün ardından tütün kullanımı tekrar artmış ve zamanla tütün yasakları kaldırılarak serbest hale gelmiştir (8).

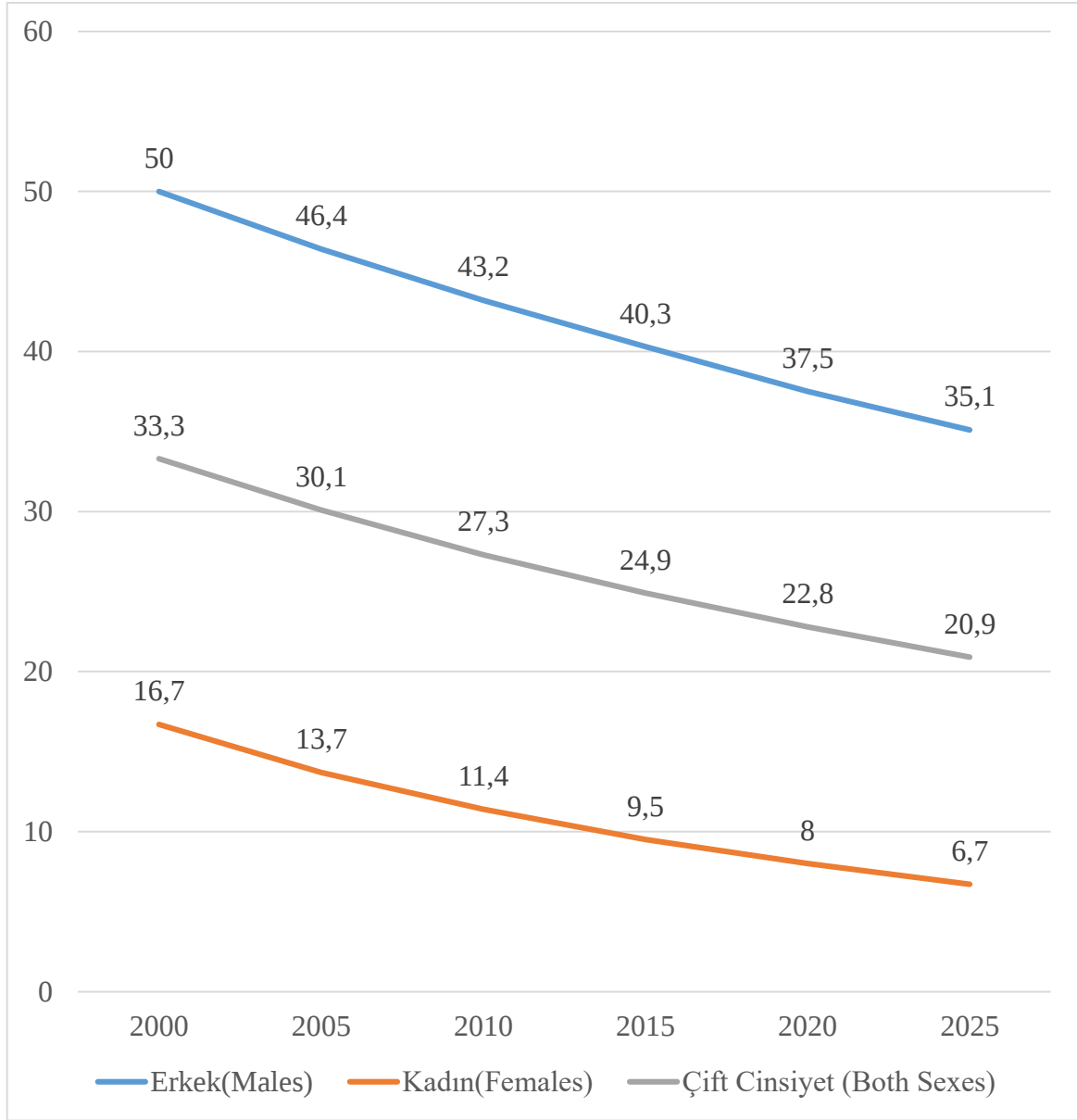
Sonraki dönemlerde tütün ithalatından gümrük vergisi, tütün satışından vergi alınmaya başlanmıştır (6). 1862 yılında tütünün inhisar (tekel) şekline dönüştürülmesine karar verilmiştir (6).1874 yılına gelindiğinde ilk kez paket sigara üreten fabrikalar kurulmuştur (8, 9).

1923 yılında gerçekleştirilen İzmir İktisat Kongresinde alınan kararların ardından Mustafa Kemal Atatürk ve arkadaşları, İnhisarlar İdaresini devlet inhisarı şekline dönüştürerek kamulaştırmışlardır (10).

2.1.2. Tütün Kullanım Oranları

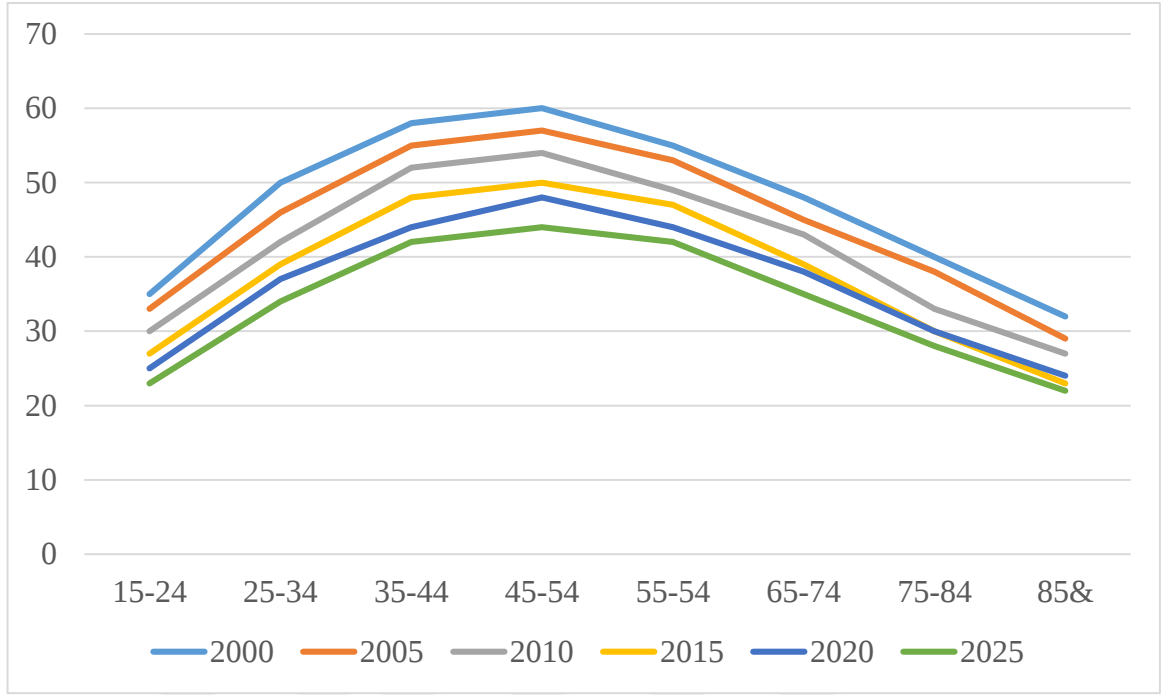
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2000 yılında, dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri (%33,3) (her iki cinsiyet ve 15 yaş ve üstü), bir tür tütün ürününün kullanıcılarıydı. 2015 yılına gelindiğinde, bu oran küresel nüfusun yaklaşık dörtte birine (%24,9) düşmüştür.

Tütün kontrolü konusundaki mevcut çabaların tüm ülkelerde sürdürüldüğü varsayıldığında, oranın 2025 yılına kadar küresel nüfusun yaklaşık beşte birine (%20,9) düşeceği tahmin edilmektedir. DSÖ tarafından hazırlanan 2000-2025 yılları için dünyada tütün kullanım oranları Şekil 1’de verilmiştir (11).



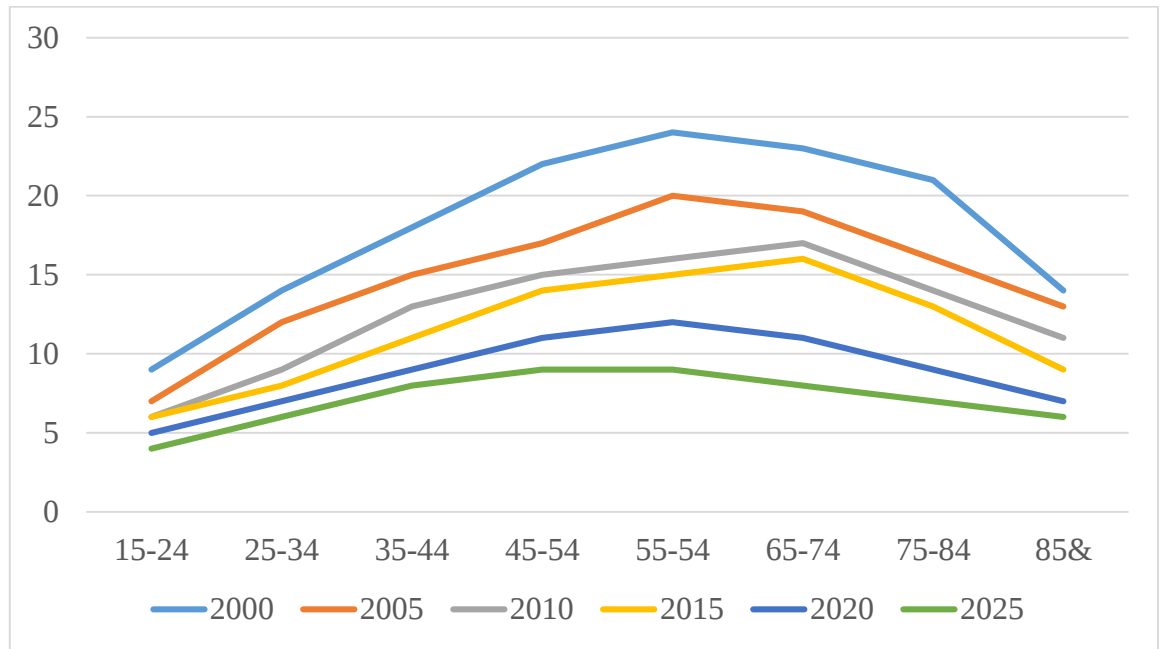
Şekil 1. DSÖ verilerine göre dünyada tütün kullanım oranları

Gözlemlenen 2000-2015 dönemi boyunca her yaş grubunda hem erkekler hem de kadınlar için tütün kullanımında istikrarlı bir düşüş olmuştur. Yaşa özel oranların hem erkekler hem de kadınlar için 2025 yılına kadar düşmeye devam edeceği tahmin edilmektedir. Şekil 2 ve Şekil 3'te sırasıyla erkek ve kadınlarda tütün kullanım oranlarının yaş aralığına göre değişimi verilmektedir (11).



Şekil 2. Erkeklerde yaş gruplarına göre tütün kullanım oranları

Yaşa özel oranlar erkekler için 45-54 yaş grubunda, kadınlar için 55-64 yaş grubunda zirve yapmaktadır. Mutlak yaygınlık seviyeleri, her yaş grubundaki kadınlara göre erkeklerde tutarlı bir şekilde daha yüksektir.



Şekil 3. Kadınlarda yaş gruplarına göre tütün kullanım oranları

2.2. Sigara Bağımlılığı

Sigara içen çoğu insan genç yaşta sigara içmeye başlamıştır. Sigara içen arkadaşları veya ebeveynleri olanların sigara içmeyenlere göre sigara içmeye başlama olasılığı daha yüksektir. Tütün endüstrisi, sigara içmeyi heyecan verici, çekici ve güvenli olarak gösteren reklamlar oluşturmak ve pazarlamak için her yıl milyarlarca dolar harcamaktadır. Tütün kullanımı ayrıca video oyunlarında, internette ve TV'de de gösterilmektedir. İnsanların sigara içtiğini gösteren filmler de başka bir büyük etki yaratmaktadır. Tütün kullanımı üzerinde daha yeni bir etki, elektronik sigara ve diğer yüksek teknoloji ürünü elektronik cihazlardır. Genellikle yanlış bir şekilde zararsız olarak görülen ve elde edilmesi ve kullanılması geleneksel tütün ürünlerinden daha kolay olan bu cihazlar, yeni kullanıcıların nikotine nasıl bağımlı hale geleceğini öğrenmeleri için bir yoldur ve bu da onları sigaraya hazırlayabilir (12).

Bağımlılık, zararlı etkilerine ve istenmeyen sonuçlarına rağmen bir maddenin tekrarlanan bir şekilde kullanılması olarak ifade edilebilir. Nikotin, tütünde bilinen bağımlılık yapıcı maddedir. Tütün ürünlerinin düzenli kullanımı birçok kullanıcıda bağımlılığa yol açmaktadır. Nikotin, tütünde doğal olarak bulunan bir maddedir ve eroin veya kokain kadar bağımlılık yapıcı olduğu düşünülmektedir (13).

Tütün dumanındaki nikotin ve diğer kimyasallar, akciğerler yoluyla kana kolayca emilir. Oradan nikotin hızla vücuda yayılır. Küçük miktarlarda alındığında nikotin hoş duygulara neden olur ve kullanıcıyı rahatsız edici duygulardan uzaklaştırır. Bu durum tütün kullanıcısında daha çok kullanma isteği uyandırır. Ruh halini etkileyerek beyin ve merkezi sinir sisteminin kimyasına etki eder. Nikotin, diğer bağımlılık yapıcı ilaçlar gibi beyin ödül mekanizmasını dopamin adı verilen bir kimyasalla tetikleyerek çalışır. Nikotin ayrıca kalbi hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek için yeterli miktarda adrenalin salgılanmasına neden olur (14).

Nikotin, nefes aldıktan sonra saniyeler içinde beyne ulaşır ve etkileri birkaç dakika içinde geçmeye başlar. Etki geçtiğinde kullanıcı huzursuz ve sinirli hissetmeye başlayabilir. Genellikle ciddi yoksunluk belirtileri noktasına ulaşmaz, ancak ürünü kullanan kişi zamanla daha fazla rahatsız olur. Bir noktada kişi tekrar tütün kullanır, hoş olmayan hisler kaybolur ve döngü devam eder.

Vücut nikotine uyum sağladıkça, onu kullanan kişiler kullandıkları tütün miktarını artırma eğilimindedir. Bu, kanlarındaki nikotin miktarını artırır ve aynı etkiyi elde etmek için daha fazla tütüne ihtiyaç duyulmaya başlanır. Buna tolerans denir. Zamanla belirli bir nikotin seviyesine ulaşılır ve kişinin nikotin seviyesini rahat bir aralıkta tutması için kullanımı sürdürmesi gerekecektir (13, 15).

Sigara içen kişiler, hızla nikotine bağımlı hale gelebilirken fiziksel ve duygusal yoksunluk belirtileri yaşayabilir. Bu belirtiler arasında sinirlilik, baş ağrısı ve uyku güçlüğü yer alır. Bununla birlikte, bağımlılığın gerçek işareti, sigara içmenin kendileri için kötü olduğunu bilseler bile, insanların hala sigara içmeleridir. Hayatlarını, sağlıklarını ve ailelerini olumsuz etkilediğinden dolayı, sigara içen çoğu insan bırakmak istediğini belirtir (16).

Bir normal sigaradaki ortalama nikotin miktarı yaklaşık 1 ila 2 miligramdır (mg). Gerçekte alınan miktar, nasıl sigara içildiğine, ne kadar nefes alındığına, ne kadar derin nefes alındığına ve diğer faktörlere bağlıdır. Sigara içenlerin yaklaşık 3'te 2'si sigarayı bırakmak istediğini söylemekte ve yaklaşık yarısı her yıl sigarayı bırakmaya çalışmakta, ancak çok azı yardım almadan başarılı olabilmektedir. Bunun nedeni, yalnızca fiziksel olarak nikotine bağımlı hale gelmeleri değildir. Ayrıca güçlü bir duygusal (psikolojik) bağımlılık vardır. Nikotin, davranışı, ruh halini ve duyguları etkileyebilir. Sigara içen kişi, sigarayı sosyal aktiviteler ve diğer birçok aktivite ile ilişkilendirebilir. Tüm bu faktörler, sigarayı bırakmayı zor bir hale getirmektedir (17).

Sigarayı bırakmak, kokain veya eroin gibi maddeleri kullanmayı bırakmaktan daha zor olabilir. 2012 yılında araştırmacılar, bağımlı oldukları maddeyi kullanmayı bırakmaya çalışan kişilerle ilgili 28 farklı çalışmayı gözden geçirmişlerdir. Yaklaşık %18'inin içkiyi bırakabildiğini ve %40'tan fazlasının kokaini bırakabildiğini, ancak yalnızca %8'inin sigarayı bırakabildiğini bulmuşlardır. Tütünü bırakmak veya azaltmak, nikotin yoksunluğu belirtilerine neden olur. Nikotinin geri çekilmesi hem fiziksel hem de zihinseldir. Fiziksel olarak, vücut nikotin yokluğuna tepki verir. Kişi zihinsel olarak, davranışta büyük bir değişiklik gerektiren bir alışkanlıktan vazgeçme ile karşı karşıya kalır ve duygusal olarak en iyi arkadaşını kaybetmiş gibi hissedebilir (18).

Düzenli olarak birkaç hafta veya daha uzun süredir tütün kullanan kişiler, kullandıkları miktarı aniden bıraktıklarında veya büyük ölçüde azalttıklarında, yoksunluk belirtileri yaşayabilirler. Nikotin geri çekilmesinde herhangi bir tehlike yoktur, ancak

belirtiler rahatsız edici olabilir. Bu belirtiler genellikle birkaç saat içinde başlar ve yaklaşık 2 ila 3 gün sonra nikotin ve yan ürünlerinin çoğu vücuttan çıktığında zirveye ulaşır. Yoksunluk belirtileri birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir (19).

Nikotin çekilme belirtileri aşağıdakilerden birini yâda birkaçını içerebilir:

- Baş dönmesi (bıraktıktan sonra bir veya 2 gün sürebilir)
- Depresyon
- Hayal kırıklığı, sabırsızlık ve öfke duyguları
- Kaygı
- Sinirlilik
- Uykuya dalma ve uykuda kalma sorunları, kötü rüyalar ve kâbus görme gibi uyku sorunları
- Odaklanmada zorluk
- Huzursuzluk veya can sıkıntısı
- Baş ağrısı
- Yorgunluk
- İştah artışı
- Kilo almak
- Daha yavaş kalp atış hızı
- Kabızlık ve gaz
- Öksürük, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı ve burun akıntısı
- Göğüste sıkışma

Bu belirtiler, kişinin kandaki nikotin seviyelerini yükseltmek ve belirtileri durdurmak için tekrar tütün kullanmaya başlamasına neden olabilir.

2.3. Sigara Bağımlılığının Sağlık Üzerindeki Etkileri

Sigara içmek vücudun hemen hemen her organına zarar verir, birçok hastalığa neden olur ve genel olarak sigara içenlerin hayat kalitesini azaltır. Sigara içildiğinde, zararlı kimyasallar ciğerlere girer ve vücuda yayılır. İlk nefesin ardından nikotin 10 saniye içinde beyine, kalbe ve diğer organlara ulaşır. Kanın aktığı her yere gider, vücudunun her yerine zarar verir. Tütün dumanı teneffüs edilmese bile, yine de zararlı kimyasalları ağzın iç yüzeyinden emilir (20).

Tütündeki nikotin yüksek oranda bağımlılık yapmaktadır. Beynin dopamin adı verilen bir kimyasal salgılamasını sağlamaktadır. Bu kimyasal mutlu eder, konsantre olmaya yardım eder, daha fazla enerji verir. Ancak bu etkiler uzun sürmez. Vücuttaki nikotin seviyeleri azalırken, beyin daha fazla dopamin ister. Ne kadar uzun süre sigara içiliyorsa, kişinin kendini iyi hissetmesi için o kadar fazla dopamine ihtiyacı vardır. Nikotine bağımlı olduğunda, nikotin olmadığı durumda yoksunluk belirtileri olacaktır. Konsantre olmakta zorlanma veya gergin, huzursuz, sinirli veya endişeli hissetme durumu ortaya çıkabilir. Nikotin bağımlılığı ve nikotin yoksunluğu daha fazla sigara içmek istemeye neden olacaktır (21).

Tütün dumanındaki kimyasallar vücuda birçok yönden zarar verebilir. Örneğin:

- Nikotin damarları ve arterleri daraltır.
- Daha hızlı ve daha çok çalışmaya zorlayarak kalbe zarar verir.
- Kan akışını yavaşlatır ve ayaklara ve ellere giden oksijeni azaltır.
- Karbon monoksit, kalbi vücuda kan pompalamak için ihtiyaç duyduğu oksijenden yoksun bırakır. Zamanla hava yolları şişer ve ciğerlere daha az hava girmesine izin verir.
- Fenoller solunum yollarındaki saç benzeri hücreleri felç eder ve öldürür. Bu hücreler solunum yollarının kaplamasını temizler ve onları enfeksiyonlara karşı korur.
- Tütün dumanındaki küçük parçacıklar boğazı ve ciğerleri tahriş eder ve "sigara öksürüğüne" neden olur. Bu, daha fazla mukus üretmeyi sağlar ve akciğer dokusuna zarar verir.
- Amonyak ve formaldehit gözleri, burnu ve boğazı tahriş eder.
- Kansere neden olan kimyasallar, hücrelerin çok hızlı veya anormal şekilde büyümesine neden olur.
- Parmaklarda, dilde ve dişlerde sarı-kahverengi lekelere neden olur.
- Diş kaybı ve ağız kokusu riskini artırır.
- Ciltte sarkmalara ve erken kırışıklıklara neden olur.
- Saçın doğal parlaklığını kaybetmesine neden olur.

Sigara içenlerde yaşam kalitesi azalır ve birçok durum ve hastalık riski ve ayrıca erken ölme riski artar. Sigara içenlerin sigarayla ilgili bir duruma veya hastalığa yakalanması uzun zaman alabilir. Bu nedenle, bazı insanlar başlarına gelmeyeceğine inanır. Uzun süreli sigara içenlerin 2/3 kadarı sigara ile ilgili bir hastalıktan ölmek veya sigara içmeyenlere kıyasla yaşamlarının ortalama 10 yıl kısalması durumuyla karşı karşıyadır. Ayrıca, sigara içmenin ruh sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır. Örneğin, bazı araştırmalar sigara içmenin artan anksiyete, panik atak, depresyon, intihar girişimleri ve şizofreni oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Sigara içmek tüm akciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık %90'ına neden olur. Her yıl göğüs kanserinden daha fazla kadın akciğer kanserinden ölmektedir. Sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) bağlı tüm ölümlerin yaklaşık %80'ine neden olur (22).

2.3.1. Sigara ve Artan Sağlık Riskleri

Sigara içenlerde içmeyenlere göre kalp hastalığı, felç ve akciğer kanseri gelişme olasılığı daha yüksektir (23).

- Koroner kalp hastalığı için 2 ila 4 kat
- Kalp krizi için 2 ila 4 kat
- Akciğer kanseri gelişen erkeklerin oranı 25 kat
- Akciğer kanseri gelişen kadınların oranının 25,7 kat

Sigara içmek genel sağlığın azalmasına, işe devamsızlığın artmasına ve sağlık hizmeti kullanımı ve maliyetinin artmasına da neden olmaktadır.

2.3.1.1. Sigara ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Sigara içenler, kalp ve kan damarlarını etkileyen hastalıklar (kardiyovasküler hastalık) açısından daha büyük risk altındadır. Sigara içmek felç ve koroner kalp hastalığına neden olur. Günde beşten az sigara içen kişilerde bile erken kardiyovasküler hastalık belirtileri ortaya çıkabilir. Sigara içmek kan damarlarına zarar verir ve onları kalınlaştırıp daha da daraltabilir. Bu, kalbin daha hızlı atmasına ve kan basıncının yükselmesine ve pıhtı oluşmasına neden olur. Sigaranın neden olduğu tıkanıklıklar ayrıca bacaklara ve cilde kan akışını azaltabilir (24).

2.3.1.2. Sigara ve Solunum Hastalıkları

Sigara içmek solunum yollarına ve akciğerlerde bulunan küçük hava keselerine (alveoller) zarar vererek akciğer hastalığına neden olabilir. Sigaranın neden olduğu akciğer hastalıkları arasında amfizem, kronik bronşit ve KOAH bulunur. Sigara içmek çoğu akciğer kanseri vakasının nedenidir. Astımı olanlar için, tütün dumanı bir atağı tetikleyebilir veya atağı daha da kötüleştirebilir. Sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre KOAH nedeniyle ölme olasılığı 12 ila 13 kat daha fazladır (24).

2.3.1.3. Sigara ve Kanser

Sigara içmek vücudun hemen hemen her yerinde kansere neden olabilir. En sık karşılaşılan bölgeler:

- Mesane
- Kan (akut miyeloid lösemi)
- Serviks, rahim ağzı
- Kolon ve rektum (kolorektal)
- Yemek borusu
- Böbrek ve üreter
- Gırtlak
- Karaciğer
- Orofarenks (boğaz, dil, yumuşak damak ve bademciklerin kısımlarını içerir)
- Pankreas
- Mide
- Trakea, bronş ve akciğer

Sigara içmek ayrıca kanser hastalarında diğer hastalıklardan ölme riskini de artırmaktadır (25).

2.3.1.4. Sigara ve Diğer Sağlık Riskleri

Sigara içmek vücudun hemen hemen her organına zarar verirken kişinin genel sağlığını da etkilemektedir. Sigara içmek bir kadının hamile kalmasını zorlaştırabilir. Ayrıca bebeğinin doğumdan önce ve sonra sağlığını da etkileyebilir (26). Sigara içmek aşağıdaki riskleri artırır:

- Preterm (erken) doğum
- Ölü doğum
- Düşük doğum ağırlığı
- Ani bebek ölümü sendromu (SIDS veya beşik ölümü olarak bilinir)
- Ektopik gebelik
- Bebeklerde orofasiyal yarıklar

Sigara içmek erkeklerin spermini de etkileyerek doğurganlığı azaltabilir ve ayrıca doğum kusurları ve düşük yapma risklerini artırabilir. Sigara içmek kemik sağlığını etkileyebilir. Çocuk doğurma yıllarını geride bırakan sigara içen kadınların kemikleri, hiç sigara içmeyen kadınlardan daha zayıftır. Ayrıca kırık kemikler için daha büyük risk altındadırlar. Sigara içmek dişlerin ve diş etlerinin sağlığını etkiler ve diş kaybına neden olabilir (27).

Sigara içmek, katarakt riskini artırabilir. Ayrıca yaşa bağlı makula dejenerasyonuna (AMD) neden olabilir. AMD, gözün merkezi görme için gerekli kısmı olan retinanın merkezine yakın küçük bir noktaya verilen hasardır. Sigara içmek, tip 2 diyabetin bir nedenidir ve kontrol edilmesini zorlaştırabilir. Sigara içenler için diyabet geliştirme riski, içmeyenlere göre %30-40 daha yüksektir. Sigara içmek, iltihaplanma ve bağışıklık fonksiyonunun azalması dâhil olmak üzere vücut üzerinde genel olumsuz etkilere neden olur. Ayrıca, sigara içmek romatoid artrit bir nedenidir (28).

2.3.1.5. Pasif Sigara İçmenin Sağlık Riskleri

İkincil duman, yanan bir sigaranın ucundan ve sigara içen kişinin soluduğu dumandan gelir. Pasif sigara olarak da bilinen ikincil dumanı solumak, sigara içenlerle aynı sağlık koşullarına yakalanma riskini artırır. Örneğin, hiç sigara içmeyen birinin sigara içen bir eşi varsa, akciğer kanserine yakalanma riski yaklaşık dörtte bir artar. Bebekler ve çocuklar pasif içiciliğin etkilerine karşı özellikle savunmasızdır. Pasif dumana maruz kalan bir çocukta göğüs enfeksiyonları, menenjit, inatçı bir öksürük gelişme riski yüksektir ve astımı varsa semptomları kötüleşir. Ayrıca bebek ölümü riski ve tutkal kulak adı verilen kulak enfeksiyonu riski altındadırlar (21).

2.3.1.6. Bırakma ve Azalan Riskler

Sigarayı bırakmak kardiyovasküler riskleri azaltır. Sigarayı bıraktıktan sadece 1 yıl sonra kalp krizi riski keskin bir şekilde düşer. Sigarayı bıraktıktan sonraki 2 ila 5 yıl içinde, felç riski sigara içmeyenlerinkine kadar düşebilir. Sigara bırakıldığında ağız, boğaz, yemek borusu ve mesane kanseri riskleri 5 yıl içinde yarı yarıya düşer. Sigarayı bıraktıktan on yıl sonra akciğer kanserinden ölme riski yarı yarıya düşer (29).

2.4. Sigara Bağımlılığı İle Mücadele

Hükümetler, DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'nin (TKÇS) tütün kontrolü hükümlerini benimseyerek ve uygulayarak tütünün neden olduğu zararları azaltmaya çalışmaktadır. DSÖ TKÇS'nin tütün kontrol hükümleri arasında tütün talebini azaltan hükümler ile tütün üretimini, dağıtımını, bulunabilirliğini ve arzını azaltan diğer hükümler bulunmaktadır (30).

Etkili tütün kontrol müdahaleleri arasında tütün fiyat artışları, tütün karşıtı kitle iletişim kampanyaları ve kapsamlı dumansız alanlar oluşturma politikaları yer almaktadır. Kanıtlar, bu stratejilerin hem bireysel olarak hem de kapsamlı bir tütün önleme ve kontrol çabasının bir parçası olarak uygulanmasının yetişkinler ve gençler arasında sigara içmeye başlamayı ve kullanımını azaltabileceğini göstermektedir.

Kapsamlı tütün önleme ve kontrol çabaları, gençler ve genç yetişkinler arasında tütüne başlanmasını önlemek, yetişkinler ve gençler arasında sigarayı bırakmayı teşvik etmek, ikincil dumana maruz kalmayı ortadan kaldırmak ve nüfus grupları arasında tütünle ilgili eşitsizlikleri belirlemek ve ortadan kaldırmak için nüfus temelli müdahalelerin koordineli uygulanmasını içerir. Programlar yerel veya ulusal düzeylerde eğitimsel, düzenleyici, ekonomik ve sosyal stratejiler dahil olmak üzere çok sayıda kanıta dayalı stratejiyi birleştirir ve entegre eder (31).

Kapsamlı bir tütün önleme ve kontrol çabasının temel bileşenleri olan kanıta dayalı müdahaleler şunları içerir:

- Çoklu medya formatlarını kullanan kitlesel erişimli sağlık iletişimi kampanyaları.
- Tütün kullananların sayısını azaltacak, tüketilen tütün miktarını azaltacak ve gençlerin tütün kullanmaya başlamasını engelleyecek tütün ürünlerinde birim fiyat artışları.

- İkincil sigara dumanına istem dışı maruz kalmayı önlemek için restoranlar ve barlar dâhil olmak üzere iş yerlerinin tüm kapalı alanlarında ve halka açık yerlerde sigara içilmesini yasaklayan kapsamlı dumansız alan politikaları.

Türkiye’de, tütün kontrol çalışmalarının etkili olabilmesi için politik düzeyde kararlılık gösteren devlet başarılı çalışmalar sergilemiştir. Tütün kontrol çalışmaları sürecinde sivil toplum örgütlerinin de teşvikiyle devlet, tütün üretiminin milli gelirde önemli bir yer tuttuğu ve kültürel olarak yerleşmiş olduğu bir ülkede tütün kontrolü çerçeve sözleşmesinin imzalanmasına karar vermiştir. 2004 yılında tütün kontrolü çerçeve sözleşmesi Türkiye tarafından imzalanmış ve onaylamıştır.

Türkiye’de 1996 yılında hazırlanan 4207 sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Kontrolü ve Önlenmesine Dair Kanunun yürürlüğe girmiş ve bu kanun ile tütün ve tütün ürünleri ile ilgili reklamlar yasaklanırken ve eğitim kurumları ve toplu taşıma araçlarındaki kapalı alanlarda tütün ve tütün ürünleri kullanımı kanun yoluyla engellenmiştir (32).

5727 sayılı kanun ile tütün kullanımı tüm toplu taşıma araçları, eğitim kurumları ve ve tüm kapalı alanlarda yasaklanmıştır (33). Bu kanun kapsamında:

- “Firmalar her ne amaçla olursa olsun üretilen ve pazarlaması yapılan tütün ürünlerini bayilere veya tüketicilere, teşvik, hediye, eşantiyon, promosyon, bedelsiz veya yardım olarak dağıtamazlar.”
- “Her ne amaçla olursa olsun, tütün ürünlerinin isim, logo veya amblemleri kullanılarak bildirim yapılamaz, basın-yayın organlarına ilân verilemez.”
- “Her türlü sakız, şeker, çerez, oyuncak, kıyafet, takı, aksesuar ve benzeri ürünler tütün ürünlerine benzeyecek veya markasını çağrıştıracak şekilde üretilemez, dağıtılamaz ve satılamaz.”
- “Tütün ürünleri, paket açılarak adet şeklinde veya daha küçük paketlere bölünerek satılamaz.”
- “Tütün ürünleriyle ilgili izmarit, paket, ağızlık, kâğıt ve benzeri atıklar çevreye atılamaz.”
- “Her ne amaçla olursa olsun, tütün ürünlerinin isim, logo veya amblemleri kullanılarak bildirim yapılamaz, basın-yayın organlarına ilân verilemez.”

- “Tütün ürünleri üreten ve pazarlamasını yapan firmalar, her ne surette olursa olsun hiçbir etkinliğe isimlerini, amblemlerini veya ürünlerinin marka ya da işaretlerini kullanarak destek olamazlar.”
- “Bu ürünlerin kullanılmasını özendiren veya teşvik eden kampanyalar düzenlenemez.”
- “Her türlü sakız, şeker, çerez, oyuncak, kıyafet, takı, aksesuar ve benzeri ürünler tütün ürünlerine benzeyecek veya markasını çağrıştıracak şekilde üretilemez, dağıtılamaz ve satılamaz. Tütün ürünleri sektöründe faaliyet gösteren firmaların isimleri, amblemleri veya ürünlerinin marka ya da işaretleri veya bunları çağrıştıracak alâmetleri kıyafet, takı ve aksesuar olarak taşınamaz.”
- “Tütün ürünleri sektöründe faaliyet gösteren firmalara ait araçlarda bu ürünlere ilişkin markaların tanınmasını sağlayacak bir uygulamaya gidilemez.”

2007 yılında, Sağlık Bakanlığı, Ulusal Tütün Kontrol Programını açıklamıştır. Bu program ülke genelinde tütün kullanımını etkili ve hızlı bir şekilde azaltmak amacıyla yapılması gereken tüm faaliyetlere ilişkin bilgileri içermektedir (34). Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Ulusal Tütün Kontrol Programı çalışmalarının hedefleri aşağıda listelenmiştir.

- “Tütün reklamlarının önlenmesi ve sigara fiyatlarının arttırılması yolu ile sigara içen kişilerin aktif içici olarak tütüne doğrudan maruz kalmalarının önlenmesi.”
- “Herkesin pasif sigara içiminden korunmasını olası kılacak tütünsüz bir çevre (hava) ortamının sağlanması.”
- “Halkın genelinin tütün kullanımının sağlık üzerindeki istenmeyen etkileri konusunda duyarlılığının arttırılması yolu ile kendileri için sağlıklı bir yaşam tarzı seçmeleri konusunda yönlendirilmelerini sağlayacak yasal ve idari bir çerçevenin belirlenmesi.”

2.5. Sigara Bağımlılığının Genetiği

Sigara bağımlılığının genetik yönünü araştırmak amacıyla yapılan çalışmalar genetik geçişin en iyi şekilde izlenebileceği aile ve ikiz çalışmaları ile başlamıştır. 1958 yılında Almanya da yapılan ilk ikiz çalışmasında; sigara bağımlılığındaki uyumun çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde daha yüksek olduğu bulunmuştur (35). Daha büyük örneklemeler üzerinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İskandinavya, Avustralya ve Japonya’da gerçekleştirilen çalışmalar sigara bağımlılığının yanısıra sigaraya başlama yaşı, ne kadar sigara içildiği, sigarayı bırakma başarısı gibi davranışların da genetik etkenlerden oldukça etkilendiğini göstermiştir (36, 37).

Aile düzeyinde gerçekleştirilen çalışmalarda da sigara içen bireylerin ailelerinde de sigara içme öyküsünün yoğun bir şekilde var olduğu gösterilmiştir. Kişiler, ailesinde sigara içen bireyler olduğunda, bu durumdan etkilenmekte ve daha erken sigaraya başlamakta ve daha fazla sigara içmektedirler (4, 36).

Sigara bağımlılığı konusunda yayınlanmış moleküler genetik çalışmalar çoğunlukla aday genlerin sigara bağımlılığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi şeklinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda, aday genler çoğunlukla nikotinik asetilkolin reseptörlerini kodlayan genler, nikotinin metabolizmasını etkileyen genler, dopamin ile ilişkili genler ve serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genler arasından seçilmiştir (3). Sigara bağımlılığı araştırmalarında ilk olarak nikotinin metabolizmasını etkilediğinden dolayı karaciğer sitokrom sistemi (CYP) ile ilişkili genler üzerinde çalışılmıştır. Sitokrom sistemi enzimlerinden biri olan CYP2A6 enzimi karaciğerde nikotini kotinine dönüştürme görevini yerine getirmektedir (38).

Sigara ve diğer birçok bağımlılık türünün gelişiminde en önemli nörotransmitterlerden biri beyin ödül düzeneğini doğrudan etkileyen dopamindir. Dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçlar sigara ve diğer bağımlılık türlerinin tedavisinde olumlu sonuçlar verirken bu konudaki genetik çalışmalar umut vaat etmektedir (39). Sigara bağımlılığı ve sigara içildiğinde duyulan psikolojik haz esasında dopamin salgılanmasıyla ilişkilidir. Reseptörlerin uzun süre nikotine maruz kalması durumunda dopamin yeterliliği azalır ve giderek daha fazla nikotine ve aynı şekilde daha fazla sigara içilmesine ihtiyaç duyulur (40).

Nikotin vücuda girdiğinde kan-beyin bariyerini hızlıca geçerek, nikotinik asetilkolin reseptörlerini uyarır (41). Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin var olan 5 alt ünitesinden $\alpha 3, \alpha 5, \beta 4$ alt üniteleri 15. kromozomda (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4), $\alpha 6$ ve $\beta 3$ alt üniteleri ise 8. kromozomda (CHRNA6-CHRNA3) yer alır. Bu reseptörler üzerine yapılan birçok genom boyu ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), kromozom 15q24-25.1 konumunda yer alan CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 reseptör alt ünitesindeki varyasyonların nikotin bağımlılığı, sigara içime durumu ve akciğer kanseri gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir (42). GWAS çalışmaları CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 reseptör alt ünitesindeki varyasyonların nikotin bağımlılığının şiddeti ve yoksunluk belirtileri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (43).

Bir başka GWAS çalışması, nikotin toleransı, yoksunluk belirtilerinin şiddeti ve sigarayı bırakabilme durumu ile CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 gen kümeleri arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (44). Bir diğer çalışmada CHRNA5 ve CHRNA4 gen kümelerinin nikotin yoksunluk belirtilerinin şiddetini belirlediği belirtilmiştir (45). Farmakogenetik çalışmalarda, bu tek nokta polimorfizmlerinin nikotin replasman tedavisine yanıt oranlarında belirleyici olduğu vurgulanmıştır (46, 47). Özellikle CHRNA4 geninin nikotin replasman tedavisine verilen yanıtı etkilediği keşfedilmiştir (48).

Bağımlılık genetiğinin araştırılmasında epigenetik mekanizmalar da önemli yer tutmaktadır (39). Özellikle gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda deney hayvanlarında birçok epigenetik değişiklikler olduğu ve bazı transkripsiyon faktörlerinin sentez hızının değiştiği gösterilmiştir (49). Epigenetik mekanizmaların sigara bağımlılığı üzerinde etkin rol oynadığına ilişkin giderek daha fazla kanıt ortaya çıkarken bu durum tedavi seçenekleri açısından umut vaat etmektedir (50).

Tütün kullanımı, dünya genelinde başta gelen, önlenebilir morbidite ve mortalite nedenidir. İkiz ve aile çalışmaları, hem genetik hem de çevresel faktörlerin tütün kullanım davranışlarına önemli katkıda bulunduğunu göstermiştir (51, 52). Tütünün birincil psikoaktif bileşeni olan nikotin, hem merkezi hem de periferik sinir sistemleri üzerinde geniş bir etki yapabilir (53). Dünya çapında sigara içenlerin %80'i, tütün tüketiminin hala önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır (54). Tütün içimi özellikle akciğer ve kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra birçok kanser gibi çeşitli bozukluklar geliştirme riskini artırır (55).

Sigara kullanım fenotiplerinin, sosyal-çevresel, psikolojik ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan karmaşık özellikler olduğunu bilmek önemlidir. Bu etkileşimler, halk sağlığı müdahaleleri geliştirilirken dikkate alınmalıdır. Sigara kullanımının önlenmesinde ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, mevcut tedaviler sigara içenlerin sadece bir kısmı için etkilidir.

Sigaraya bağlı sağlık sonuçlarının altında yatan biyolojik mekanizmanın belirlenmesinde belirli genetik varyantların tanımlanmasına ihtiyaç duyulurken, bu varyantların sigara kullanımını etkilemek için çevre ile nasıl etkileşime girdiğinin anlaşılması, sigara içicilerinin kişisel risk ve ihtiyaçlarına yönelik müdahalelerin daha etkili bir şekilde düzenlenmesi için gereklidir (56). Gen çevre etkileşimi çalışmalarında, genetik etkiler ikiz ve aile çalışmalarında gizli değişkenler olarak ya da moleküler genetik çalışmalarda gerçek ölçülen genler olarak modellenenir.

Tütün kullanımında gen-çevre etkileşimlerinin önemine dair farkındalığa rağmen, konuyla ilgili mevcut çalışmalar sınırlıdır. Çalışmalar, bupropion (bir tür sigara bıraktırma ilacı) ve sigara bırakma için nikotin replasman tedavisine yanıt olarak genetik varyasyonun rolüne destek sağlamaktadır (56).

Bağımlılık, beynin ödül döngüsünü değiştiren ve sonuç olarak bir takım davranışsal değişikliklere yol açan kronik, tekrarlayan bir hastalıktır. Bağımlılığı olan bireylerin bırakmak için güçlü istekleri vardır, ancak başarılı tedavi ve iyileşme oranları düşüktür. Örneğin, 2015 yılında ABD'de sigara içenler arasında tahmini olarak %68'lik bir kesim bırakmak istemiş, %55'i son bir yıl içinde bir bırakma girişiminde bulunmuş, ancak sadece %7'si başarılı olmuştur (57).

Bağımlılık araştırmasını geliştirmek için işbirlikçi çabaları en üst düzeye çıkarmak amacıyla Baurley ve arkadaşları tarafından Smokescreen adlı bir genotipleme dizisi geliştirilmiştir. Bu özel dizi, insan genetik varyasyon analizi, bağımlılığın genetiği, ilaç metabolizması ve tedaviye verilen yanıtta, sigara ve nikotin bağımlılığı üzerine vurgu yapmaktadır. Bu dizi, araştırmacıların standart, yüksek verimli bir platformda genom, aday gen ve bağımlılık, tütün kullanımı, tedavi yanıtı, komorbiditeler ve ilişkili hastalıkların yol tabanlı ilişki analizlerini gerçekleştirmelerini sağlamaktadır (58).

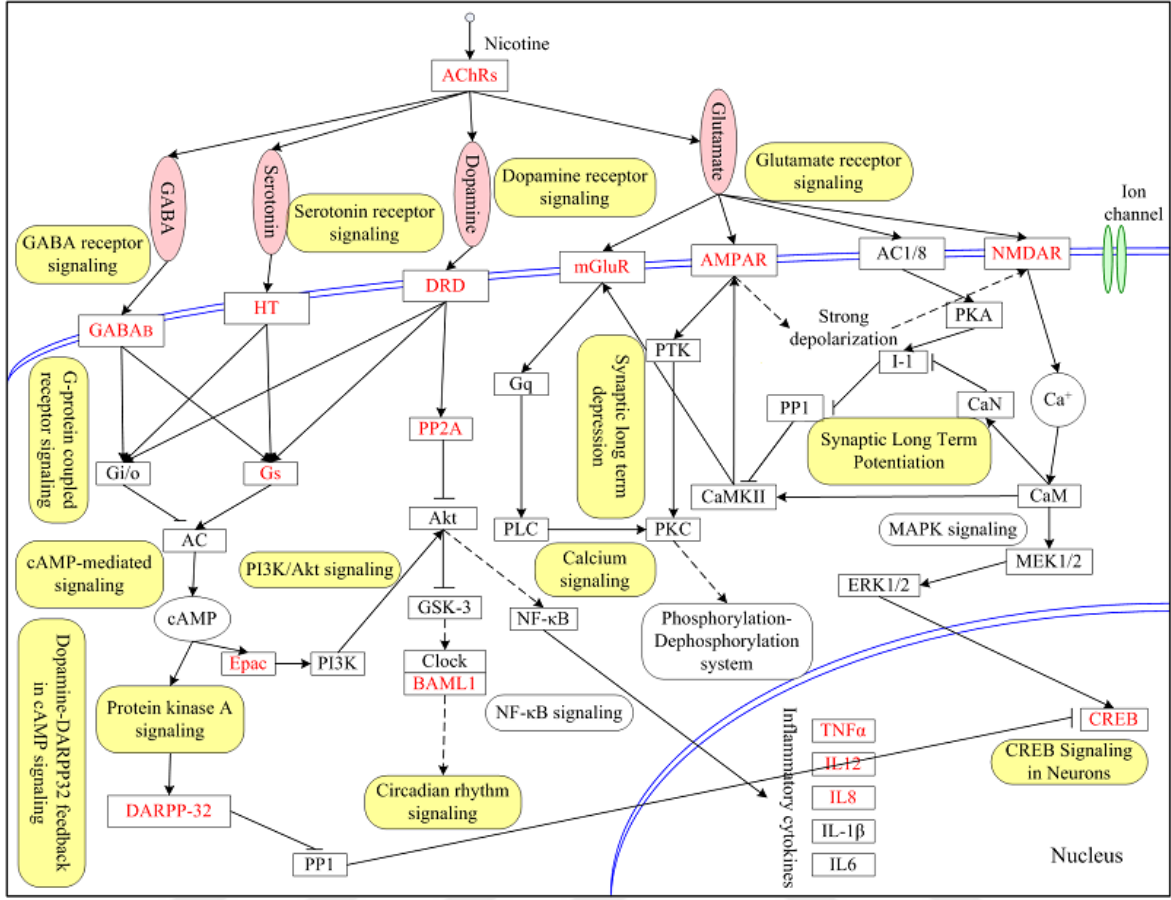
CD81, protein etkileşimlerini koordine eden ve dopaminerjik sinyallemede yer alan bir transmembran proteindir. Murphy tarafından gerçekleştirilen bir tez çalışmasında Cd81 kayıp fonksiyonunun yetişkin farelerde nikotin tüketimini arttırdığı gösterilmiştir (59).

López-Flores, farklı insan popülasyonlarından bildirilen tütün tüketimi ile ilgili CYP2A6 gen değişkenliğinin etkilerini güncelleyen ve vurgulayan, çeşitli popülasyon çalışmalarını ve belirli parametreleri kullanarak bir popülasyonun adreslenmesinde ve karakterize edilmesindeki önemini analiz eden bir çalışma gerçekleştirmiştir (52).

Çapraz platform genetik verilerini yorumlanabilir ve kolay erişilebilir hale getirecek şekilde toplamak, küratörlüğünü yapmak ve entegre etmek için, Fang ve arkadaşları nikotin maruziyetine yönelik davranışlar veya hastalıklar ve biyolojik yanıtla ilgili genler için kapsamlı bir veri tabanı olan Tütün ve Sigara İçeren Genetik Kaynakları (GRONS) geliştirmiştir (53). Şekil 4'te bu çalışmada oluşturulan nikotin bağımlılığına ait moleküler ağ verilmiştir. Bu ağ, nikotin bağımlılığına özgü ağda ve literatür araştırmasında tanımlanan nikotin bağımlılığı ile ilgili yollara veya geçiş yoluna dayalı olarak oluşturulmuştur. Genler kırmızıyla vurgulanırken, nörotransmitterler pembe elips olarak gösterilmiştir. Zenginleştirilmiş yollar sarı arka planda vurgulanmıştır.

Chenoweth ve arkadaşlarının, genom geneli yaklaşımları kullanan sigara içicilerindeki Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) üzerindeki yeni genetik etkilerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirdikleri bir meta-analiz çalışmasında, NMR ile ilişkili üç bağımsız kromozom 19 sinyali (rs12459249, rs111645190 ve rs185430475) ortaya çıkarılmıştır (60).

Sigara bağımlılığı, nikotin nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlandığında başlar, ancak süreç nihayetinde çok çeşitli nöronal işlevlere katılan proteinleri içerir. Dr.Laura Jean Bierut ve St. Louis'deki Washington Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir araştırma, temel beyin işlevlerini kodlayan birkaç genin, bir bireyin nikotinin bağımlılık yapıcı etkilerine karşı savunmasızlığını etkileyebileceğini öne sürmüştür (42).



Şekil 4. Nikotin bağımlılığı moleküler ağı (Fang'dan, 53)

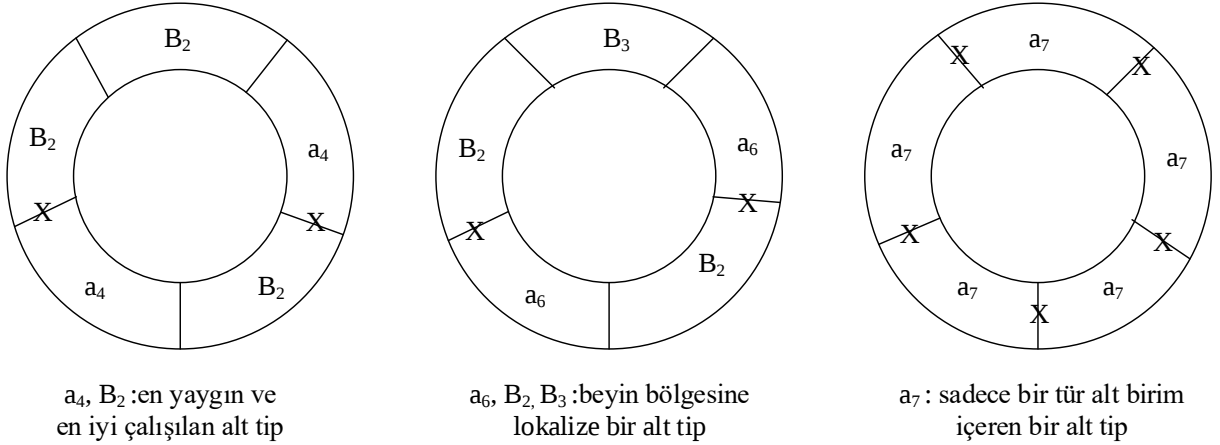
Genom çapında ilişki çalışması, orta ila şiddetli nikotin bağımlılığı olan bir grup sigara içicisinin genetik profillerini, üyeleri en az 100 sigara tüketmiş ancak nikotine bağımlı hale gelmemiş başka bir grubun profilleriyle karşılaştırmıştır. İncelenen binlerce küçük genetik varyasyondan birkaçı nikotin bağımlılığıyla ilişkili genlerle bağlantılı bulunmuştur. Biri, hücrelerin içindeki atık imha organelleri tarafından hangi proteinlerin parçalanması ve elimine edilmesi gerektiğini belirlemeye yardımcı olan VPS13A adlı bir genin içindeyken nikotin bağımlılığıyla ilişkili ikinci varyasyon, diğer araştırmacıların Alzheimer hastalığında plazma amiloid beta proteini seviyeleriyle ilişkilendirdiği CTNNA3 adlı bir genin içinde bulunmuştur (42). Hücrelerin uyarıma tepkisini kontrol eden kalsiyum kanallarıyla ilişkili iki gen de vurgulanmıştır. Bunlar akciğerlerdeki kalsiyum kanalını oluşturan proteini kodlayan ve diğer araştırmaların kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilişkilendirdiği CLCA genidir (42).

St. Louis araştırmacıları ayrıca nikotin bağımlılığı ile NRXN1 geni arasında şüpheli bir ilişkiyi doğrulamıştır. Bu gen, nörotransmitter salınımını ve hücreden hücreye iletişimin diğeri yönlerini etkileyen, nöroksinler adı verilen bir protein ailesindendir. Diğeri ekipler tarafından yapılan önceki araştırmalarda, bu ailedeki genler diğeri bağımlılıklarla ilişkilendirilmişti. Daha yakın zamanlarda, Virginia Üniversitesi'nden Dr. Ming Li liderliğindeki NIDA (National Institute on Drug Abuse) tarafından finanse edilen bir ekip, NRXN1 geninin varyantlarını 600 aileden 2.000 kişide nikotin bağımlılığına bağlamıştır (61).

2.5.1. Nikotinik Asetilkolin Reseptör Genleri (nAChR)

Bir sigara kullanıcısı uyandıktan kısa bir süre sonra sigaraya kullanıyor, günde bir paket sigara içiyor ve bağımlı olabiliyorken bir başkası ara sıra birkaç sigara içiyor ama asla nikotin ihtiyacından etkilenmeyebilmektedir. Üçüncü bir kişi ise gençken bir süre sigara içmesine rağmen sonra bırakmayı başarabilmektedir. Son zamanlarda NIDA tarafından finanse edilen birkaç araştırmaya göre, bireyler, nikotinin bağlandığı beyin reseptörünün özelliklerini belirleyen yarım düzine genin farklı biçimlerini miras aldıklarından bu tür zıt sigara alışkanlıkları ve tepkileri ortaya çıkabilmektedir (62).

Bilim adamları uzun zamandır nikotinin etkilerini hafızayı, uyarılmayı, dikkati ve ruh halini etkileyen bir nörokimyasal olan asetilkolin reseptörlerine bağlanarak oluşturduğunu bilmekteydiler. Bu nikotinik asetilkolin (nACh) reseptörleri, bir portakalın bölümleri gibi, merkezi bir gözenek etrafında düzenlenmiş beş alt birimden oluşmaktadır. Yeni çalışmalarla tanımlanan genlerin her biri, nACh reseptörlerinde alt birimler olarak görev yapan α 2-10 ve β 2-4 etiketli bir düzine proteinden birini işaret etmektedir. Bu genleri kodlayan DNA'daki varyasyonlar, üretilen proteinlerin yapısını veya miktarını değiştirebilirken bu da nikotin molekülleri reseptörlere bağlandığında ne olacağını belirleyebilmektedir (63).



Şekil 5. Nikotinik reseptörler, bileşen proteinler ve aktivite açısından değişim

Nikotin, etkilerini her biri merkezi bir gözenek etrafında bir daire şeklinde düzenlenmiş beş proteinden oluşan nikotinik asetilkolin (nACh) reseptörlerine bağlanarak başlatmaktadır. Reseptörler, kurucu proteinleri ve fizyolojik ve farmakolojik özellikleri bakımından farklılık gösteren alt tiplerde meydana gelir. Yıldız işaretleri, nikotin ve asetilkolinin her bir reseptör alt tipine nerede bağlandığını göstermektedir. Başlangıçta, nACh reseptör proteinlerinin nikotin bağımlılığı üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalar, $\alpha 4$ ve $\beta 2$ alt birimlerine odaklanmıştır. Bunlar beyinde en çok bulunan ve en yaygın nACh alt birim proteinleridir. Hayvan ve insan görüntüleme çalışmaları, iki $\alpha 4$ ve üç $\beta 2$ alt biriminden oluşan nACh reseptörlerinin nikotinin ödüllendirici etkileri için kritik olduğunu göstermiştir (64).

Yeni çalışmalar, daha az yaygın olan nACh reseptör proteinlerini kodlayan genleri vurgulamaktadır. Araştırmacılar, $\alpha 3$, $\alpha 5$ ve $\beta 4$ proteinleri için kromozom 15'te bulunan genleri, sigaraya erken başlama, bağımlılığa geçiş ve sigarayla ilişkili iki hastalık: akciğer kanseri ve periferik arter hastalığı ile ilişkili bulmuşlardır. Araştırmacılar ayrıca, bir kişinin ilk sigarayı denediğinde aşırı baş dönmesi yaşayıp yaşamadığının yanı sıra bağımlılık riskinin de kısmen $\alpha 6$ ve $\beta 3$ proteinleri için genlere - kromozom 8'e - bağlı olduğunu bulmuşlardır. Birlikte ele alındığında sonuçlar, birkaç nACh reseptör proteini için genlerin, çok aşamalı nikotin bağımlılığı sürecinin farklı yönlerini tetiklediğini göstermektedir (65).

Colorado Üniversitesi'nden Dr. Marissa A. Ehringer tarafından yürütülen bir araştırma, sigaraya karşı ilk tepkilerini hatırlamaları istenen 17 ila 21 yaşındaki 1.000'den fazla kişinin yanıtlarını incelemiştir. Bütün gençler bir ara en az bir ay boyunca neredeyse

her gün sigara içmişlerdi, ancak hepsi sigaraya devam etmemiş ya da nikotin bağımlısı hale gelmemişlerdi. Araştırmacılar, gençlerin raporlarını DNA analizleriyle karşılaştırmış, focus3 proteini genine ve özellikle de bazı bireylerde genin alternatif formlarını veya alellerini üreten tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) adı verilen yedi küçük varyasyona odaklanmışlardır (62).

Araştırmacılar ayrıca, nACh proteinlerinin sigara tepkileri üzerindeki rollerini araştırmak için genetiği değiştirilmiş hayvanlarla deneyler yapmaktadır. NIDA tarafından finanse edilen araştırmacılar Dr. M. Imad Damaj ve Virginia Commonwealth Üniversitesi'ndeki meslektaşları, yakın zamanda, çeşitli nACh alt birim proteinleri için genleri silinmiş olan farelerin, nikotin yoksunluğunun profillerini sergilediğini göstermiştir. Örneğin, $\beta 2$ proteini için genin çıkarılması, diğer geri çekilme belirtilerini etkilemeden anksiyete ve tiksinti ifadelerini azaltmış; tersine, $\alpha 7$ proteini için genden yoksun hayvanlar ağrıya karşı daha az aşırı duyarlılık göstermiş; ve $\alpha 5$ proteininin silinmesi, nikotin çekilmesinin fiziksel işaretleri olarak kabul edilen daha az pençe titremesi ve destek hareketiyle sonuçlanmıştır. Genel olarak bulgular, $\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptör proteininin nikotin çekilmesiyle tetiklenen olumsuz duygulara katkıda bulunduğunu, $\alpha 5$ ve $\alpha 7$ proteinlerinin ise geri çekilme sürecinin belirli bedensel belirtilerini desteklediğini göstermektedir. Dr. Damaj ve meslektaşları tarafından yapılan daha yakın tarihli bir araştırma, $\alpha 6$ proteininin nikotin ödülünü ve nikotin çekilmesinin tetiklediği olumsuz duyguları etkilediğini, ancak geri çekilme sürecinin akut nikotine bağlı fiziksel belirtilerini etkilemediğini öne sürmüştür (66, 67).

$\beta 3$ SNP'lerin dördü için, gençlerin sahip oldukları alel, bulantı, baş dönmesi veya artan enerji gibi olumlu duygular veya depresyon veya anksiyete gibi olumsuz duyguları içerebilecek sigaraya ilk tepkileri ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, bazı kardeş çiftler de dâhil olmak üzere yaklaşık 2.500 denekten oluşan ayrı bir örneklemin takip çalışmasında bu $\beta 3$ SNP'lerden ikisine tekrar bakmışlardır. Bu tamamlayıcı analiz aynı zamanda bu dört $\beta 3$ SNP'nin, bireylerin ilk sigara içme tepkilerini, özellikle de baş dönmesi veya rahatlama duygularını şekillendirdiğine dair kanıtlar bulmuştur. Takip ayrıca, $\alpha 6$ proteini genindeki bir SNP'nin benzer etkilerine işaret etmiştir. Daha yakın zamanlarda, Colorado araştırmacıları, St. Louis'deki Washington Üniversitesi'nden Dr. Laura Jean Bierut'un ekibiyle işbirliği içinde, üçüncü bir numunede 3 SNP ile nikotine erken yanıt arasında bir ilişki bulmuşlardır (42).

Dr. Ehringer ve meslektaşları, sigaraya ilk tepkilerle ilişkili olan aynı $\alpha 6$ ve $\beta 3$ SNP'lerin yetişkinlerdeki nikotin bağımlılığı ile de ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Dr. Ehringer, bir kişinin ilk deneyden sonra nikotin kullanmaya devam edip etmediğini belirlemede, erken sigara deneyimlerinin yoğunluğunun karakterleri kadar önemli olabileceğini (hoş veya nahoş) varsaymıştır. Örneğin, baş dönmesi, insanların genel olarak hoşlandığı bir his değildir, ancak ilk birkaç sigaradan sonra yoğun baş dönmesi bildirmek, yetişkinlikte nikotin bağımlılığı ile ilişkilidir (64).

Başka bir projede, üç nACh reseptör proteinini ($\alpha 3$, $\alpha 5$ ve $\beta 4$) kodlayan bir kromozom 15 bölgesindeki genler ile bireylerin sigara ve alkolle ilgili deneyimleri arasındaki ilişkileri test edilmiştir. Gençlerle yapılan ilk çalışma ve yetişkinlerle daha büyük, daha odaklanmış bir çalışma, biri $\alpha 5$ geninde, biri $\beta 4$ geninde ve biri bu genler arasında bulunan üç SNP'yi bireylerin her iki maddeyi de kullanmaya başladıkları yaşa bağlamıştır. Bu SNP'lerin her biri için, bir alel ilk önce alkol içip tüketmiş olmakla, diğeri ise bunu daha sonra yapmış olmakla ilişkilendirilmiştir. Dr. Ehringer ve meslektaşları, bu bölgedeki genlerin, insanların sigara içmeye başladıkları yaşı etkileyen bir karakter özelliği olan sorunlu risk almaya karşı savunmasızlık sağladığını varsaymışlardır (65).

Dr. Ehringer'in belirlediği gibi, sigaraya başlama yaşı üzerindeki genetik bir etkinin halk sağlığı ile ilgili sonuçları olabilir. Araştırmalar, gençlerin ilk uyandıklarında sigara içenlerinin bağımlı olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Utah Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Dr. Robert B. Weiss ve meslektaşlarına göre, bu özellikle $\alpha 5$ proteini geninin belirli alellerini miras alan kişiler için geçerli olabilir. $\alpha 3$, $\alpha 5$ ve $\beta 4$ proteinleri için genler ile nikotin bağımlılığının şiddeti arasındaki bağlantıları araştıran bu araştırmacılar, 2800'den fazla Avrupalı-Amerikalı uzun süreli sigara içicisinden sigara içme öyküleri, tanısal değerlendirmeler ve DNA toplamıştır. Araştırmacılar, $\alpha 5$ geninde, alternatif allelleri şiddetli nikotin bağımlılığı için farklı risk seviyelerine karşılık gelen birkaç SNP bulmuşlardır. Dr. Weiss, bu SNP'lerin yüksek risk alellerine sahip kişilerin özellikle erken sigara önleme müdahalelerinden fayda görebileceğini öne sürmüştür (68). Son çalışmalar, nikotinik asetilkolin reseptörünün alt birimleri için genleri erken sigara içmeye, tütün dumanına ilk tepkilere ve bağımlılığa karşı savunmasızlığa bağlamaktadır. Tablo 1'de sigara bağımlılığı ile ilişkisi ortaya konmuş nAChR gen kümesi üzerindeki bazı varyantlar verilmiştir.

Tablo 1. nAChR gen kümesi üzerindeki varyantlar

	Gen Alt Ünitesi	Çalışma Türü	Katılımcılar	Araştırmacılar
İlk sigarada baş dönmesi	β_3	Gen ilişkisi	1,075 genç sigara içen ve içmeyen	Marissa A. Ehringer ve ark.
İlk sigaradan zevk alma	α_5	Gen ilişkisi	435 yetişkin sigara içen	Laura Jean Bierut, Ovide Pomerleau, Richard Sherva ve ark.
Sigaraya başlama yaşı	α_5, β_4	Gen ilişkisi	1,075 genç sigara içen ve içmeyen	M. A. Ehringer ve ark.
Erken yaşta sigara içenlerde artan bağımlılık riski	α_5	Aday gen	2,827 uzun süreli sigara içen	Robert B. Weiss ve ark.
Bağımlılığa geçiş	β_3	Genom çapında ilişki	1.929 sigara içen, Nikotin Bağımlılığının Ortak Genetik Çalışması	L.J. Bierut, Scott Saccone ve ark.
Bağımlılığa geçiş	$\alpha_3, \alpha_5,$ β_3	Aday gen	1.929 sigara içen, Nikotin Bağımlılığının Ortak Genetik Çalışması	L.J. Bierut, S. Saccone ve ark.
Bağımlılığa geçiş	α_5	Genom çapında ilişki	Yaklaşık 15,000 yetişkin	Wade Berrettini ve ark.
Bağımlılığa geçiş	α_3	Genom çapında ilişki	Yaklaşık 14,000 sigara içen, 16,000 içmeyen	Kári Stefánsson ve ark.
Akciğer kanseri ve periferik arter hastalığı	α_3	Genom çapında ilişki	Yaklaşık 14,000 sigara içen, 16,000 içmeyen	K. Stefánsson ve ark.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada nikotin bağımlılığı ile ilişkili $\alpha 5$ SNP'lerinden biriyle riskin başka bir yönü ilişkilendirilmiştir. Dr. Bierut, Ovide Pomerleau ve meslektaşları, yüksek risk aleline sahip normal sigara içenlerin, ilk sigara içtiklerinde zevkli bir yanıt aldıklarını hatırlama olasılıklarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Dr. Bierut, Scott Saccone ve meslektaşları, $\alpha 5$ ve $\beta 3$ nACh reseptör proteinleri için genlerin, bir bireyin sigara içmekten bağımlılığa ilerleme riskini etkilediğini bulmuşlardır. Çalışmalarına DNA ile katkıda bulunan 1.900 kişinin her biri yaşamları boyunca en az 100 sigara içmiş; Nikotin Bağımlılığı için Fagerstrom Testine göre yaklaşık yarısı nikotine orta ila ciddi derecede bağımlıyken diğerleri bağımlılık geliştirmemişti. Araştırmacılar, bu farklı sigara içme geçmişleri ile önceki araştırmaların nikotin bağımlılığı ile bağlantılı olduğu 348 gen içindeki 4.000 SNP arasındaki korelasyonları aramışlardır. En güçlü ilişkiler ikisi $\alpha 3$ nACh reseptör alt birimi geninde, ikisi $\beta 3$ alt birim geninde ve biri $\alpha 5$ alt birim geninde olmak üzere beş SNP ile olmuştur. A5 allellerinden biri, alternatif alelinin riskini iki katına çıkardığı görülmüştür (69).

Dr. Bierut, nikotine bağımlı olmayan katılımcılarının bağımlılık yapıcı etkilerine alışılmadık derecede dirençli olduğunu ifade etmiştir. Bunlar her an bırakabilen sigara içicilerdir. Deneme katılımcılarının genetik yapısının, 100 sigara eşiğini geçse bile onları koruma yollarını belirlemek, önleme ve tedavi için güçlü ipuçları sağlayabilir. Her iki St. Louis çalışması da Colorado çalışmalarının sonuçlarında vurgulanan $\beta 3$ proteini geni ile bu nikotin bağımlılığı arasında bir bağlantı bulmuştur (69).

Diğer bazı araştırmacılar, St. Louis ekibinin bulgularını doğrulamış ve genişletmiştir. Örneğin, Pennsylvania Üniversitesi'nden Dr. Wade Berrettini ve meslektaşları, $\alpha 5$ proteini genindeki SNP'lerin, günde beşten az sigara içmeye kıyasla günde bir paket sigara içme riskini etkilediğini bulmuşlardır. İzlanda Reykjavik merkezli bir biyofarmasötik şirketi olan deCODE Genetics'den Dr. Kári Stefánsson tarafından yürütülen bir çalışma da nikotin bağımlılığını etkileyen ancak sigara içmeye başlamaya etkisi olmayan bir $\alpha 3$ gen SNP'sini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmaların her ikisi de, aynı anda yüz binlerce SNP'yi analiz eden genom çapında ilişki (GWA) tarama metodolojisini kullanmıştır. GWA taramaları bazen sahte bağlantılar oluştursa da, bu sonuçların St. Louis grubunununkilerle yakınsaması, olumlu bulgular için güçlü kanıtlar sağlamıştır (63).

İzlanda'daki çalışma, yaklaşık 14.000 sigara içiciyi içermektedir. Bu örneklem büyüklüğü, genler ve akciğer kanseri ve periferik arter hastalığının uzun süreli sigara içim sonuçları arasındaki ilişkileri tespit etmek için yeterince büyük bir örnektir. Bu çalışmada Kafkas Avrupalı erkekler ve kadınlar arasında, bağımlılığı teşvik eden aynı $\alpha 3$ aleli, akciğer kanseri vakalarının yüzde 18'ini ve periferik arter hastalığı vakalarının yüzde 10'unu oluşturduğu tespit edilmiştir (43).

Houston'daki Texas Üniversitesi ve Fransa'nın Lyon kentindeki Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'ndaki araştırmacılar tarafından yapılan iki çalışmada da $\alpha 3$ varyantının akciğer kanseri riskini artırdığı bulunmuştur. Ancak bu araştırmacılar, Dr. Stefánsson'un bağlantıyla ilgili açıklamasına katılmayarak varyantın nikotin bağımlılığından bağımsız mekanizmalar yoluyla kanser riskini artırdığını iddia etmektedirler. Bu çalışmalarda tanımlanan SNP'lerin kendileri, ürün proteinlerinin biçimini veya sinir sisteminin farklı bölgelerindeki ifade modellerini değiştirerek nikotine nACh yanıtlarını etkileyebilmektedirler. Alternatif olarak, daha ileri araştırmalar, bazı SNP'lerin, henüz tanımlanmamış DNA varyantları ile birlikte miras alındığı için sigara içme davranışlarıyla ilişkili genetik faktörler olduğunu ortaya çıkarabilir. Bilim adamları, bu olasılıkları sıralamayı, hangi alellerin tek başına nikotine tepkilerini etkilediğini ve hangilerinin başkalarıyla uyum içinde çalıştığını ve bu değişen tepkilerin nikotin bağımlılığını nasıl teşvik ettiğini veya bunlara karşı nasıl koruduğunu belirlemeyi planlamaktadır (70).

NIDA genetikçisi Dr. Joni Rutter, özellikle $\alpha 5$ reseptörünün ilginç bir hedef olduğunu kabul etmektedir. Dr. Stefánsson, sigara bağımlılığının çeşitli yönlerine genetik yatkınlığı olan insanlar için çözümün basit olduğunu söylemektedir (43).

2.6. Sigara Bağımlılığı Tedavi Yöntemleri

Günümüzde hem davranışsal tedaviler hem de FDA onaylı ilaçlar dâhil olmak üzere sigara bırakmayı destekleyen etkili tedaviler bulunmaktadır. FDA onaylı farmakoterapiler arasında çeşitli nikotin replasman tedavisi formlarının yanı sıra bupropion ve vareniklin gibi ilaçlar bulunmaktadır. Araştırmalar, davranışsal tedavi ve bırakma ilaçlarının bir kombinasyonunu alan sigara içenlerin, minimum müdahale alanlara göre daha yüksek oranlarda bıraktığını göstermektedir (71–78). Bir sağlık çalışanından alınan kısa tavsiyeler, telefon yardım hatları, otomatik metin mesajları ve basılı kendi kendine yardım materyalleri gibi müdahaleler de sigarayı bırakmayı kolaylaştırabilmektedir (74). Mobil cihazlar ve sosyal medyayı kullanan bırakma müdahaleleri de tütün bırakmayı artırmada umut vaat

etmektedir. Bırakma tedavisinin olabildiğince kişiselleştirilmesi önemlidir. Bazı insanlar yoksunluğun olumsuz etkilerinden kaçınmak için sigara içerken, diğerleri daha çok sigaranın ödüllendirici yönlerinden etkilenebilmektedir.

Ergen bireyler arasında tütün kullanımı ve bağımlılığının yaygınlığı, nikotine maruz kalmanın nörobiyolojik etkisi ve tıbbi sonuçları, pediatrik birinci basamak sağlık hizmetlerinin tütün kullanan hem gençlere hem de ebeveynlere tütün bırakma tedavileri sunması gerektiğini düşündürmektedir (79).

Mevcut klinik kılavuz, yüksek kaliteli çalışmaların bulunmaması nedeniyle ergenlerde sigara bırakılması için ilaç önermemektedir (80). Bununla birlikte, davranışsal tedavilerin bir kombinasyonu ergen bireylerin sigarayı bırakmalarına yardımcı olma konusunda umut vaat etmektedir (81). Özellikle nikotin bağımlılığına yönelik farmakolojik tedaviler alanında olmak üzere, sigara içen ergen bireylerde daha iyi tasarlanmış sigara bırakma çalışmalarının yapılması gerekmektedir (80).

2.6.1. Davranışsal Tedaviler

Davranışsal danışmanlık, genellikle dört ila sekiz seanslık planlanır ve sigarayı bırakma uzmanları tarafından sağlanır (72). Hem yüz yüze hem de telefonla danışmanlık, aynı zamanda bırakma ilaçları da kullanan hastalar için yararlı bulunmuştur (75). Sigarayı bırakma danışmanlığına yönelik çeşitli yaklaşımlar mevcuttur.

2.6.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

BDT, hastaların tetikleyicileri, davranışı teşvik eden insanları, yerleri ve şeyleri belirlemelerine yardımcı olan ve onlara nüks önleme becerilerini (örneğin gevşeme teknikleri) ve stresli durumlar karşısında sigara içmekten kaçınmak için etkili başa çıkma stratejilerini öğretmeyi amaçlayan bir yaklaşımdır (82, 83). BDT ile temel sağlık eğitimini karşılaştıran bir çalışma, her iki müdahalenin de nikotin bağımlılığını azalttığını gözlemlemiştir (84). Bununla birlikte, başka bir çalışma, nikotin replasman tedavisi (NRT) ile bırakmaya çalışan sigara içenler arasında, altı seans yoğun BDT grubuna katılan hastaların, altı seans genel sağlık eğitimi alanlara göre daha iyi bırakma oranlarına sahip olduğunu bulmuştur (85).

2.6.3. Motivasyonel Görüşme (MG)

MG'de danışmanlar, hastaların sigarayı bırakma konusundaki kararsızlıklarını keşfetmelerine ve çözmelerine ve sağlıklı değişiklikler yapmak için motivasyonlarını artırmalarına yardımcı olur. MG, hasta odaklıdır ve danışmanlar, hastaların hedefleri veya değerleri ile mevcut davranışları arasındaki tutarsızlıklara işaret eder. Hastaların değişime karşı direncine uyum sağlarlar ve öz-yeterlik ve iyimserliği desteklerler (83). MG çalışmaları, bu müdahalenin, sigarayı bırakmaya yönelik kısa tavsiyeden veya standart bakımdan daha yüksek bırakma oranlarıyla sonuçlandığını göstermektedir (86).

2.6.4. Farkındalık

Farkındalık temelli sigara bırakma tedavilerinde hastalar, nüksetmeye yol açabilecek duyular, düşünceler ve isteklerin farkındalığını ve bunlardan uzaklaşmayı öğrenirler. Bu tedavide, hastalar kasıtlı olarak tütün için istek ve dürtüleri tetikleyen düşüncelere katılır ve onları beklendiği ve tolere edilebilir şekilde bilişsel olarak yeniden çerçevelendirir. Hastalar, tütün kullanımına veya diğer sağlıksız davranışlara geri dönmeden, stres ve istek dâhil olmak üzere olumsuz duyguları tolere etmelerine yardımcı olacak teknikleri öğrenirler (87). Farkındalık temelli tedavilere olan ilgi son on yılda artmıştır ve araştırmalar, bu yaklaşımın genel ruh sağlığına fayda sağladığını ve sigaraya tekrar başlamayı önlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir (88). Bununla birlikte, iyi kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.6.5. Telefon Desteği ve Bırakma Hatları

Tütün kontrolü çabalarının bir parçası olarak, bilgi ve destek sağlayan sigara bırakma danışmanları ile ücretsiz telefon numaraları sunulmaktadır. Bırakma hattı müdahaleleri üzerine yapılan araştırmalar, bırakma hatlarını arayan sigara içenlerin, özellikle bir danışman onları birden çok seans için geri aradığında bu hizmetlerden yararlandığını göstermektedir (89). İhtiyaç duyulan en uygun çağrı sayısı konusunda yeterli kanıt yoktur, ancak üç veya daha fazla çağrıya katılan sigara içenlerin, yalnızca eğitim materyalleri, kısa tavsiye veya farmakoterapi alanlara kıyasla daha yüksek oranda bırakma başarısı gösterdiği tespit edilmiştir (90).

2.6.5.1. Yazılı Mesajlaşma, Web Tabanlı Hizmetler ve Sosyal Medya Desteği

Cep telefonları, internet ve sosyal medya platformları dâhil olmak üzere teknoloji, sigarayı bırakma müdahaleleri sağlamak için kullanılabilir. Bu teknolojiler, danışmanların çalışmalarını genişleterek ve insanları tedaviye girmekten alıkoyabilecek coğrafi engelleri aşarak tedaviye erişimi artırma potansiyeline sahiptir.

2.6.6. İlaç Tedavileri

2.6.6.1. Nikotin Replasman Tedavisi (NRT)

Transdermal bant, sprey, sakız ve pastiller dâhil olmak üzere çeşitli NRT formülasyonları mevcuttur ve bırakma için eşit derecede etkili oldukları gösterilmiştir (71, 91, 92). NRT'ler, nikotin tarafından hedeflenen beyin reseptörlerini uyararak nikotin çekilme belirtilerini ve nüksetmeye neden olan istekleri gidermeye yardımcı olur (71). Pek çok insan NRT'yi bırakmanın erken aşamalarından geçmelerine yardımcı olmak için kullanır ve daha şiddetli nikotin bağımlılığı olanlar uzun süreli tedaviden yararlanabilmektedir. NRT kullanımı, sigarayı bırakma sonuçlarını iyileştirirken ve davranışsal tedavilerin eklenmesi bırakma oranlarını daha da artırmaktadır. Transdermal bant yoluyla sürekli nikotin iletimi ve gerektiğinde alınan bir başka nikotin kombinasyonunun (örn. Pastil, sakız, burun spreyi, inhaler) yoksunluk belirtilerini ve iştahı gidermede tek bir tipe göre daha etkili olduğu bulunmuştur (71, 78, 92). Araştırmacılar, NRT'nin bırakma oranlarını yüzde 50 ila 70 artırdığını tahmin etmektedir (71). NRT'yi 24 haftaya kadar kullanmanın güvenli olduğu görülmüştür (93).

2.6.6.2. Bupropion

Bupropion başlangıçta antidepresan olarak onaylanmış bir ilaçtır. Beyin kimyasalları norepinefrin ve dopaminin geri alımını inhibe ederek ve bunların salınmasını uyararak çalışır. Bupropion'un hem kısa hem de uzun süreli takip çalışmalarında plaseboya kıyasla bırakma oranlarını artırdığı bulunmuştur (77, 92, 94) ve sigarayı bırakmak için endikedir. NRT ile eşit derecede etkili olduğu belirtilmektedir (78).

2.6.6.3. Vareniklin

Vareniklin, alfa-4 beta-2 nikotinik reseptörünü uyararak nikotinden daha düşük bir dereceye kadar nikotin isteklerini azaltmaya yardımcı olur. Vareniklin, yarımsız girişimlere kıyasla başarılı bir şekilde bırakma olasılığını artırmaktadır (92). Vareniklin, plaseboya

kıyasla bırakma olasılığını artırmış ve bazı çalışmalar, NRT (95, 96) ve bupropionun tekli formlarından daha etkili olduğunu bulmuştur (78). Tek başına veya danışmanlıkla birlikte vareniklin kullanan hastaların yüzde 44'ü 2 yıllık takipte tekrar başlamamıştır. Grup terapisine katılan ve ilaca bağlı olan hastaların bırakma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97). Araştırmalar ayrıca bu ilacın bupropiondan daha etkili olabileceğini öne sürmektedir (94).

2.6.6.4. İlaç Kombinasyonları

Bazı çalışmalar, NRT'yi diğer ilaçlarla birleştirmenin bırakmayı kolaylaştırabileceğini öne sürmektedir. Örneğin, bir meta-analiz çalışması, bir vareniklin ve NRT kombinasyonunun tek başına vareniklinden daha etkili olduğunu bulmuştur (98). Benzer şekilde, NRT'ye bupropion eklemek de bırakma oranlarını artırmıştır (94). Bupropion ve vareniklinin birleştirilmesi, özellikle erkekler ve ciddi şekilde nikotine bağımlı olanlar için plasebodan daha etkili bulunmuştur (99).

2.6.6.5. Diğer Antidepresanlar

Bupropiyona ek olarak, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak bazı diğer antidepresan ilaçların da sigarayı bırakmada etkili olduğu bulunmuştur ve ikinci basamak tedaviler olarak kabul edilmektedirler. Birkaç küçük çalışma, nortriptilinin NRT ile eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir (78, 94). Nortriptilin bazı hastalarda yan etkilere sahip olabilse de, sigarayı bırakmada kullanımına yönelik küçük çalışmalar herhangi bir rapor vermemiştir. Araştırmacılar, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) (örneğin fluoksetin, paroksetin ve sertralin) tek başına veya NRT ile kombinasyon halinde sigara içme üzerinde herhangi bir etkisini gözlemlememişlerdir (94).

2.6.6.6. Hassas Tıp

Araştırmacılar, genetik farklılıklar da dâhil olmak üzere önemli bireysel biyolojik farklılıklara dayalı olarak tedaviyi kişiselleştirmenin yollarını araştırmaktadır. Farmakogenetik alanı, genlerin ilaçlara verilen terapötik yanıtı nasıl etkilediğini inceler ve maksimum fayda için farmakoterapileri bireye uyarlamaya yardımcı olacak kritik bilgiler sağlar. Örneğin, insanlar birkaç gendeki varyasyonlar nedeniyle nikotini farklı oranlarda metabolize ederler. Nikotini metabolize eden kişiler daha hızlı sigara içer, daha fazla bağımlılık gösterir ve sigarayı bırakmakta daha fazla güçlük çeker. Bu tür genetik çeşitlilik, NRT ve diğer bırakma ilaçlarına verilen terapötik yanıtları etkilemektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, plasebo, NRT veya varenikline rastgele atanan yavaş, normal ve hızlı nikotin metabolize edenler için tedaviden bir hafta sonra yoksunluk oranları karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, vareniklinin normal nikotin metabolize ediciler için en iyi şekilde çalıştığını, NRT bantlarının ise yavaş metabolize edenler için en etkili olduğunu göstermiştir (100–102).

2.6.6.7. Umut Vaat Eden İlaçlar ve Devam Eden Araştırmalar

NIDA, sigarayı bırakmaya yönelik yeni ve mevcut tedavi seçenekleri geliştirmek için araştırmaları desteklemektedir. İlaçlar alanında araştırmalar, nikotin tarafından hedeflenen reseptörlere ve nikotin tüketimini etkilediği bilinen beyin devrelerine ve bölgelerine odaklanmaktadır. Oreksin ve glutamat sinyal sistemleri dâhil olmak üzere yeni beyin hedefleri de ilaç tedavisi için umut vaat etmektedir (103, 104). Hâlihazırda piyasada bulunan ilaçların başka endikasyonlar için yeniden kullanılması, yeni sigara bırakma tedavilerinin araştırılmasında da yararlı olabilir (105, 106). Bupropion, FDA tarafından sigarayı bırakma ilacı olarak onaylamadan önce yerleşik bir antidepresan olduğundan, bu yaklaşım geçmişte başarılı olmuştur. Mevcut adaylardan biri, nikotin bağımlılığı dâhil olmak üzere çeşitli madde kullanım bozuklukları için bir tedavi olarak umut vadeden asetaminofen aşırı dozu için bir ilaç olan N-asetilsisteindir (107). Nüksü önleyebilecek ve erken çalışmalarda umut vaat eden bir başka yaklaşım, nikotin beyne ulaşmasını engelleyen antikorlar üreten bir nikotin aşısıdır (108, 109).

Sigara kullanımının azaltılması amacıyla getirilen çevresel kısıtlamaların sigara kullanan bireylerin sayısını azaltmasına karşın bu azalma istenilenden oldukça uzaktır. Türkiye’de sigara kullanan bireylerin nüfusa oranı 2014 yılında %27,3 iken 2016 yılında %26,5’e düşmüştür. Türkiye’de sigara bırakma tedavilerinde nikotin bandı ya da sakızı, bupropion ve vareniklin kullanılmaktadır. Bupropion ve nikotin bantlarının birlikte kullanıldığı tedavi seçenekleri de uygulanmaktadır. Herhangi bir ilaç kullanılmadan gerçekleştirilen bırakma girişimlerine göre sigara bırakma oranlarını nikotin replasman tedavisi %50-70 (71), bupropion %80, vareniklin ve kombine tedavi ise %100 arttırmaktadır (78). İlaç tedavisi sonrası sigarayı bırakarak tekrar başlamayanların oranı tedaviye bağlı olarak %5-35 arasında değişmektedir (110).

Bu geleneksel yöntemlerin etkinliği düşük ve nüks oranı yüksektir. Sigarayı bırakmada yeni bir immünolojik yaklaşım olan anti-nikotin aşısı şu anda gündemde bulunmaktadır. Anti-nikotin aşısı kavramı, nikotin molekülüne karşı aktif immünizasyona

dayanarak 1990 yılında E.H Cerny tarafından tanıtılmıştır. Nikotin aşıları, nikotinin beyine girmesini önleyerek nikotin bağımlılığını tedavi etmek için yeni bir terapötik yaklaşımdır. Bu tür müdahalelerin birincil rolü, sigarayı bırakmaya istekli sigara içicilerinde nüksün önlenmesinde olacaktır. Günümüzde nikotin aşıları Faz II ve Faz III denemelerindedir ve başarılı olursa tütün bağımlılığına karşı önemli bir tedavi aracı olma potansiyeline sahiptir. Klinik deneyler altındaki aşılardan bazıları, Nic VAX, NIC002, TA-NIC, CYT002-NicQb'dir (111).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, sigara bağımlılığında genetik-çevre etkileşiminin araştırılması amacıyla, sigara bağımlılığının genetiğini araştırmak için araştırmacılar tarafından toplanmış ve demografik ve birçok madde bağımlılığı türüne ilişkin bilgilerin yanında SNP bazında genetik veri de içeren bir veri seti belirlenmiştir. Bu veri seti NCBI (National Center for Biotechnology Information) tarafından yürütülen dbGap veri tabanından gerekli izinler alınarak kullanılmıştır. Bu veri setinde bulunan genetik veri PRS analizi yöntemiyle incelenerek elde edilen sonuçlar çevresel verinin de analiz edildiği YEM modeline dâhil edilmiş ve sigara bağımlılığının genetik ve çevresel yönü aynı modelde ifade edilmiştir. YEM analizinde ve diğer istatistiksel analizlerde IBM SPSS STATISTICS 21 ve IBM SPSS AMOS 23 yazılımları Karadeniz Teknik Üniversitesi kurumsal lisansı ile kullanılmıştır.

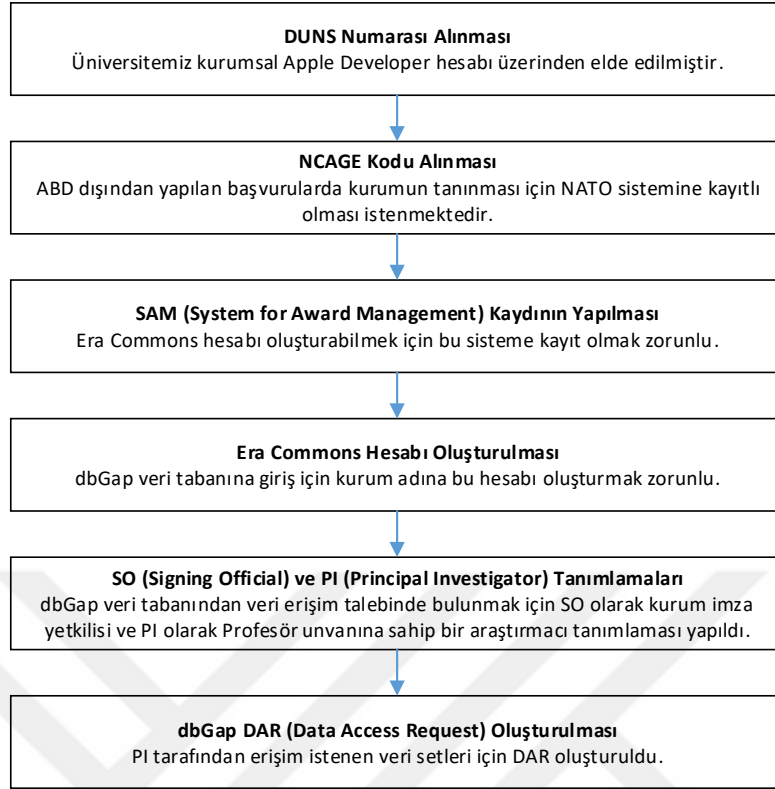
3.1. Veri Seti

Bu tez çalışmasında kullanılmak üzere belirlenen veri seti daha önce birçok araştırmacı tarafından sigara ve diğer madde bağımlılıklarının belirli genetik bölgelerle ilişkisini belirlemek üzere incelenmiştir (42, 47, 112). Bu tez çalışmasında, sigara bağımlılığında genetik-çevre etkileşimini araştırmak amacıyla kullanılmıştır.

3.1.1. Veri Setinin Elde Edilmesi

Sigara bağımlılığının araştırılmasında NCBI tarafından yürütülen, genotip ve fenotip verilerini içeren veri setlerinin bulunduğu dbGap veri tabanından faydalanılmıştır. Veri setine erişim için çok aşamalı bir süreç sonucunda onay alınmıştır. İlgili süreç Şekil 6'da verilmiştir.

dbGap veri tabanında ilgili veri setinin kullanımı için izin alınması sürecinde ilk olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) kurumsal Apple Developer hesabı üzerinden DUNS numarası alınmıştır. Başvuru Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dışından yapıldığından yine KTÜ adına NATO sistemine kayıtlı olma durumunu gösteren NCAGE kodu alınmıştır. Sonraki aşamada KTÜ adına SAM (System for Award Management) sistemine kaydolunmuş ve Era Commons hesabı oluşturulmuştur. Bu hesap kullanılarak dbGap veri tabanına giriş yapılmış ve KTÜ adına imza yetkilisi ve araştırmacı tanımlamaları yapılmıştır. Son olarak tanımlanan araştırmacı hesabı üzerinden veri erişim istekleri proje formatında veri tabanına iletilmiş ve izinler alınarak veri seti indirilmiştir.



Şekil 6. Veri erişim talebi süreci

3.1.2. Veri Seti ve Özellikleri

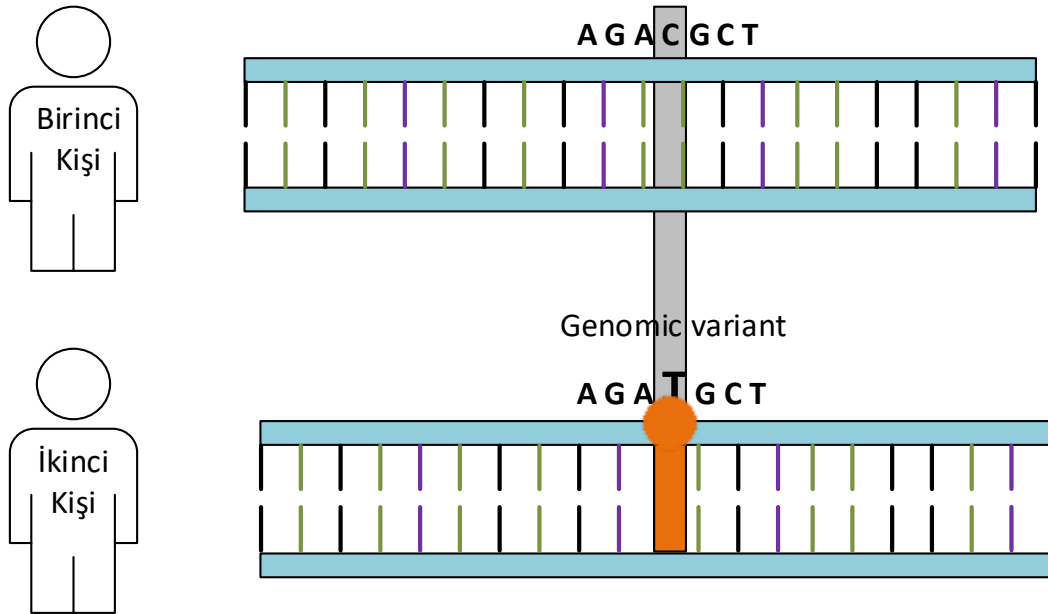
“CIDR, NCI, NIDA Sequencing of Targeted Genomic Regions Associated with Smoking” isimli bu veri seti iki projeden örnekler içermektedir: Nikotin Bağımlılığının Ortak Genetik Çalışması (COGEND; PI: Laura Bierut) ve Afrika kökenli Amerikalılarda Nikotin Bağımlılığının Genetik Çalışması (AAND; PI: Laura Bierut ve Eric Johnson). Bu projenin genel amacı, nikotin bağımlılığının gelişimini yöneten moleküler yollardaki değişimin keşfedilmesini hızlandırmak için nikotin bağımlılığı ile ilişkili ana genomik bölgeleri keşfetmektir. Vakalar, yaygın olarak kullanılan bir nikotin bağımlılığı tanımı, Nikotin Bağımlılığı (FTND) Fagerstrom Testi'nde geçerli puan 4 veya daha fazla (maksimum 10 puan) ile tanımlanır. Kontrol durumu, yaşamları boyunca en az 100 sigara içen, ancak asla bağımlı hale gelmeyen bir birey olarak tanımlanmaktadır (yaşam boyu FTND <2). Sigara içen kontrolleri seçerek, nikotin bağımlılığının gelişimine özgü genetik etkilere odaklanılmıştır. Bir vaka-kontrol çalışması için toplanan bu veri setinde 117 değişken içeren 2969 örnek bulunmaktadır. Veri setinde nikotin, kokain, opiate, marihuana ve alkol bağımlılığına ilişkin değişkenler ile Wisconsin Index of Smoking Dependence

Motives (WISDM) ölçeği, Nicotine Dependence Syndrome (NDSS) ölçeği ve sosyal ve fiziksel özelliklere ilişkin değişkenler bulunmaktadır.

3.2. Poligenik Risk Skoru Analizi

Çoğu insan, genlerinin birindeki veya birçoğundaki değişikliklerden etkilenen ve sıklıkla çevresel faktörlerle birleşen bir veya birkaç hastalığa sahiptir. Araştırmacılar, genetiğin farklı popülasyonlardaki hastalıklarda oynadığı rolü anlamak için bu değişiklikleri incelemektedir. Poligenik risk skoru (PRS), insanların bir hastalıkla ilgili toplam varyant sayısına bağlı olarak, bir hastalığa yakalanma riski hakkında bilgi edinebilecekleri bir yoldur (113).

Tüm insanlar, genomları için tahmini 6 milyar harflik kodda neredeyse aynı DNA dizilerine sahiptir. Bireyler arasında küçük farklılıklar vardır ve bu da her bireyi benzersiz kılmaktadır. Genomik varyantlar olarak adlandırılan bu farklılıklar, DNA içindeki belirli yerlerde meydana gelmektedir. DNA bir kod gibi okunur. Bu kod, A, T, C ve G harfleriyle kısaltılan adenin, timin, sitozin ve guanin olmak üzere dört tür kimyasal yapı taşından oluşur. Bu kodun insanlar arasında farklılık gösterdiği DNA içinde bir yerde genomik bir varyant oluşur. Örneğin, aşağıdaki Birinci Kişide, konum bir "C" tabanını gösterir. Ancak, İkinci Kişide aynı konumda "T" dir. Şekil 6'da bir genomik varyantın oluşumu temsil edilmektedir (114).



Şekil 7. Bir genomik varyantın oluşumu

Bir bireyin genomunda yaklaşık 4 ila 5 milyon bu tür genomik varyant vardır. Bu varyantlar o kişiye özel olabilir veya başkalarında da ortaya çıkabilir. Bazı varyantlar hastalık geliştirme riskini artırırken diğerleri bu riski azaltabilir; diğerlerinin hastalık riski üzerinde hiçbir etkisi olmayabilir. Bu genomik varyantların, belirli hastalıkların riskini nasıl etkilediği temel sorudur. Araştırmacılar genellikle genetik hastalıkları iki sınıfa ayırırlar: tek bir genle ilişkili olanlar ve birden çok gen ve çevresel faktörlerden etkilenenler. Birçok hastalık bu iki uç arasındaki bir yelpazede yer alır. Birçok kalıtsal hastalık, tek bir gendeki varyantlara kadar izlenebilir. Uzun süreli akciğer enfeksiyonlarına neden olan ve zamanla nefes alma yeteneğini sınırlayan ilerleyici bir genetik hastalık olan kistik fibroz, kromozom 7 üzerindeki kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) genindeki varyantlardan kaynaklanır. Çevresel etkilerle (diyet, uyku, stres v.b.) eşleştirilmiş birçok genomik varyantın bir sonucu olarak karmaşık hastalıklar ortaya çıkar. Bu hastalıklar "poligenik" hastalıklar olarak da adlandırılırlar. Koroner arter hastalığı karmaşık bir hastalıktır. Araştırmacılar, koroner arter hastalığı olan kişilerde daha sık bulunan yaklaşık 60 genomik varyant bulmuştur. Bu varyantların çoğu genom boyunca dağılmıştır ve belirli bir kromozom üzerinde kümelenmez (115).

Araştırmacılar, karmaşık hastalıklarla ilişkili genomik varyantları, bu hastalıkları olan ve olmayan bireylerin genomlarını karşılaştırarak tanımlar. Şu anda mevcut olan büyük miktardaki genomik veri, araştırmacıların, belirli bir hastalığı olan insan gruplarında hangi varyantların daha sık bulunma eğiliminde olduğunu hesaplamalarını sağlamaktadır. Hastalık başına yüzlerce hatta binlerce varyant olabilir. Araştırmacılar bu bilgileri bir bilgisayara koyarak bir kişinin varyantlarının toplanmasının belirli bir hastalık için risklerini nasıl etkilediğini tahmin etmek için istatistikleri kullanarak poligenik risk puanları hesaplarlar. Tüm bunlar, karmaşık hastalıkta yer alan spesifik genleri bilmeden yapılabilir (116).

Poligenik risk skoru, bir hastalığın sadece göreceli riskini açıklayabilir. Poligenik bir risk puanı oluşturmak için kullanılan veriler, büyük ölçekli genomik çalışmalardan gelir. Bu çalışmalar, belirli bir hastalığı olan grupları, hastalığı olmayan bir gruba karşılaştırarak genomik varyantları bulur. Poligenik bir risk skoru, bir kişinin riskinin farklı bir genetik yapıya sahip diğerlerine kıyasla nasıl olduğunu söyler. Bununla birlikte, poligenik skorlar, bir hastalığın ilerlemesi için bir taban çizgisi veya zaman çerçevesi sağlamaz. Örneğin, koroner kalp hastalığı için yüksek poligenik risk skoruna sahip iki kişiden ilki 22, ikincisi 98 yaşında ise aynı poligenik risk puanına sahip olmalarına rağmen, hastalığın yaşam boyu

farklı risklerine sahip olacaklardır. Poligenik risk skorları sadece korelasyonları gösterir, nedenselliği göstermez. Mutlak risk, bir hastalığın ortaya çıkma olasılığını gösterir. Örneğin BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda %60-80 mutlak meme kanseri riski vardır. Bu, herhangi bir insan grubuyla karşılaştırılmasa bile doğru olacaktır (117).

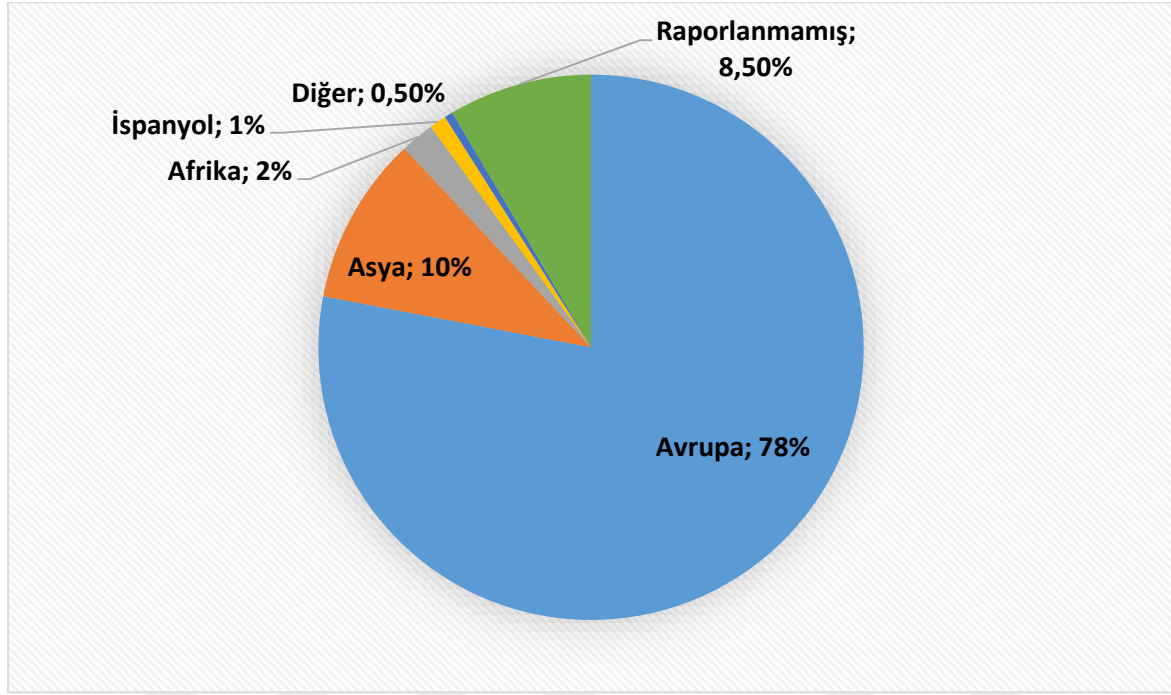


Şekil 8. Poligenik risk skoru örnek dağılımı

Her poligenik risk skoru bir çan eğrisi dağılımına konulabilir. Çoğu bireyin puanları orta bölümde bulunur, bu da bir hastalık geliştirme için ortalama riske sahip olduklarını gösterir. Diğer bireyler ise kendilerini kuyruk uçlarında bulabilir, bu da onların düşük veya yüksek risk grubunda olduğunu gösterir. Spektrumun yüksek riskli kısmında puan alan kişiler, daha ileri sağlık değerlendirmeleri için doktorları veya genetik danışmanlarına başvurabilirler (118). Bir poligenik risk skoru için dağılım grafiği örneği Şekil 8’de verilmektedir.

Bugüne kadar yapılan genomik çalışmaların çoğu, Avrupa kökenli bireyleri incelemiştir. Bu sorun nedeniyle, bu popülasyonlarda poligenik bir risk skoru hesaplamak için diğer popülasyonlardan genomik varyantlar hakkında yeterli miktarda veri olmayabilir. Genomik çalışmalardaki bu tarihsel çeşitlilik eksikliği, genomikle ilgili diğer araştırma alanları için de bir endişe kaynağıdır ve poligenik risk puanlarının ötesinde sağlık

eşitsizliklerinin artması konusunda yaygın bir endişeye neden olmaktadır (113). Şekil 9’da bugüne kadar yapılmış olan genomik çalışmaların popülasyon bazında dağılımı verilmektedir.



Şekil 9. Genomik çalışmaların popülasyon dağılımı

Bu noktada, poligenik risk puanlarının doğruluğu, yalnızca Avrupa soy popülasyonları için geçerli ve yararlı olabilir. Poligenik risk puanlarını diğer popülasyonlara da yararlı hale getirmek için verileri üretmek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (113).

Uygulama için herhangi bir kılavuz olmadığından ve araştırmacılar bu puanların oluşturulma şeklini hala geliştirmekte olduğundan poligenik risk puanları henüz sağlık uzmanları tarafından rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, özel sağlık hizmetleri ve doğrudan tüketiciye hizmet veren şirketler, tüketicileri için poligenik risk puanları oluşturmaya uzun zaman önce başlamışlardır ve bir gün sağlık hizmeti kararlarına rehberlik edecek önemli bir yeni araç olarak hizmet edebilirler. Poligenik risk puanları her zaman olasılıklar olacaktır. Poligenik risk puanlarının insanların yaşamlarını ve sağlığını nasıl etkileyebileceğini anlamak aktif bir araştırma alanıdır (114).

Poligenik risk skorları, genomla ilgili verileri bir bozukluğa veya bir özelliğe karşı genetik yatkınlığı ölçen tek bir değişken olarak özetlemektedir. Teknik olarak, PRS genom çapında ilişkilendirme çalışması özet istatistiklerinden bir birey tarafından taşınan risk alellerinin sayısını toplayarak ve GWAS analizinden elde edilen etki büyüklüğüne göre ağırlıklandırarak hesaplanır. Ağırlıklar genellikle bir tür regresyon analizi kullanılarak tahmin edilir (114). PRS formülü Eşitlik 1’de verilmektedir.

$$PRS = \sum_{i=1 \dots x}^n \beta_i \cdot G_i$$

$$\beta_i = \log(odds \ ratio) \quad (Eşitlik \ 1)$$

$$G_i = alel \ sayısı$$

PRS analizi, bazı paket yazılımlar kullanılarak yapılabilmektedir. Bunlardan en çok kullanılanı PLINK komut satırı yazılımıdır. PLINK yazılımı kullanılarak genom boyu ilişkilendirme analizi (GWAS) de dâhil olmak üzere birçok analiz gerçekleştirilebilmektedir. Bu çalışmada da ilk olarak PLINK yazılımından faydalanılarak PRS analizi yapılmıştır. Daha sonra nikotinik reseptör gen kümesi üzerinde bulunan ve sigara bağımlılığı ile ilişkisi literatürde verilmiş olan 10 adet SNP için ham veri üzerinden PRS analizi gerçekleştirilmiştir.

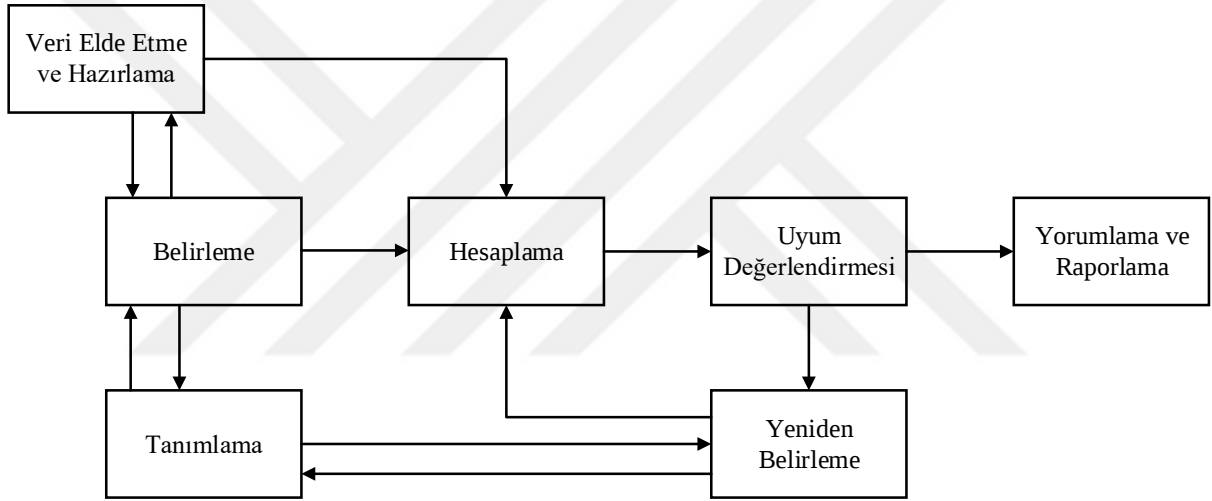
3.3. Yapısal Eşitlik Modelleme

Yapısal eşitlik modelleme (YEM) evrimleşmeye devam eden, faktör analizi, regresyon analizi ve varyans analizi gibi bilinen istatistiksel yöntemlerle analiz yapılmasına izin veren istatistiksel bir yöntemdir. YEM’in en önemli özelliği, bu istatistiksel yöntemlerin tamamlayıcı yönlerini birleştirerek kolay ve açıklayıcı bir grafik ortamı sağlamasıdır. YEM, aynı zamanda, bilinen birleşik istatistiksel yöntemlerin bir genellemesi, entegrasyonu ve genişletilmesi olarak da tarif edilebilir. YEM, araştırmanın konusu olan olguyu açıklayabilecek hipotezlerin yardımıyla oluşturulan model veya modellerin test edilmesini sağlar (119).

Bazı değişkenlerin doğrudan gözlem ve ölçümü her zaman mümkün değildir. Bu değişken türleri yalnızca gözlemlenen değişkenlerden doğrudan veya dolaylı olarak türetilir. Sonuç olarak, gözlemler doğal olarak ölçüm hataları içerecektir. YEM, gizli değişkenler kullanarak ölçüm hatalarını dikkate alan karmaşık analizler yapılmasına izin

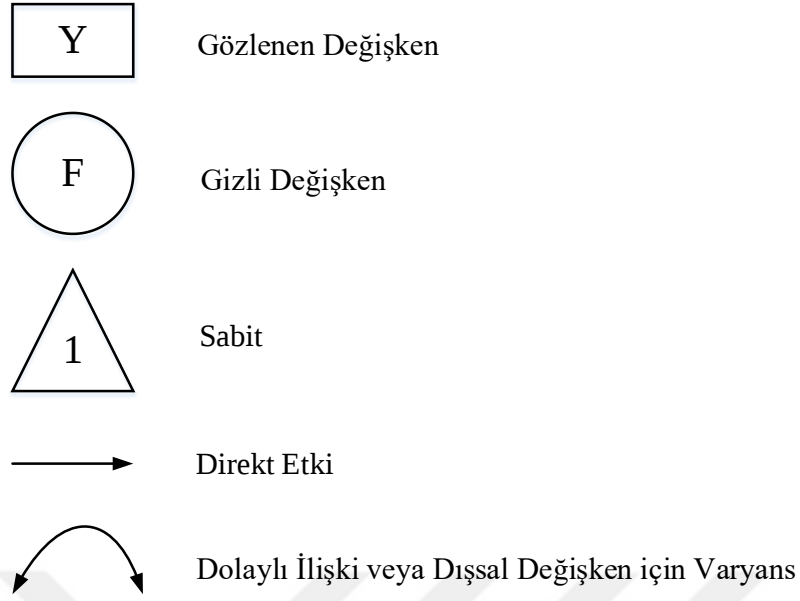
verir. YEM ayrıca, hipotetik olarak tasarlanmış model veya modelleri test ederek gözlemsel ve gizli değişkenler aracılığıyla karmaşık değişkenler arasındaki nedensellik yönünü ve gücünü analiz etme olanağı sağlar (119).

YEM, Spearman'ın (1904) faktör analizi geliştirmesinin ve Wright'ın (1918, 1921) yol analizi buluşunun bir sonucu olarak 1900'lerin başlarında geliştirilmiş olmasına rağmen, YEM üzerine ilk temel ders kitabı 1984'e kadar basılmamıştır. EQS (EQuationS implementing Structural Equation Modeling) ve LISREL (Linear Structural Relationships) gibi bilgisayar programlamasındaki gelişmelerle birlikte araştırmacılar, YEM tekniklerini daha fazla kullanmaya başlamıştır. YEM uygulama aşamaları Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 10. YEM uygulama aşamaları

YEM içinde birçok entegre analitik teknik vardır. Bunlar, tipik olarak ANOVA ile ilişkilendirilen gruplar arası ve grup içi varyans karşılaştırmalarını içerir. Aynı zamanda, bir veya daha fazla değişkenin diğerleri üzerindeki etkisini temsil eden denklemlerin ilişkilerini tahmin etmek için yol analizini (regresyon analizi) içerir. Şekil 10'da yapısal eşitlik modellemede kullanılan semboller ve anlamları verilmiştir.



Şekil 11. YEM analizinde kullanılan semboller

Yol analizi, bu nedenle, test edilecek değişkenler arasındaki varsayılmış nedensel ilişkileri temsil eder. Faktör analizi, gözlemlenmeyen değişkenlerin (faktörler veya gizli değişkenler) ölçülen değişkenlerden hesaplandığı bir başka özel YEM durumudur. Bu veriler ayrıca deneysel, deneysel olmayan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilebilir.

3.3.1. Yapısal Modellerin Varsayımları

İki değişken arasında makul bir nedensel ilişki çıkarılmadan önce beş genel koşul karşılanmalıdır:

- Varsayılan neden (ör. X) varsayılan etkiden (ör. Y) önce ortaya çıkmalıdır; yani, zamansal bir öncelik vardır.
- X ve Y arasında bir ilişki veya gözlemlenen bir ortak değişken vardır.
- İzolasyon vardır, bu da X ve Y arasındaki kovaryasyonun başka makul açıklamalarının (örneğin, gereksiz veya karıştırıcı değişkenler) olmadığı anlamına gelir; istatistiksel ilişkileri Y'yi etkileyebilecek diğer değişkenleri de kontrol eder.
- Verilerin dağılım şekli bilinmektedir; yani, gözlemlenen dağılımlar, ilişkilendirmeleri tahmin etmek için kullanılan yöntem tarafından varsayılanlarla eşleşir.
- Nedensel ilişkinin yönü doğru bir şekilde belirtilmiştir; yani, X gerçekten de tersi yerine Y'ye neden olur veya X ve Y karşılıklı olarak birbirlerine neden olur.

3.3.2. Dışsalılık ve İçsellik

Yapısal modellerdeki belki de en temel özellik, dışsal değişkenler ile içsel değişkenler arasındaki ayrımdır. Özetlemek gerekirse, dışsal değişkenlerin varsayılan nedenleri yapısal modellerde temsil edilmemiştir. Bunun yerine, (1) dışsal (eksojen) değişkenlerin nedenleri ölçülmez (veya model söz konusu olduğunda bilinmez) ve (2) dışsal değişkenler hem değişkenlik göstermesi hem de değişmesi için serbest kabul edilir.

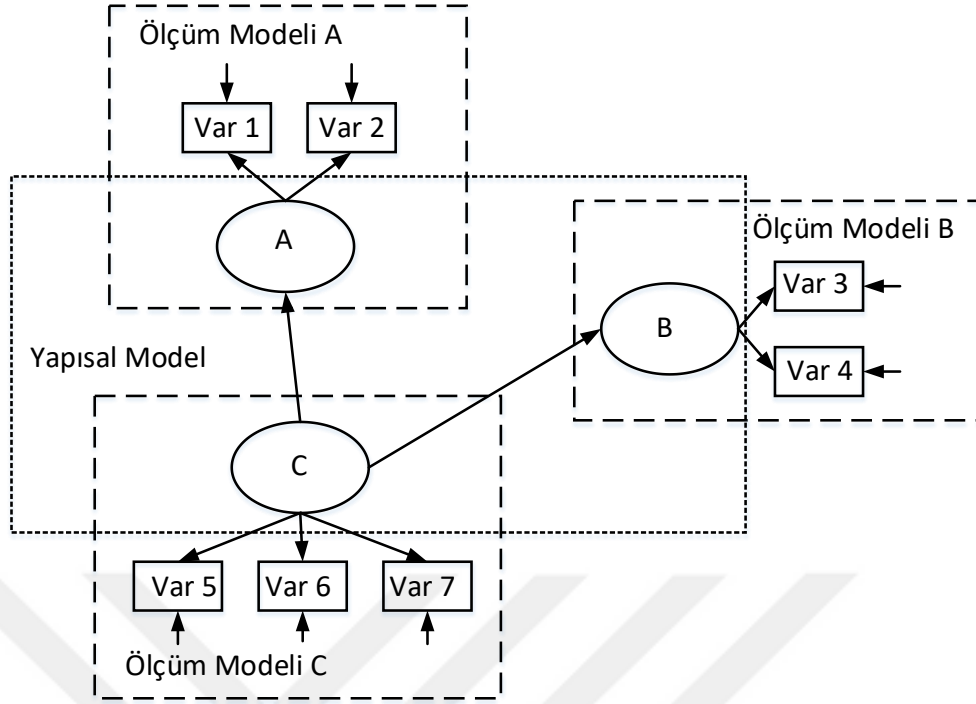
İkincisi (kovaryans, analiz edilmemiş ilişki) genellikle model diyagramlarında, her bir dış değişken çiftini birbirine bağlayan iki ok ucu () bulunan eğri bir çizgi ile temsil edilir. Buna karşılık, içsel (endojen) değişkenlerin varsayılan ölçülen nedenleri modelde açıkça temsil edilir, bu da içsel değişkenlerin serbestçe değişme veya ortaklaşa olmadıkları anlamına gelir (119).

3.3.3. YEM Adımları

Adım 1: Araştırma Problemini Belirleme

Araştırmacı, değişkenler arasındaki ilişkiler hakkında teoriye, önceki deneysel bulgulara ve alan bilgisine dayanan hipotezler geliştirir. Bu ilişkiler, doğrudan veya dolaylı olabilir, bu nedenle araya giren değişkenler, bir değişkenin diğeri üzerindeki etkisine aracılık etmesi söz konusu olabilir. Araştırmacı ayrıca önceki araştırmaları ve teorik öngörülerini bir rehber olarak kullanarak ilişkilerin tek yönlü veya çift yönlü olup olmadığını belirlemelidir (119).

Araştırmacı, ölçülen ve örtük değişkenlerin sayısını ve ilişkilerini belirleyerek modelin ana hatlarını çizer. İncelenen yapıların geçerli ve güvenilir bir göstergesini sağlayan değişkenlerin kullanılmasına özen gösterilmelidir. Gizli değişkenlerin kullanımı, zayıf ölçülen değişkenlerin yerini tutmaz. Yapısal ve ölçüm modellerini tasvir eden bir yol diyagramı, modeli belirlerken araştırmacıya rehberlik edecektir. Şekil 11’de örnek bir yapısal eşitlik modeli verilmiştir.



Şekil 12. Örnek YEM modeli

Adım 2: Modeli Tanımlama

Modelin belirlenmesi aşamasındaki kararlar modelin uygulanabilir bir şekilde değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini belirleyeceğinden model geliştirmede çok önemli bir adımdır. Modeldeki her bir parametrenin tahmin edilmesi için, en az model parametreleri (örneğin, yol katsayıları, ölçüm hatası) kadar çok değer (yani varyans ve kovaryans değerleri) olmalıdır. Parametrelerden daha az bu değerlere sahip bir model, eksik tanımlanmış ve matematiksel olarak çözülmesi imkânsız olarak adlandırılır.

Bu sorun aynı zamanda değişkenler yüksek oranda birbiriyle ilişkili olduğunda (çoklu doğrusal bağlantı), değişkenlerin ölçekleri sabit olmadığında (gizli bir değişkenden ölçülen değişkenlerden birine giden yol sabit olarak ayarlanmalıdır) veya eşitlikler eksik tanımlandığında, ölçülen değişkenler tarafından sağlanan bilgilerden daha fazla parametrenin tahmin edilmesine neden olur. Yeterince tanımlanmamış modellerde sonsuz sayıda çözüm vardır ve bu nedenle benzersiz bir çözüm yoktur. Bu sorunlar, veri toplanmadan önce modelin kavramsallaştırılmasını gerektiren bağımsız değişkenlerin eklenmesiyle çözülebilir (119).

Adım 3: Modelin Tahmin Edilmesi

Modelleri test etmek için birçok tahmin prosedürü vardır ve burada üç ana prosedür ele alınmıştır. Maksimum olabilirlik (ML), çoğu YEM yazılımında varsayılan tahmin aracı olarak ayarlanmıştır. ML hesaplama modelin örneklem kovaryans matrisinin değerlerini tahmin etme derecesini hesaplayan yinelemeli bir süreçtir. Tahmin, verilerin popülasyonundan elde edilme olasılığını en üst düzeye çıkarır. Tahminler büyük örnek boyutları gerektirir, ancak genellikle ölçülen değişkenlerin ölçüm birimlerine bağlı değildir. Normal olmayan veri dağılımlarına karşı da dayanıklıdır (120).

Yaygın olarak kullanılan diğer bir hesaplama yöntemi, modeldeki artıkların karelerinin toplamını en aza indiren en küçük kareler (LS) yöntemidir. LS, ilişki modellerini de incelediği için ML'ye benzer, ancak bunu, hipotez edilen ve gözlemlenen model arasındaki kare sapma puanlarının toplamını en aza indirme yoluyla optimum çözümü belirleyerek yapar. Genellikle daha küçük örneklem büyüklükleriyle daha iyi performans gösterir ve normal dağılım, bağımsızlık ve asimptotik örneklem büyüklükleri varsayımları ihlal edildiğinde modelin daha doğru tahmin edilmesini sağlar.

Üçüncü yöntem, asimptotik olarak dağıtılmayan (ADF) tahmin prosedürleri (Ağırlıklı En Küçük Kareler olarak da bilinir) daha az sıklıkla kullanılır, ancak veriler çarpık veya birden çok tepe noktasına sahipse uygun olabilir. Ancak ML, ADF'den daha güvenilir olma eğilimindedir. Bu yöntem aynı zamanda basit modeller için güvenilir tahminler elde etmek için 200 ila 500 arası örnek büyüklükleri gerektirir ve model parametrelerini olduğundan düşük tahmin edebilir (122).

Adım 4: Modelin Uyum İyiliğinin Belirlenmesi

Bu tahmin prosedürleri, verinin modele ne kadar iyi uyduğunu belirler. Gizli değişken yol modelini uydurmak, örnek kovaryansları ile model tarafından tahmin edilen kovaryanslar arasındaki farkı en aza indirmeyi içerir. Popülasyon modeli Eşitlik 2'deki gibi temsil edilir:

$$\Sigma = \Sigma(\theta) \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Gözlemlenen değişkenlerin popülasyon kovaryans matrisi Σ olduğunda, θ model parametrelerini içeren bir vektördür ve $\Sigma(\theta)$, θ 'nin bir fonksiyonu olarak yazılan kovaryans matrisidir. Bu basit denklem, parametrelerin tahmini ve modellerin uydurulması yoluyla

doğrusal yapısal denklem sisteminin analizine genel bir matematiksel ve istatistiksel yaklaşımın uygulanmasına izin verir. Tahmin, hesaplamalar sırasında kullanılan verilerin ve ağırlık matrisinin varsayıldığı dağılım türüne göre sınıflandırılabilir (124). Minimize edilecek fonksiyon Eşitlik 3'te verilmiştir.

$$Q = [s - \sigma(\theta)]'W[s - \sigma(\theta)] \quad (\text{Eşitlik 3})$$

Burada s , modellenecek verilerin vektörü - gözlenen değişkenlerin varyansları ve kovaryansları - ve σ , veriler için bir modeldir. Model vektörü s , Q 'yu en aza indirmek için tahmin edilmesi gereken daha temel parametrelerin bir fonksiyonudur. W , varsayılan dağılıma bağlı olan bir dizi farklı tahminci elde etmek için çeşitli şekillerde belirlenebilen ağırlık matrisidir. Araştırmacı, örnek değişkenlerde popülasyon kovaryans matrisini temsil etmeye çalışır. Ardından, en iyi çözüm bulunana kadar yinelemeli bir süreçten geçen bir tahmin prosedürü seçilir (126).

Çıktıdaki diğer bir bilgi kaynağı da uyum indeksleridir. Model tarafından açıklanan verilerde büyük bir varyans derecesine işaret eden yüksek bir değere sahip, çoğu 0 ile 1 arasında değişen birçok indeks mevcuttur. Karşılaştırmalı Uyum Endeksi (CFI) en yaygın olarak kullanılır ve mevcut modeli boş bir modelle karşılaştırır. İyi bir uyum, model tarafından açıklanmayan varyans miktarını temsil eden düşük artık değerlerle temsil edilir. Bunlar, tahmin ile gerçek değer arasındaki ortalama farkların karekökü olan Yaklaşık Kök Ortalama Karekök Hata (RMSEA) gibi indisler olarak hesaplanır.

Yaygın olarak bildirilen diğer bir uyum iyiliği istatistiği, popülasyon kovaryans matrisi ile modelin ima edilen kovaryans matrisi arasındaki farkların sıfır olma olasılığını değerlendiren $c2$ 'dir. Ancak bu istatistik, örneklem büyüklüğünün bir fonksiyonu olarak değişir, doğrudan yorumlanamaz (üst sınırı yoktur) ve neredeyse her zaman istatistiksel olarak anlamlıdır. Bununla birlikte, aynı örneklem üzerindeki modelleri doğrudan karşılaştırırken kullanışlıdır (128). Tablo 2'de YEM analizinde rapor edilmesi tavsiye edilen uyum iyiliği istatistikleri ve kabul sınırları verilmektedir.

Tablo 2. Uyum iyiliği istatistikleri ve kabul sınırları

Kategori	İstatistik	Kabul Sınırı
Mutlak uyum	RMSEA	< 0.08 (173)
	GFI	> 0.9 (173)
Artımlı uyum	CFI	> 0.9 (174)
Tutumlu Uyum	CMIN/DF	< 5.0 (174)

Doğrulayıcı faktör analizinde ve YEM analizinde elde edilen modellerin uyum iyiliği değerleri incelendiğinde ki-kare değerinin anlamlılık düzeyinin 0.05'in altında olması test edilen modelin veriden anlamlı bir şekilde farklı olduğunu göstermektedir. Modelin kabul edilebilmesi için bu değer 0.05'in üzerinde olması istenir. Ancak bu istatistik örneklem büyüklüğünden etkilenen hassas bir istatistik olduğundan örneklem büyüklüğünün 200'ün üzerinde olduğu durumlarda dikkate alınmaması gerektiği ve bu istatistiğin yerine ki-kare değerinin serbestlik derecesine bölünmesi ile elde edilen CMIN/DF değerinin kullanılması gerektiği literatürde belirtilmektedir (121).

Modelin uygunluğunu belirlemek için örneklem boyutu önemli bir husustur. Parametrelerin kararlı tahminlerini elde etmek için örneklem yeterince büyük olmalıdır. Kesin bir karar kuralı olmadığını öne süren birçok yayın yapılmıştır. Kararlı sonuçlar elde etmek için en az 100 ancak tercihen 200 vakaya ihtiyaç duyulduğu önerisiyle mevcut araştırmalarda daha genel kılavuzlar kullanılmaktadır. Büyük bir örneklem kullanmak, küçük örneklerde meydana gelebilecek rastgele varyasyon olasılığını azaltır, ancak pratikte elde edilmesi zor olabilir (131).

Adım 5: Gerekirse Modelin Yeniden Belirlenmesi

İyileştirilmiş uyum sonuçları elde etmek için, yukarıdaki adım dizisi, en kısa ve öz model türetilene kadar tekrar edilir. Model tahminlerini iyileştirmek için önerilen bir prosedür, değişkenler arasındaki standartlaştırılmış artık değerlerin boyutunun incelenmesidir. Büyük artıklar, yetersiz model uyumunu gösterebilir. Bu, bir yol bağlantısının eklenmesiyle veya aracılık eden veya yöneten değişkenlerin dâhil edilmesiyle

(teorik olarak destekleniyorsa) ele alınabilir. Model yeniden hesaplandıktan sonra, uyumu iyileşme gösterebilir ve artık değerler azalabilir. Bu sonuçların daha sonra alternatif bir örnek üzerinde ve daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekir. Bu çoğaltma, çıkarımlara olan güveni güçlendirir ve teorik geliştirme ve pratik uygulama için çıkarımlar sağlar (128).

3.3.4. Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Hususlar

YEM prosedürlerini uygulamadan önce dikkate alınması gereken birçok ek konu vardır. Herhangi bir araştırma çalışmasında olduğu gibi, geçerli modeller geliştirmek için dikkatli tasarım planlaması, örnekleme ve önlemlere ihtiyaç vardır. YEM, kesitsel veya uzunlamasına çalışmalarda kullanılabilir; bu nedenle ilki, aynı zamanda ölçülen değişkenler arasındaki bağlantılar ile tanımlanır ve ikincisi, zaman içinde farklı noktalarda ölçülen değişkenler arasındaki bağlantılar ile belirlenir. Bu modeller genellikle, iki zaman noktasında ölçülen bir değişkenin kendisiyle ilişkilendirildiği otoregresif etkileri içerir. Bu, eksojen (bağımsız) ve endojen (bağımlı) değişkenler arasındaki ilişkinin aşırı tahminini düzeltir (133). Bu, YEM'in belirgin bir avantajı olsa da, genellikle göz ardı edilir. Önlem türleri de dikkate alınmalıdır. Varyans, kovaryans ve ürün-moment korelasyonlarının hesaplamalarının tümü, değerlerin bir aralık ölçeğinde ölçüldüğünü varsayar. Örneğin, veri noktaları arasında eşit mesafeler bulunmayan derecelendirme ölçeklerini içeren önlemler uygun görülmemektedir.

Araştırmacılar, örneğin ikili ve çok atomlu veriler dâhil olmak üzere belirli ölçüm seviyeleri için uygun prosedürleri seçerken dikkatli olmalıdır. YEM'in bir başka avantajı, sürekli ve ikili verileri aynı anda yönetme yeteneğidir. YEM hem keşifsel hem de doğrulayıcı modeller için kullanılabilir. Keşifsel bir yaklaşım daha gelenekseldir, değişkenler arasındaki ilişkileri belirleyen ayrıntılı bir model hazırlanmaz. Tüm gizli değişkenler varsayılır, bu nedenle, tüm gözlenen değişkenleri etkilemek, böylece gizli değişkenlerin sayısı önceden belirlenmez ve ölçüm hatalarının birbiriyle ilişkili olmasına izin verilmez. Hem açıklayıcı hem de doğrulayıcı faktör analizleri, yalnızca ölçüm modelini içeren YEM'in bir alt kümesi olmasına rağmen, ikincisi varsayımsal yapıları test etmek için daha sık kullanılır (135).

3.3.5. Güçlü Yönleri

YEM, araştırmacıların hem doğrusal hem de doğrusal olmayan modeller için dolaylı veya doğrudan ilişkili olabilecek çoklu yapılara dayalı hipotezleri test etmelerine olanak tanıyan bir dizi istatistiksel yöntemdir. Aynı anda ölçüm hatasını bölümlere ayırırken birçok ilişkiyi inceleme yeteneği ile diğer analiz türlerinden ayrılır. Ayrıca bu yöntem ile, bilinmeyen faktörlerin değişkenler arasındaki paylaşılan hatayı ne ölçüde etkilediğini belirlemek için ilişkili ölçüm hatası incelenebilir ve bu da modelin tahmini parametrelerini etkileyebilir. Ayrıca özet istatistikler yerine ham verileri sığdırarak eksik verileri iyi bir şekilde işler. Ek olarak YEM, bağımlı gözlemleri analiz etmek için kullanılabilir (örneğin, ikiz ve aile verileri). Ayrıca, zaman serileri ve büyüme modelleri gibi uzunlamasına tasarımları yönetebilir. Bu nedenle, YEM birçok araştırma tasarımı için kullanılabilir (137).

YEM'in geleneksel çoklu regresyon analizlerine göre belirgin bir avantajı, daha fazla istatistiksel güce (yanlış bir boş hipotezi reddetme olasılığı) sahip olmasıdır. YEM bazen nedensel modelleme olarak anılır; ancak, YEM sonuçlarını bu şekilde yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Nedenselliğin belirlenmesi için birkaç koşul gerekli görülse de yeterli değildir. Aksine, nedensel çıkarımlar tipik olarak YEM sonuçlarından yapılır. Nitekim araştırmacılar, nedensellik koşullarından bazıları tam olarak karşılanmadığında bile nedensel çıkarımın hala haklı olabileceğini iddia etmektedir (137).

3.3.6. Zayıf Yönleri

Her yöntemde olduğu gibi, YEM'in de sınırlılıkları vardır. Gizli bir değişken, bir yapının ölçülen bir değişkenden daha yakın bir yaklaşımı olsa da; yapının saf bir temsili olmayabilir. Varyansı, ölçülen değişkenlerin gerçek varyansına ek olarak, ölçülen değişkenler arasında paylaşılan hatadan oluşabilir. Aynı zamanda, birden çok değişkenin eşzamanlı incelenmesinin avantajı, hesaplamalara bir çözüm türetmek için ek değişkenler kullanılması ve daha büyük örnek büyüklükleri gereksinimi ile dengelenebilir. YEM, herhangi bir çalışma türüne özgü zayıflıkları düzeltemez. Bir öncelik belirtimi olmaksızın değişkenler arasındaki ilişkilerin araştırılması, istatistiksel anlamlılığa neden olabilir, ancak çok az teorik öneme sahiptir. Ek olarak, zayıf araştırma planlaması, güvenilmez ve geçersiz veriler, teorik rehberlik eksikliği ve nedensel ilişkilerin aşırı yorumlanması yanıltıcı sonuçlara neden olabilir (119).

4. BULGULAR

4.1. Eksik Veri Analizi

Eksik veri sağlık alanındaki verilerde çeşitli nedenlerden dolayı sıklıkla karşılaşılan, veri analizi ve karar verme süreçlerini olumsuz etkileyen bir veri madenciliği problemidir. Eksik veri tamamlama probleminde yöntemin başarısı, verinin karakteristiği ve eksik verinin tipi gibi birçok faktörden etkilendiğinden halen önemli bir araştırma konusudur. Literatürde örüntü tipine göre üç farklı eksik veri tipi tanımlanmıştır (123).

- Tamamen rastgele kayıp (Missing Completely at Random; MCAR)
- Rastgele kayıp (Missing at Random; MAR)
- Rastgele olmayan kayıp (Missing Not at Random; MNAR)

Eksik veri tamamlamada en çok tercih edilen modern yöntemler çoklu imputasyon ve maksimum olabilirlik tabanlı yöntemlerdir (125).

Veri seti eksik veriler için IBM SPSS STATISTICS 21 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre veri setindeki değişkenlerde %0.5 - %6 arasında değişen oranlarda eksik veri bulunduğu tespit edilmiştir. MAR eksik veri tipine uygun olan veri için çoklu imputasyon yöntemi ortalama atama tekniği ile yine IBM SPSS STATISTICS 21 yazılımı kullanılarak eksik veri tamamlama yapılmıştır.

4.2. Normal Dağılım Kontrolü

YEM analizinin ilk ve en önemli varsayımı normal dağılımdır. Bu nedenle veri setindeki değişkenler için tek tek ve çok değişkenli normal dağılım varsayımının sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmiştir. Veri setinde hem üçlü likert tipinde hemde sürekli değişkenler bulunmaktadır. Bu nedenle hesaplama yöntemi olarak her ne kadar sürekli değişkenler için çalışmak üzere geliştirilmiş olsada kategorik değişkenler yâda likert tipi ölçekler ile de çalışabilen maksimum olabilirlik yönteminin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu yöntem tek değişkenli ve çok değişkenli normal dağılım varsayımı ile çalıştığından veri seti tek değişkenli ve çok değişkenli normallik açısından incelenmiştir.

Tek değişkenli normallik kontrolü için ilk olarak IBM SPSS STATISTICS 21 yazılımı kullanılarak değişkenlerin histogramı çizdirilmiş ve normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edilmiştir. İkinci olarak sayısal testler de yapılmıştır. Veri setine Shapiro – Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri uygulanmıştır. Shapiro-Wilk, varyansın en iyi

tahmin edicisinin varyansın olağan düzeltilmiş kareler toplamı tahmin edicisine oranıdır (127). İstatistiğin değeri bire eşit veya daha küçüktür. Bire yakın olmak normalliği gösterir. Kolmogorov Smirnov testi, 0,05'ten büyük anlamlılık değerlerine sahip bir test istatistiğine sahiptir. p değeri 0,05'ten büyükse, verilerin normal dağıldığı söylenir. Verimizde kokain ve afyon ölçekleri dışında kalan tüm değişkenler için çarpıklık değerleri -1.739 - 4.030 arasında değişmektedir. Kokain ve afyon ölçekleri için ise 3,561 - 7,043 arasında çarpıklık değerleri elde edilmiştir. (+2) – (-2) aralığında bir çarpıklık değeri uygulamalı bir araştırmada kabul edilebilirdir. Kokain ve afyon ölçekleri dışında kalan değişkenlerin hiçbirisi bu değer aralığından sapma yapmamıştır. Böylece, görsel kontrollerde veriler normal dışılık gösterse de, çarpıklık değerleri açısından bir anormallik olmadığı sonucuna varılmıştır. Kokain ve afyon ölçeklerindeki değişkenler için ise çarpıklık değerleri sınırların oldukça üzerinde görüldüğünden normal dağılıma uymadıkları söylenebilir. Ayrıca basıklık değerleri yine kokain ve afyon ölçekleri dışında kalan değişkenler için (+2) – (-2) aralığından sapma yapmazken, bu ölçekler için daha yüksek sapmalar görülmüştür.

Çok değişkenli normallik testi yine IBM SPSS STATISTICS 21 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çok değişkenli basıklık değeri için kritik değer 5'ten büyük olduğundan çok değişkenli normallik varsayımının da sağlanmadığı sonucuna varılmıştır. Normallik varsayımları sağlanmamasına rağmen farklı türlerdeki veri tipleri nedeniyle yine de maksimum olabilirlik hesaplama yönteminin kullanılmasına ve normal olmama durumunu dikkate alarak Bootstrap yöntemlerinin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu kapsamda tüm modeller 5000 bootstrap örnekleme ile test edilmiştir. Tüm modeller için hesaplanan Bollen-Stine bootstrap p değerinin 0,05'ten büyük olduğu yani veri ile model arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı teyit edilmiştir. Aynı zamanda modeller için hesaplanan kıkare değerinin bootstrap örnekleme için hesaplanan kıkare dağılımında %95'lik dilimde bulunduğu teyit edilmiştir.

4.3. Temel Tanımlayıcı İstatistikler

Veri seti 2969 örnekten oluşmaktadır. Bu tez çalışmasında veri setinde bulunan 117 değişkenden 66 tanesi kullanılmıştır. Veri seti için temel tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Veri seti tanımlayıcı istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	Varyans
age_int	2969	24	55	36,43	5,736	32,905
height	2969	49	80	67,11	3,907	15,265
weight	2969	80	401	187,46	49,869	2486,961
ed_grade	2969	1	17	13,56	2,120	4,494
income	2969	1	9	5,05	2,338	5,466
alc_sx1	2969	1	9	2,13	1,806	3,263
alc_sx2	2969	1	5	1,27	1,009	1,017
alc_sx3	2969	1	5	2,88	1,997	3,988
alc_sx4	2969	1	5	2,34	1,888	3,565
alc_sx5	2969	1	5	1,38	1,172	1,374
alc_sx6	2969	1	5	1,38	1,168	1,363
alc_sx7	2969	1	9	2,05	1,763	3,108
MJ_sx1	2969	1	9	1,61	1,453	2,111
MJ_sx2	2969	1	9	1,40	1,213	1,470
MJ_sx3	2969	1	9	1,73	1,550	2,402
MJ_sx4	2969	1	9	1,91	1,680	2,821
MJ_sx5	2969	1	9	1,72	1,549	2,399
MJ_sx6	2969	1	9	1,27	1,009	1,019
MJ_sx7	2969	1	9	1,55	1,387	1,925
FTND_1	2969	0	3	1,53	1,296	1,680
FTND_2	2969	0	1	,30	,456	,208
FTND_3	2969	0	1	,44	,496	,246
FTND_4	2969	0	3	,84	,997	,994
FTND_5	2969	0	1	,32	,466	,217
FTND_6	2969	0	1	,35	,477	,228
nic_sx1	2969	1	9	4,23	1,614	2,605
nic_sx2	2969	1	9	3,11	2,043	4,174
nic_sx3	2969	1	9	4,53	1,291	1,668
nic_sx4	2969	1	9	4,56	1,254	1,572
nic_sx5	2969	1	9	1,28	1,056	1,114
nic_sx6	2969	1	9	1,34	1,120	1,254
nic_sx7	2969	1	9	2,63	1,969	3,879
COC_sx1	2969	1	5	1,29	1,037	1,076
COC_sx2	2969	1	5	1,29	1,029	1,060
COC_sx3	2969	1	9	1,32	1,098	1,205
COC_sx4	2969	1	5	1,31	1,074	1,154
COC_sx5	2969	1	9	1,26	,996	,992
COC_sx6	2969	1	5	1,24	,942	,888
COC_sx7	2969	1	5	1,23	,939	,883

Tablo 3. (Devam)

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	Varyans
op_sx1	2969	1	9	1,08	,587	,345
op_sx2	2969	1	9	1,10	,655	,428
op_sx3	2969	1	9	1,09	,627	,393
op_sx4	2969	1	9	1,11	,672	,451
op_sx5	2969	1	9	1,08	,598	,357
op_sx6	2969	1	9	1,07	,572	,328
op_sx7	2969	1	9	1,06	,535	,286
WISDM_Score	2969	13,00	89,80	44,7274	17,75952	315,400
WISDM_Attach	2969	1	7	2,53	1,717	2,948
WISDM_Auto	2969	1,0	7,0	3,357	1,8062	3,262
WISDM_Control	2969	1,00	7,00	3,4980	1,85680	3,448
WISDM_Behav	2969	1,00	7,00	2,8615	1,60922	2,590
WISDM_Cognitive	2969	1,0	7,0	2,918	1,7796	3,167
WISDM_Craving	2969	1	7	3,82	1,946	3,789
WISDM_Cue	2969	1,00	7,00	4,0238	1,52833	2,336
WISDM_Negative	2969	1,00	7,00	3,8350	1,62165	2,630
WISDM_Positive	2969	1,0	7,0	3,524	1,4367	2,064
WISDM_Goads	2969	1,00	7,00	4,1058	1,87688	3,523
WISDM_Senses	2969	1,00	7,00	3,9239	1,60054	2,562
WISDM_Tolerance	2969	1,0	7,0	3,574	1,9237	3,701
WISDM_WtCntrl	2969	1,0	7,0	2,749	1,6276	2,649
NDSS_Score	2969	-3,00	2,61	-,9087	1,29714	1,683
NDSS_Drive	2969	-4,23	2,47	-1,1254	1,43762	2,067
NDSS_Stereotypy	2969	-2,82	3,78	,1708	1,09496	1,199
NDSS_Continuity	2969	-3,65	2,32	-,3795	1,21700	1,481
NDSS_Priority	2969	-1,59	4,04	-,1758	,93036	,866
NDSS_Tolerance	2969	-3,20	2,23	-,5819	1,03419	1,070

Veri setinde kullanılan 66 değişkenden 35'i üç noktalı likert tipindeki beş farklı madde bağımlılığı ölçeklerinden oluşmaktadır. Altı değişken FTND ölçeğine aittir. FTND ölçeği puanlanırken, evet/hayır maddeleri 0'dan 1'e ve çoktan seçmeli maddeler 0'dan 3'e kadar puanlanır. Geri kalan 25 değişken ise sürekli değişken tipindedir.

4.4. Ölçekler

4.4.1. Alkolizm Genetiği için Yarı Yapılandırılmış Değerlendirme (SSAGA)

COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) için özel olarak geliştirilmiş olan SSAGA, DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)'deki başlıca psikiyatrik bozuklukları kapsayan ve DSM-III-R ve ICD-10 (International Classification of Diseases)'da tam tanılarının yanı sıra Feighner ve DSM- IV 'de Madde Bağımlılığı tanılarını sağlayan çoklu tanısal bir psikiyatrik görüşmedir. 7-12 yaş arası çocuklar (C-SSAGA-C), 13-17 yaş arası ergenler (C-SSAGA-A) ve ebeveynleri çocukları hakkında görüşme (C-SSAGA-P) için yardımcı araçlar da mevcuttur (129).

SSAGA'nın güvenilirliği, hem puanlayıcı testi-tekrar testi (129) hem de COGA Merkezleri arasında puanlayıcıların karşılaştırması ile ilgili olarak değerlendirilmiştir. Yaşam boyu DSM-III-R alkol ve diğer uyuşturucu bağımlılıklarının yanı sıra majör depresif bozukluk ve antisosyal kişilik bozukluğu için test-tekrar test güvenilirlikleri, Kappa .70 - .90 arasında değişen bir uyumla yüksek bulunmuştur. Merkezler arası uyum, uyarıcı bağımlılığı dışında ($K = .44$) Kappa değeri .57 ile 1.00 arasında değişen alkol ve diğer uyuşturucu bağımlılıkları için de kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur (130).

İkinci bir çalışma (132), alkol ve uyuşturucu bağımlılıkları, majör depresyon, anksiyete bozuklukları için SSAGA eşzamanlı tanısal geçerliliğini incelemiştir. Araştırılan tanılar için iki araç arasındaki uyum iyi bulunmuştur. Madde bağımlılığı için Kappa'lar, alkol bağımlılığı için $K=.63$ 'ten kokain ve uyarıcı bağımlılığı için $K=.85$ 'e kadar değişmektedir. Majör depresyon için Kappa .71, ASPD için $K=.70$ ve panik bozukluk için Kappa $=.62$ bulunmuştur. Güvenilirliği inceleyen önceki iki çalışmanın sonuçlarıyla birleştirilen bu veriler, SSAGA'nın alkol ve uyuşturucu bağımlılığı da dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozuklukların araştırılmasında kullanım için oldukça güvenilir ve geçerli bir araç olduğunu göstermektedir (132).

Diğer yapılandırılmış araştırma görüşmeleriyle karşılaştırıldığında SSAGA'nın öne çıkan özellikleri arasında, çeşitli ölçüt sistemlerine göre tanı koyma, alkolizm fenotiplemesi için tanısal olmayan öğelerin eklenmesi ve diğer madde dışı kötüye kullanım bozuklukları ile ilişkili olarak alkol/madde tanılarının komorbiditesini dikkate alması yer alır (134). SSAGA görüşmesi kullanılarak elde edilen alkol, kokain, afyon, esrar ve nikotin bağımlılığı ölçekleri bu tez çalışmasında kullanılmıştır.

4.4.2. Nikotin Bağımlılığı İçin Fagerstrom Testi (FTND)

FTND, nikotine fiziksel bağımlılığın yoğunluğunu değerlendirmek için standart bir araçtır. Test, sigara içimiyle ilgili nikotin bağımlılığının sıralı bir ölçüsünü sağlamak için tasarlanmıştır. Sigara tüketim miktarını, kullanma zorunluluğunu ve bağımlılığı değerlendiren altı madde içermektedir. FTND puanlanırken, evet / hayır maddeleri 0 ile 1 arasında ve çoktan seçmeli maddeler 0 ile 3 arasında puanlanır. Maddeler toplam 0-10 puan verecek şekilde toplanır. Toplam FTND puanı ne kadar yüksekse, hastanın nikotine fiziksel bağımlılığı o kadar yoğun olur (136).

Klinikte, FTND doktor tarafından nikotin bırakılması için ilaç reçete etme endikasyonlarını belgelemek için kullanılabilir. Fagerström Tolerans Anketi, Karl-Olov Fagerström tarafından geliştirilmiştir. Bu araç, Todd Heatherton ve diğerleri tarafından Fagerström Nikotin Bağımlılığı Testi olarak modifiye edilmiştir. FTND'nin telif hakkı Taylor ve Francis Ltd.'ye aittir, ancak kaynak referanstan edinildiği üzere izinsiz çoğaltılabilir (136).

4.4.3. Wisconsin Sigara Bağımlılığı Motivasyonları Endeksi (WISDM)

Wisconsin Sigara Bağımlılığı Motivasyonları Endeksi (WISDM), 13 farklı motivasyon alanını değerlendirmek için tasarlanmış 68 maddeden oluşur: ilişkisel bağlanma, otomatiklik, kontrol kaybı, davranışsal seçim/iyileştirme, bilişsel güçlendirme, özlem, işarete maruz kalma/ilişkisel süreçler, olumsuz pekiştirme, pozitif pekiştirme, sosyal/çevresel dürtüler, tat/duyusal özellikler, tolerans ve kilo kontrolü. Tüm ölçek için alfa katsayıları .98-.99 ve bireysel alt ölçekler için .88-.96 arasında değişmektedir. WISDM, 7'li Likert ölçeğinde derecelendirilen 68 maddeden oluşmaktadır (138).

WISDM 13 alt ölçek verir. Alt ölçek puanlarını hesaplamak için her bir alt ölçeğe yüklenen maddelerin ortalaması alınır. Toplam ölçek puanı, tüm alt ölçek puanlarının toplamı veya her bir alt ölçek için ortalamaların toplamıdır.

4.4.4. Nikotin Bağımlılığı Sendromu Ölçeği (NDSS)

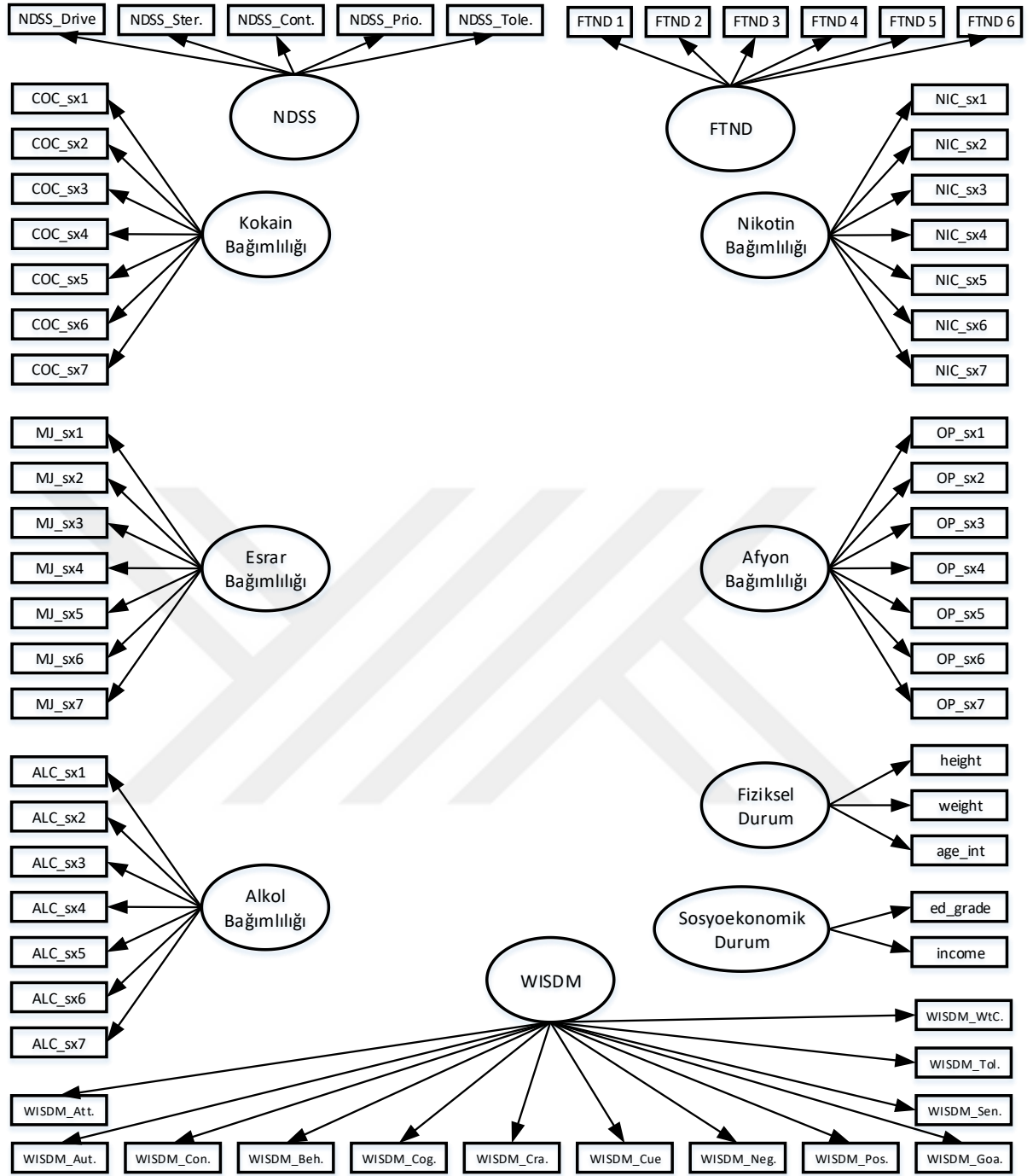
NDSS, Edwards'ın (1976) bağımlılığın sendromik kavramsallaştırmasına dayalı olarak nikotin bağımlılığını ölçmek için geliştirdiği bir ölçektir. Edwards modeline ve ayrıca sigara içenler ve bağımlılık uzmanlarından gelen geri bildirimlere dayalı olarak on beş madde geliştirilmiştir. Sigarayla bırakma çalışmasına katılan sigara içenler, ölçeği 1 (Hiç

doğru değil) ile 5 (Son derece doğru) arasında değişen 5 puanlık bir yanıt ölçeği kullanarak doldurmuştur. Faktör analizi beş faktörü ortaya çıkarmıştır: Sürüş, öncelik, hata payı, süreklilik ve basmakalıp. Tek bir genel puan, NDSS-Toplam (NDSS-T), tek bir temel bağımlılık ölçüsü olarak korunmuştur. NDSS-T ve faktör puanları, bağımlılıkla ilgili ölçümlerle güçlü ilişkiler göstermiştir. NDSS ayrıca sigara içme sırasındaki dürtüleri, akut yoksunlukta geri çekilmeyi ve bırakmanın sonucunu da öngörmüştür (139).

Bu ölçekler dışında kalan değişkenlerden sosyoekonomik ve fiziksel durum olmak üzere iki faktör belirlenmiştir. Sosyoekonomik durum faktörüne gelir ve eğitim düzeyi değişkenleri dâhil edilirken, fiziksel durum faktörüne cinsiyet, boy, ağırlık ve yaş değişkenleri dâhil edilmiştir. Bu faktörler ve ölçekler, sonraki aşamada doğrulayıcı faktör analizi yapılarak doğrulanmıştır.

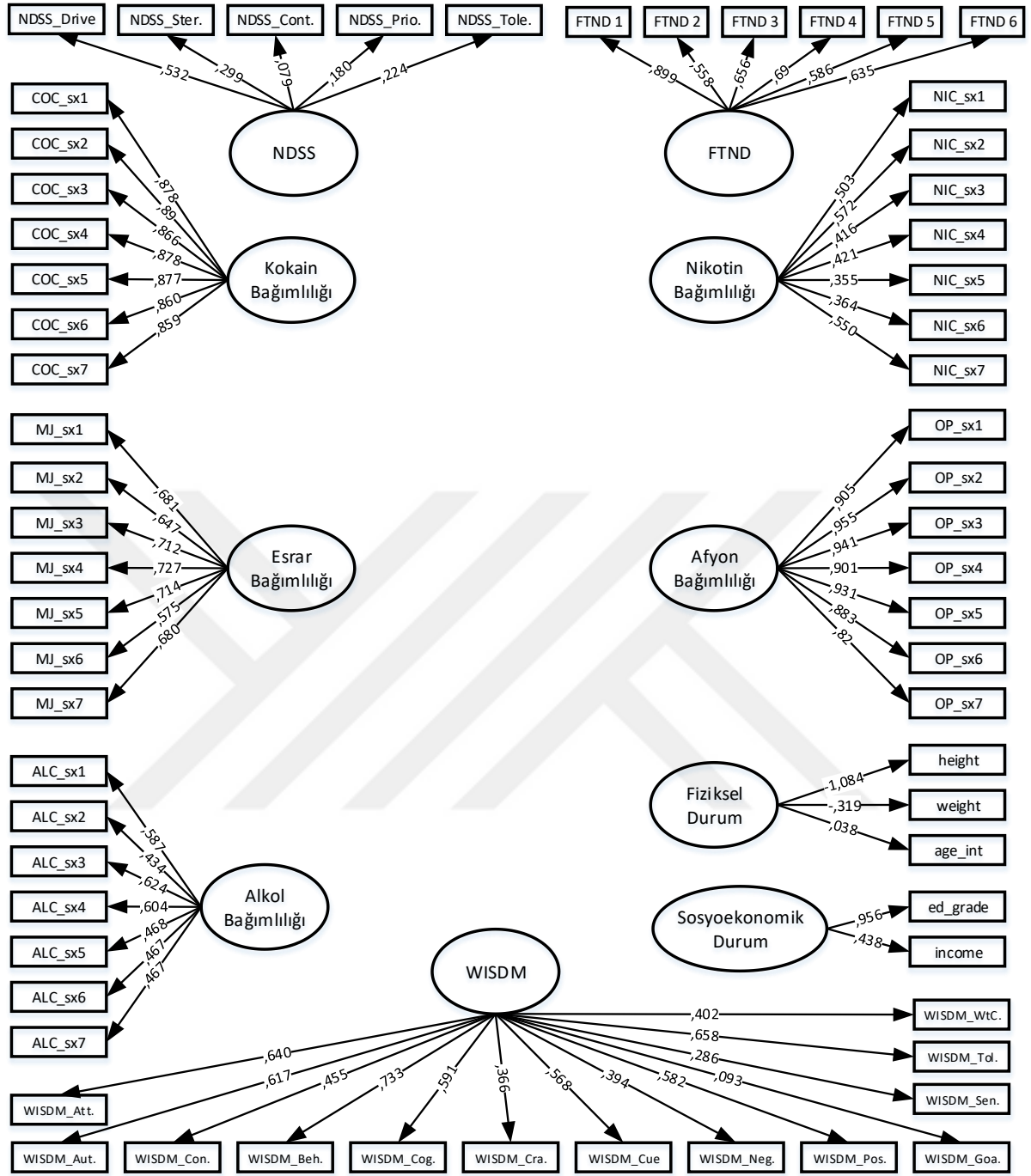
4.5. Doğrulayıcı Faktör Analizi

Ölçekler üzerinden belirlenen faktörler doğrulayıcı faktör analizi ile IBM SPSS AMOS ortamında ölçüm modeli oluşturularak analiz edilmiştir. Modelde SSAGA görüşmesi yöntemiyle elde edilmiş nikotin bağımlılığı, alkol bağımlılığı, afyon bağımlılığı, esrar bağımlılığı, kokain bağımlılığı ölçekleri ile FTND, NDSS ve WISDM ölçekleri bulunmaktadır. Ayrıca ağırlık, boy ve yaş değişkenleri ile ölçülen fiziksel durum ölçeği ve eğitim düzeyi ve gelir değişkenleri ile ölçülen sosyoekonomik durum ölçekleri de ölçüm modeline dâhil edilmiştir. Şekil 13'te DFA için geliştirilen ilk ölçüm modeli verilmiştir.



Şekil 13. İlk ölçüm modeli

İlk ölçüm modelinin sonuçları Şekil 14’te verilmiştir. Burada bağlantı okları üzerindeki rakamlar standardize edilmiş regresyon katsayılarını ifade etmektedir.



Şekil 14. İlk ölçüm modeli sonuçları

Dikdörtgen içindeki parametreler ölçülen değişkenleri, elips içindeki parametreler ise gizli değişkenleri ifade etmektedir. İlk ölçüm modeline ilişkin uyum iyiliği istatistikleri ve regresyon katsayıları Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6’da verilmiştir. Tablolarda verilen H.K. hesaplanan katsayıyı, S.H. standart hatayı, KR. Kritik değeri, P hesaplanan katsayının anlamlılığını ve S.R.K. standardize edilmiş regresyon katsayılarını ifade etmektedir.

Tablo 4. İlk ölçüm modeli uyum iyiliği istatistikleri

CMIN	DF	CMIN/DF	GFI	CFI	RMSEA
12805,200	2369	5,405	.869	,929	,041

Tablo 5. İlk ölçüm modeli regresyon ağırlıkları

			H.K.	S.H.	KR.	P
op_sx1	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,000			
op_sx2	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,158	,013	90,044	***
op_sx3	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,099	,013	85,476	***
op_sx4	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,117	,015	75,340	***
op_sx5	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,044	,013	82,705	***
op_sx6	<--	Afyon_Bağımlılığı	,956	,013	71,499	***
op_sx7	<--	Afyon_Bağımlılığı	,840	,014	60,348	***
COC_sx1	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,000			
COC_sx2	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,007	,014	72,202	***
COC_sx3	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,034	,015	68,279	***
COC_sx4	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,027	,015	70,182	***
COC_sx5	<--	Kokain_Bağımlılığı	,953	,014	70,031	***
COC_sx6	<--	Kokain_Bağımlılığı	,883	,013	67,499	***
COC_sx7	<--	Kokain_Bağımlılığı	,879	,013	67,315	***
MJ_sx7	<--	Esrar_Bağımlılığı	,957	,024	40,543	***
MJ_sx6	<--	Esrar_Bağımlılığı	,586	,016	36,150	***
MJ_sx5	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,120	,027	41,965	***
MJ_sx4	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,237	,029	42,513	***
MJ_sx3	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,118	,027	41,888	***
MJ_sx2	<--	Esrar_Bağımlılığı	,795	,020	39,167	***
MJ_sx1	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,000			
alc_sx7	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,000			
alc_sx6	<--	Alkol_Bağımlılığı	,530	,016	33,609	***
alc_sx5	<--	Alkol_Bağımlılığı	,529	,016	33,623	***
alc_sx4	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,093	,030	36,977	***
alc_sx3	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,193	,032	37,490	***
alc_sx2	<--	Alkol_Bağımlılığı	,426	,013	32,848	***
alc_sx1	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,017	,028	36,552	***
nic_sx1	<--	Nikotin_Bağımlılığı	1,000			
nic_sx2	<--	Nikotin_Bağımlılığı	1,446	,045	32,131	***
nic_sx3	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,664	,024	28,193	***
nic_sx4	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,653	,023	28,350	***
nic_sx5	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,465	,018	26,265	***
nic_sx6	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,505	,019	26,558	***
nic_sx7	<--	Nikotin_Bağımlılığı	1,340	,042	31,651	***
FTND_1	<--	FTND	1,000			
FTND_2	<--	FTND	,219	,007	30,439	***

Tablo 5. (Devam)

FTND_3	<--	FTND	,280	,007	37,627	***
FTND_4	<--	FTND	,590	,015	40,385	***
FTND_5	<--	FTND	,235	,007	32,385	***
FTND_6	<--	FTND	,260	,007	36,000	***
NDSS_Tolerance	<--	NDSS	1,000			
NDSS_Priority	<--	NDSS	,731	,072	10,203	***
NDSS_Continuity	<--	NDSS	,420	,078	5,415	***
NDSS_Stereotypy	<--	NDSS	1,429	,109	13,057	***
NDSS_Drive	<--	NDSS	3,414	,229	14,912	***
WISDM_WtCntrl	<--	WISDM	1,000			
WISDM_Tolerance	<--	WISDM	2,012	,107	18,756	***
WISDM_Senses	<--	WISDM	8,384	,708	11,847	***
WISDM_Goads	<--	WISDM	2,763	,627	4,404	***
WISDM_Positive	<--	WISDM	1,457	,081	17,910	***
WISDM_Negative	<--	WISDM	11,625	,790	14,713	***
WISDM_Cue	<--	WISDM	15,730	,887	17,731	***
WISDM_Craving	<--	WISDM	10,976	,781	14,058	***
WISDM_Cognitive	<--	WISDM	1,567	,087	18,013	***
WISDM_Behav	<--	WISDM	19,014	,979	19,421	***
WISDM_Control	<--	WISDM	13,336	,836	15,959	***
WISDM_Auto	<--	WISDM	1,746	,095	18,318	***
WISDM_Attach	<--	WISDM	1,608	,087	18,570	***
height	<--	Fiziksel_Durum	-14,036	,934	-15,029	***
weight	<--	Fiziksel_Durum	-52,877	3,070	-17,226	***
age_int	<--	Fiziksel_Durum	,732	,341	2,149	,032
ed_grade	<--	Sosyoekonomik_Durum	1,000			
income	<--	Sosyoekonomik_Durum	,506	,021	24,128	***

Tablo 6. İlk ölçüm modeli standardize edilmiş regresyon katsayıları

			S.R.K.
op_sx1	<---	Afyon_Bağımlılığı	,905
op_sx2	<---	Afyon_Bağımlılığı	,955
op_sx3	<---	Afyon_Bağımlılığı	,941
op_sx4	<---	Afyon_Bağımlılığı	,901
op_sx5	<---	Afyon_Bağımlılığı	,931
op_sx6	<---	Afyon_Bağımlılığı	,883
op_sx7	<---	Afyon_Bağımlılığı	,820
COC_sx1	<---	Kokain_Bağımlılığı	,878
COC_sx2	<---	Kokain_Bağımlılığı	,890
COC_sx3	<---	Kokain_Bağımlılığı	,866

Tablo 6. (Devam)

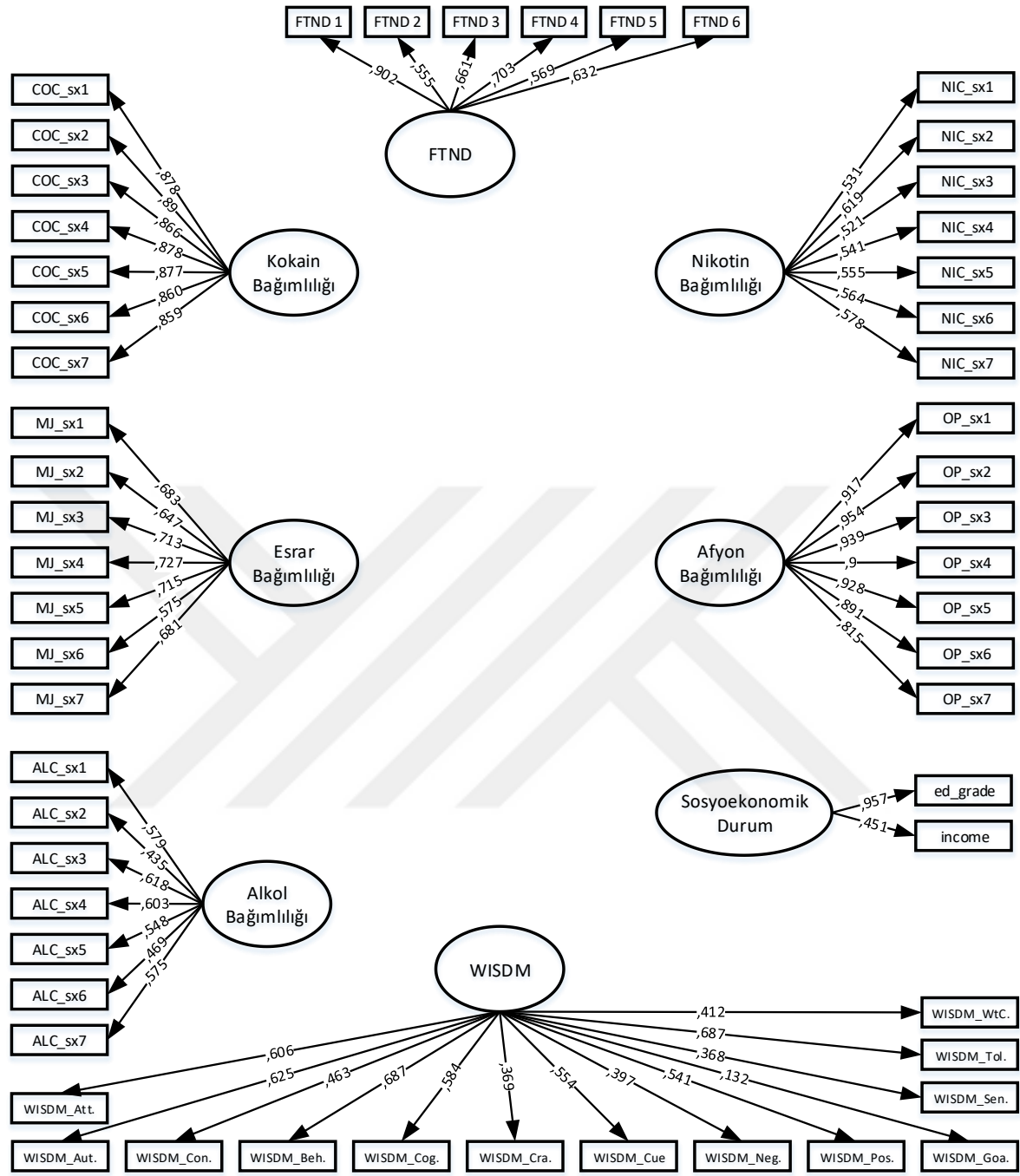
COC_sx4	<---	Kokain_Bağımlılığı	,878
COC_sx5	<---	Kokain_Bağımlılığı	,877
COC_sx6	<---	Kokain_Bağımlılığı	,860
COC_sx7	<---	Kokain_Bağımlılığı	,859
MJ_sx7	<---	Esrar_Bağımlılığı	,680
MJ_sx6	<---	Esrar_Bağımlılığı	,575
MJ_sx5	<---	Esrar_Bağımlılığı	,714
MJ_sx4	<---	Esrar_Bağımlılığı	,727
MJ_sx3	<---	Esrar_Bağımlılığı	,712
MJ_sx2	<---	Esrar_Bağımlılığı	,647
MJ_sx1	<---	Esrar_Bağımlılığı	,681
alc_sx7	<---	Alkol_Bağımlılığı	,591
alc_sx6	<---	Alkol_Bağımlılığı	,467
alc_sx5	<---	Alkol_Bağımlılığı	,468
alc_sx4	<---	Alkol_Bağımlılığı	,604
alc_sx3	<---	Alkol_Bağımlılığı	,624
alc_sx2	<---	Alkol_Bağımlılığı	,434
alc_sx1	<---	Alkol_Bağımlılığı	,587
nic_sx1	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,503
nic_sx2	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,572
nic_sx3	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,416
nic_sx4	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,421
nic_sx5	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,355
nic_sx6	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,364
nic_sx7	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,550
FTND_1	<---	FTND	,899
FTND_2	<---	FTND	,558
FTND_3	<---	FTND	,656
FTND_4	<---	FTND	,690
FTND_5	<---	FTND	,586
FTND_6	<---	FTND	,635
NDSS_Tolerance	<---	NDSS	,224
NDSS_Priority	<---	NDSS	,180
NDSS_Continuity	<---	NDSS	,079
NDSS_Stereotypy	<---	NDSS	,299
NDSS_Drive	<---	NDSS	,532
WISDM_WtCntrl	<---	WISDM	,402

Tablo 6. (Devam)

WISDM_Tolerance	<---	WISDM	,658
WISDM_Senses	<---	WISDM	,286
WISDM_Goads	<---	WISDM	,093
WISDM_Positive	<---	WISDM	,582
WISDM_Negative	<---	WISDM	,394
WISDM_Cue	<---	WISDM	,568
WISDM_Craving	<---	WISDM	,366
WISDM_Cognitive	<---	WISDM	,591
WISDM_Behav	<---	WISDM	,733
WISDM_Control	<---	WISDM	,455
WISDM_Auto	<---	WISDM	,617
WISDM_Attach	<---	WISDM	,640
height	<---	Fiziksel_Durum	-1,084
weight	<---	Fiziksel_Durum	-,319
age_int	<---	Fiziksel_Durum	,038
ed_grade	<---	Sosyoekonomik_Durum	,956
income	<---	Sosyoekonomik_Durum	,438

Tablo 5’te H.K. sütununda verilen katsayılar hesaplanan regresyon katsayılarını göstermekte ve etkileyen değişkendeki bir birimlik değişimin etkilenen değişken üzerindeki etkisini ifade ederken P sütunu ise ilgili katsayıların anlamlılığını göstermektedir. Tablo 6’da S.R.K. sütununda verilen standardize edilmiş regresyon katsayıları ise etki büyüklüklerinin birbirleri ile kıyaslanması amacıyla kullanılabilir ve doğrudan yorumlanmaz.

Ölçüm modelinin uyum iyiliği istatistikleri incelendiğinde, istatistiklerin kabul sınırlarının dışında kaldığı görülmektedir. Bu bağlamda, model uyum iyiliğini olumsuz etkileyen bazı değişkenlerin modelden çıkarılmasına karar verilmiştir. Bunlar; p değerine göre regresyon katsayısı anlamsız bulunan yaş değişkeni ile standardize edilmiş regresyon katsayısı düşük bulunan değişkenlerdir. Beş değişkeninin dördünün standardize edilmiş regresyon katsayısı düşük olan NDSS ölçeği ile fiziksel durum gizli değişkeni tümüyle modelden çıkarılmıştır. Bu değişkenlerin çıkarılmasının ardından modifikasyon indisleri dikkate alınarak aynı faktör altındaki bazı hata terimlerinin arasına kovaryanslar eklenmiştir. Bu değişikliklerin ardından elde edilen ölçüm modeli Şekil 15’te verilmiştir.



Şekil 15. Son ölçüm modeli sonuçları

Son ölçüm modeli uyum iyiliği istatistikleri ve regresyon katsayıları Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 7. Son ölçüm modeli uyum iyiliği istatistikleri

CMIN	DF	CMIN/DF	GFI	CFI	RMSEA
5335,592	1132	4,713	.923	,966	,038

Tablo 8. Son ölçüm modeli regresyon ağırlıkları

			H.K.	S.H.	KR.	P
op_sx1	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,000			
op_sx2	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,143	,014	84,207	***
op_sx3	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,084	,013	80,865	***
op_sx4	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,102	,016	69,900	***
op_sx5	<--	Afyon_Bağımlılığı	1,030	,011	95,162	***
op_sx6	<--	Afyon_Bağımlılığı	,953	,013	75,082	***
op_sx7	<--	Afyon_Bağımlılığı	,824	,014	60,545	***
COC_sx1	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,000			
COC_sx2	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,007	,014	72,221	***
COC_sx3	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,034	,015	68,331	***
COC_sx4	<--	Kokain_Bağımlılığı	1,027	,015	70,243	***
COC_sx5	<--	Kokain_Bağımlılığı	,953	,014	70,084	***
COC_sx6	<--	Kokain_Bağımlılığı	,883	,013	67,510	***
COC_sx7	<--	Kokain_Bağımlılığı	,879	,013	67,334	***
MJ_sx7	<--	Esrar_Bağımlılığı	,956	,024	40,600	***
MJ_sx6	<--	Esrar_Bağımlılığı	,585	,016	36,149	***
MJ_sx5	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,119	,027	42,056	***
MJ_sx4	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,236	,029	42,592	***
MJ_sx3	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,118	,027	41,981	***
MJ_sx2	<--	Esrar_Bağımlılığı	,794	,020	39,200	***
MJ_sx1	<--	Esrar_Bağımlılığı	1,000			
alc_sx7	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,000			
alc_sx6	<--	Alkol_Bağımlılığı	,582	,017	27,104	***
alc_sx5	<--	Alkol_Bağımlılığı	,628	,019	32,202	***
alc_sx4	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,067	,032	33,248	***
alc_sx3	<--	Alkol_Bağımlılığı	1,143	,034	33,488	***
alc_sx2	<--	Alkol_Bağımlılığı	,782	,022	24,308	***
alc_sx1	<--	Alkol_Bağımlılığı	,907	,029	31,205	***
nic_sx1	<--	Nikotin_Bağımlılığı	1,000			
nic_sx2	<--	Nikotin_Bağımlılığı	1,483	,050	29,784	***
nic_sx3	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,788	,029	26,885	***
nic_sx4	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,791	,031	27,084	***
nic_sx5	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,813	,032	27,612	***
nic_sx6	<--	Nikotin_Bağımlılığı	,864	,038	27,836	***
nic_sx7	<--	Nikotin_Bağımlılığı	1,334	,047	28,646	***
FTND_1	<--	FTND	1,000			

Tablo 8. (Devam)

FTND_2	<--	FTND	,217	,007	30,152	***
FTND_3	<--	FTND	,281	,008	36,995	***
FTND_4	<--	FTND	,600	,015	40,688	***
FTND_5	<--	FTND	,227	,007	30,773	***
FTND_6	<--	FTND	,258	,007	35,610	***
WISDM_WtCntrl	<--	WISDM	,523	,019	21,211	***
WISDM_Tolerance	<--	WISDM	1,000			
WISDM_Senses	<--	WISDM	,457	,016	19,258	***
WISDM_Goads	<--	WISDM	,261	,008	12,963	***
WISDM_Positive	<--	WISDM	,644	,026	24,293	***
WISDM_Negative	<--	WISDM	,498	,020	21,087	***
WISDM_Cue	<--	WISDM	7,303	,291	25,078	***
WISDM_Craving	<--	WISDM	,462	,019	20,856	***
WISDM_Cognitive	<--	WISDM	,738	,028	26,317	***
WISDM_Behav	<--	WISDM	8,472	,282	30,033	***
WISDM_Control	<--	WISDM	,584	,023	22,431	***
WISDM_Auto	<--	WISDM	,842	,030	27,940	***
WISDM_Attach	<--	WISDM	,725	,027	26,939	***
ed_grade	<--	Sosyoekonomik_Durum	1,000			
income	<--	Sosyoekonomik_Durum	,444	,008	52,295	***

Tablo 9. Son ölçüm modeli standardize edilmiş regresyon ağırlıkları

			S.R.K.
op_sx1	<---	Afyon_Bağımlılığı	,917
op_sx2	<---	Afyon_Bağımlılığı	,954
op_sx3	<---	Afyon_Bağımlılığı	,939
op_sx4	<---	Afyon_Bağımlılığı	,900
op_sx5	<---	Afyon_Bağımlılığı	,928
op_sx6	<---	Afyon_Bağımlılığı	,891
op_sx7	<---	Afyon_Bağımlılığı	,815
COC_sx1	<---	Kokain_Bağımlılığı	,878
COC_sx2	<---	Kokain_Bağımlılığı	,890
COC_sx3	<---	Kokain_Bağımlılığı	,866
COC_sx4	<---	Kokain_Bağımlılığı	,878
COC_sx5	<---	Kokain_Bağımlılığı	,877
COC_sx6	<---	Kokain_Bağımlılığı	,860
COC_sx7	<---	Kokain_Bağımlılığı	,859
MJ_sx7	<---	Esrar_Bağımlılığı	,681
MJ_sx6	<---	Esrar_Bağımlılığı	,575
MJ_sx5	<---	Esrar_Bağımlılığı	,715
MJ_sx4	<---	Esrar_Bağımlılığı	,727
MJ_sx3	<---	Esrar_Bağımlılığı	,713

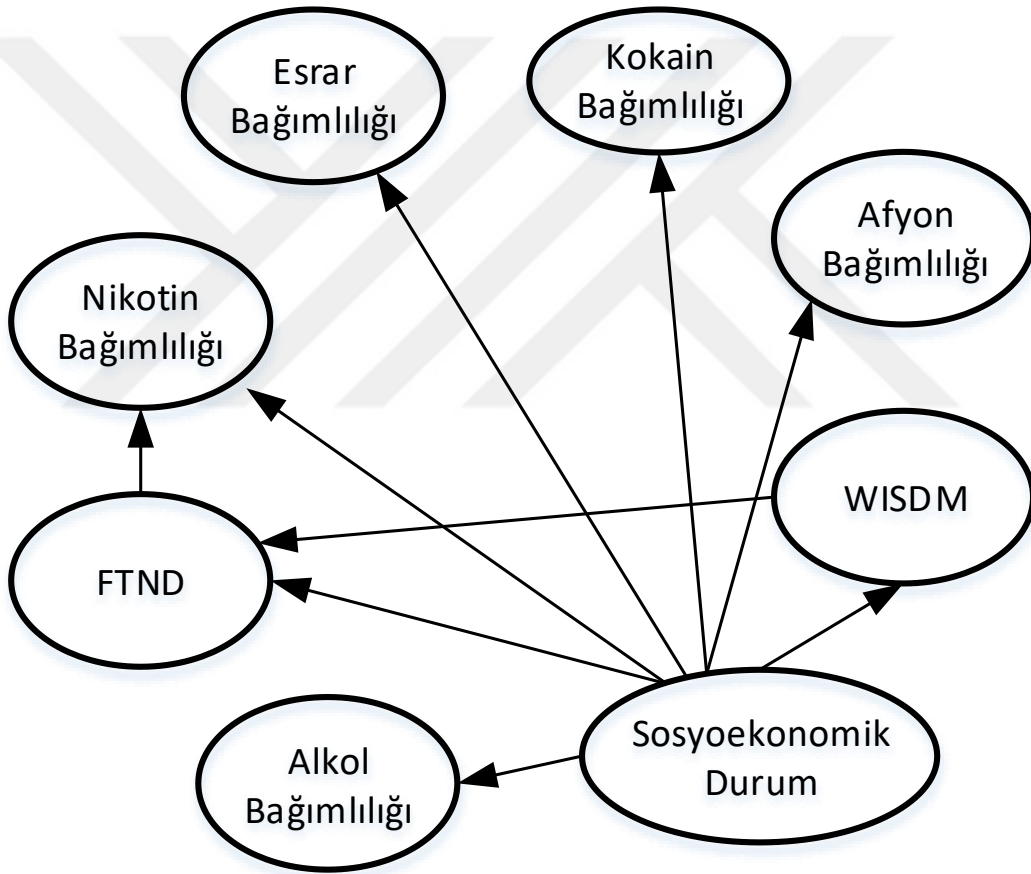
Tablo 9. (Devam)

MJ_sx2	<---	Esrar_Bağımlılığı	,647
MJ_sx1	<---	Esrar_Bağımlılığı	,683
alc_sx7	<---	Alkol_Bağımlılığı	,575
alc_sx6	<---	Alkol_Bağımlılığı	,469
alc_sx5	<---	Alkol_Bağımlılığı	,540
alc_sx4	<---	Alkol_Bağımlılığı	,573
alc_sx3	<---	Alkol_Bağımlılığı	,581
alc_sx2	<---	Alkol_Bağımlılığı	,435
alc_sx1	<---	Alkol_Bağımlılığı	,509
nic_sx1	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,531
nic_sx2	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,619
nic_sx3	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,521
nic_sx4	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,541
nic_sx5	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,555
nic_sx6	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,564
nic_sx7	<---	Nikotin_Bağımlılığı	,578
FTND_1	<---	FTND	,902
FTND_2	<---	FTND	,555
FTND_3	<---	FTND	,661
FTND_4	<---	FTND	,703
FTND_5	<---	FTND	,569
FTND_6	<---	FTND	,632
WISDM_WtCntrl	<---	WISDM	,412
WISDM_Tolerance	<---	WISDM	,687
WISDM_Senses	<---	WISDM	,368
WISDM_Goads	<---	WISDM	,132
WISDM_Positive	<---	WISDM	,541
WISDM_Negative	<---	WISDM	,397
WISDM_Cue	<---	WISDM	,554
WISDM_Craving	<---	WISDM	,369
WISDM_Cognitive	<---	WISDM	,584
WISDM_Behav	<---	WISDM	,687
WISDM_Control	<---	WISDM	,463
WISDM_Auto	<---	WISDM	,625
WISDM_Attach	<---	WISDM	,606
ed_grade	<---	Sosyoekonomik_Durum	,957
income	<---	Sosyoekonomik_Durum	,973

Sonuçlar incelendiğinde, modelin tüm uyum iyiliği istatistiklerinin kabul edilen eşik değerlerinin üzerinde uyuma sahip olduğu görülmektedir. Bundan sonraki aşama ölçüm modelindeki gizli değişkenler arasında var olduğu düşünülen ilişkilerin hipotezler şeklinde YEM analizi ile test edilmesidir.

4.6. Yapısal Eşitlik Modelleme

Bir önceki bölümde verilen ölçüm modelinin doğrulayıcı faktör analizi ile incelenmesi sonucunda modelde kalan ölçekler ile hipotetik bir yapısal model oluşturulmuştur. Gizli değişkenler arasında var olduğu düşünülen ilişkilerin hipotezler şeklinde belirlenmesi ile yapısal modelin oluşturulmasına başlanmıştır. Verilen her bir hipotez yapısal model üzerinde gösterilmektedir. Gizli değişkenler arasında tek yönlü bir ok ile ifade edilen bu hipotezlerin eklenmesiyle elde edilen hipotetik yapısal model Şekil 16’da verilmiştir.



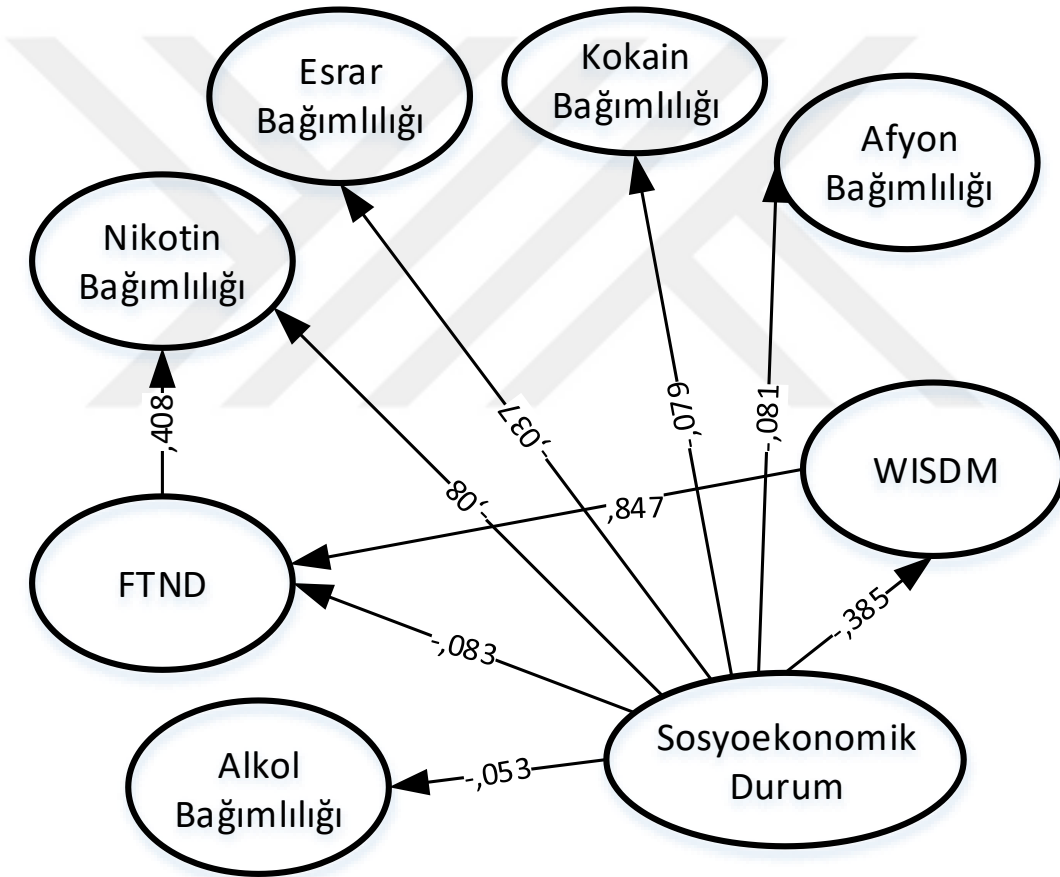
Şekil 16. Hipotetik yapısal model

Yapısal model için temel oluşturacak olan hipotezler aşağıda verilmiştir.

1. Sosyoekonomik durum alkol bağımlılığı üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir
2. Sosyoekonomik durum nikotin bağımlılığı üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir
3. Sosyoekonomik durum esrar bağımlılığı üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir

4. Sosyoekonomik durum kokain bağımlılığı üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir
5. Sosyoekonomik durum afyon bağımlılığı üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir
6. Sosyoekonomik durum FTND üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir
7. Sosyoekonomik durum WISDM üzerinde negatif yönlü bir etkiye sahiptir
8. WISDM FTND üzerinde pozitif yönlü bir etkiye sahiptir
9. FTND nikotin bağımlılığı üzerinde pozitif yönlü bir etkiye sahiptir

Model hipotezlerinin eklenmesi ile oluşan ilk YEM modeli sonuçları Şekil 17’de verilmiştir.



Şekil 17. İlk YEM modeli sonuçları

İlk YEM modeline ilişkin uyum iyiliği istatistikleri ve regresyon katsayıları Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12’de verildiği gibidir.

Tablo 10. İlk YEM modeli uyum iyiliği istatistikleri

CMIN	DF	CMIN/DF	GFI	CFI	RMSEA
5821,227	1149	5,066	.913	,962	,039

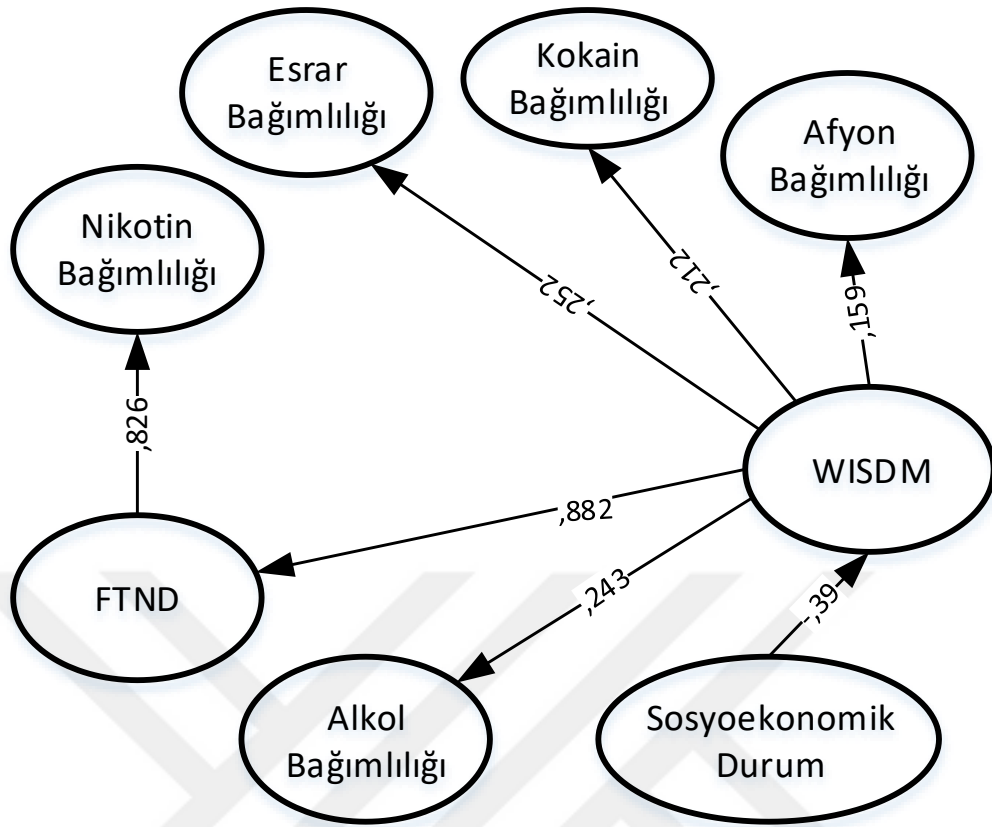
Tablo 11. İlk YEM modeli regresyon katsayıları

			H.K.	S.H.	KR.	P
WISDM	<---	Sosyoekonomik_Durum	-3,007	,171	-17,544	***
FTND	<---	WISDM	,061	,002	33,063	***
Nikotin_Bağımlılığı	<---	FTND	,301	,016	18,552	***
Alkol_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,026	,005	-5,048	***
Esrar_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,018	,005	-3,328	***
Kokain_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,036	,007	-5,055	***
Afyon_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,023	,006	-4,076	***
Nikotin_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,022	,005	-3,965	***
FTND	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,025	,006	-4,752	***

Tablo 12. İlk YEM modeli standardize edilmiş regresyon katsayıları

			S.R.K.
WISDM	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,385
FTND	<---	WISDM	,847
Nikotin_Bağımlılığı	<---	FTND	,408
Alkol_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,053
Esrar_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,037
Kokain_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,079
Afyon_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,081
Nikotin_Bağımlılığı	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,08
FTND	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,083

Modelin merkezine alınan ve tüm bağımlılık türlerini doğrudan etkilediği düşünülen SED, WISDM üzerinde etkili ancak bağımlılık türleri üzerindeki etkisi düşük bulunmuştur. WISDM ölçeğinin FTND üzerindeki güçlü etkisi diğer madde bağımlılıkları üzerinde de etkisi olabileceği fikrini doğurmuştur. Böylece WISDM ölçeğinin SED ile bağımlılık türleri arasında bir arabulucu olduğunu varsayan yeni bir model oluşturulmasına karar verilmiştir. Ayrıca model uyum iyiliğinin istenen düzeyde olmaması nedeniyle, desteklenmeyen hipotezler yeni hipotezler ile değiştirilerek ikinci bir model oluşturulmuş ve test edilmiştir. Son YEM modeli sonuçları Şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 18. Son YEM modeli sonuçları

Son YEM modelinin uyum iyiliği istatistikleri ve regresyon katsayıları Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15’te verildiği gibidir.

Tablo 13. Son YEM modeli uyum iyiliği istatistikleri

CMIN	DF	CMIN/DF	GFI	CFI	RMSEA
3021,836	912	3,313	,947	,971	,030

Tablo 14. Son YEM modeli regresyon katsayıları

		H.K.	S.H.	KR.	P
WISDM	<--- Sosyoekonomik_Durum	-3,049	,172	-17,730	***
FTND	<--- WISDM	,061	,002	33,382	***
Nikotin_Bağımlılığı	<--- FTND	,593	,028	20,869	***
Alkol_Bağımlılığı	<--- WISDM	,016	,002	9,114	***
Kokain_Bağımlılığı	<--- WISDM	,012	,001	9,678	***
Esrar_Bağımlılığı	<--- WISDM	,016	,001	10,673	***
Afyon_Bağımlılığı	<--- WISDM	,006	,001	7,387	***

Tablo 15. Son YEM modeli standardize edilmiş regresyon katsayıları

			S.R.K.
WISDM	<---	Sosyoekonomik_Durum	-,390
FTND	<---	WISDM	,882
Nikotin_Bağımlılığı	<---	FTND	,826
Alkol_Bağımlılığı	<---	WISDM	,243
Kokain_Bağımlılığı	<---	WISDM	,212
Esrar_Bağımlılığı	<---	WISDM	,252
Afyon_Bağımlılığı	<---	WISDM	,159

Sonuçlar incelendiğinde, elde edilen son YEM modelinin uyum iyiliği istatistiklerinin tümünün kabul sınırları içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca tüm bağlantılara ilişkin katsayılar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu modele göre SED azaldıkça WISDM artmakta (-,390) ve WISDM arttıkça tüm madde bağımlılıkları da artmaktadır. Buradan sosyoekonomik durumun kötü olması tüm madde bağımlılıkları açısından bir motivasyon kaynağıdır yorumu yapılabilir.

4.7. PRS Analizi

PRS analizi, bazı paket yazılımlar kullanılarak yapılabilmektedir. Bunlardan en çok kullanılanı PLINK yazılımıdır. PLINK kullanılarak genom boyu ilişkilendirme analizi (GWAS) de dâhil olmak üzere birçok analiz gerçekleştirilebilmektedir. Bu çalışmada da ilk olarak PLINK yazılımından faydalanılarak PRS analizi yapılmıştır. Daha sonra nikotinik reseptör gen kümesi üzerinde bulunan ve sigara bağımlılığı ile ilişkisi literatürde verilmiş olan 10 adet SNP için ham veri üzerinden PRS analizi gerçekleştirilmiştir.

PRS analizi bağımsız temel ve hedef veri gerektirdiğinden, vaka/kontrol oranını sabit tutarak veri seti rastgele bölünmüş ve iki veri seti elde edilmiştir. Seçilen SNP'ler için odds oranlarını hesaplamak için kullanılan temel veriler 1500 örnekten ve PRS'yi hesaplamak için kullanılan hedef veriler 1469 örnekten oluşmaktadır. Hedef veriler, YEM analizinde PRS ve fenotipik özellikler arasındaki ilişkileri araştırmak için de kullanılmıştır.

4.7.1. Moleküler Veri

Moleküler veri, 66936 adet varyanta ilişkin bilgi içermektedir. Bu bilgi, 5 GB boyutunda tek bir VCF (Variant Call Format) dosyasında verilmektedir. Ayrıca PLINK yazılımının giriş olarak kullanacağı .bed, .bim ve .fam formatlarında da bu bilgi verilmektedir.

4.7.1.1. Variant Call Format

VCF bir metin dosyası biçimidir ve çoğunlukla sıkıştırılmış bir şekilde saklanır. Meta bilgi satırları, bir başlık satırı ve ardından her biri genomdaki bir konum hakkında bilgi içeren veri satırları içerir. Format ayrıca her pozisyon için örnekler üzerinde genotip bilgilerini içermeye yeteneğine de sahiptir (140). Şekil 19’da örnek bir VCF dosyasının ilk satırları verilmiştir.

```
##fileformat=VCFv4.2
##fileDate=20090805
##source=myImputationProgramV3.1
##reference=file:///seq/references/1000GenomesPilot-NCBI36.fasta
##contig=ID=20,length=62435964,assembly=B36,md5=f126cdf8a6e0c7f379d618ff66beb2da,species="Homo sapiens",taxonomy=x
##phasing=partial
##INFO=<ID=NS,Number=1,Type=Integer,Description="Number of Samples With Data">
##INFO=<ID=DP,Number=1,Type=Integer,Description="Total Depth">
##INFO=<ID=AF,Number=A,Type=Float,Description="Allele Frequency">
##INFO=<ID=AA,Number=1,Type=String,Description="Ancestral Allele">
##INFO=<ID=DB,Number=0,Type=Flag,Description="dbSNP membership, build 129">
##INFO=<ID=H2,Number=0,Type=Flag,Description="HapMap2 membership">
##FILTER=<ID=q10,Description="Quality below 10">
##FILTER=<ID=s50,Description="Less than 50% of samples have data">
##FORMAT=<ID=GT,Number=1,Type=String,Description="Genotype">
##FORMAT=<ID=GQ,Number=1,Type=Integer,Description="Genotype Quality">
##FORMAT=<ID=DP,Number=1,Type=Integer,Description="Read Depth">
##FORMAT=<ID=HQ,Number=2,Type=Integer,Description="Haplotype Quality">
#CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT NA000001 NA000002 NA000003
20 14370 rs6054257 G A 29 PASS NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2 GT:GQ:DP:HQ 0/0:48:1:51,51 1/0:48:8:51,51 1/1:43:5:..
20 17330 . T A 3 q10 NS=3;DP=11;AF=0.017 GT:GQ:DP:HQ 0/0:49:3:58,50 0/1:3:5:65,3 0/0:41:3
20 1110696 rs6040355 A G,T 67 PASS NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB GT:GQ:DP:HQ 1/2:21:6:23,27 2/1:2:0:18,2 2/2:35:4
20 1230237 . T . 47 PASS NS=3;DP=13;AA=T GT:GQ:DP:HQ 0/0:54:7:56,60 0/0:48:4:51,51 0/0:61:2
20 1234567 microsat1 GTC G,GTCT 50 PASS NS=3;DP=9;AA=G GT:GQ:DP 0/1:35:4 0/2:17:2 1/1:40:3
```

Şekil 19. Örnek bir VCF dosyası

Dosya meta bilgileri ## dizesinden sonra eklenir ve anahtar = değer çifti olmalıdır. VCF dosyasının gövdesinde kullanılan INFO, FILTER ve FORMAT girişlerini açıklayan bilgi satırlarının meta-bilgi bölümüne dâhil edilmesi şiddetle tavsiye edilir. İsteğe bağlı olmalarına rağmen, bu alanlar mevcutsa, tamamen doğru bir şekilde biçimlendirilmiş olmaları gerekir.

Başlık satırı 8 sabit, zorunlu sütundan oluşur. Dosyada genotip verisi varsa, bunların ardından bir FORMAT sütun başlığı ve ardından rastgele sayıda örnek kimliği gelir. Tekrarlanan örnek kimliklerine izin verilmez. Başlık satırı sekmelerle sınırlandırılmıştır (140).

1. CHROM - kromozom: (String, Gerekli)
2. POS - konum: (Tamsayı, Gerekli)
3. ID - tanımlayıcı: (Dize, boşluklara veya noktalı virgüllere izin verilmez)
4. REF - referans baz (lar) ı: (Dize, Gerekli) .

5. ALT - alternatif tabanlar: (Dize; Kimlik Dizesinin kendisinde boşluk, virgül veya açılı ayraç kullanılmasına izin verilmez)
6. QUAL - kalite: (Sayısal)
7. FILTER - filtre durumu: (Dize, boşluk veya noktalı virgüllere izin verilmez)
8. INFO - ek bilgi: (Dize, boşluk, noktalı virgül veya eşittir işaretine izin verilmez; virgüllere yalnızca değer listeleri için sınırlayıcılar olarak izin verilir) Aşağıdaki alt alanlar ayrılmış olmasına rağmen (isteğe bağlı olsa da) rasgele anahtarlara izin verilir:

- AA: atalara ait alel
- AC: listelenenle aynı sırada her ALT alel için genotiplerdeki alel sayısı
- AF: listelenenle aynı sırada her ALT alel için alel frekansı
- AN: genotip olarak adlandırılan toplam alel sayısı
- BQ: Bu konumdaki RMS temel kalitesi
- CIGAR: alternatif bir alelin referans alele nasıl hizalanacağını açıklar
- DB: dbSNP üyeliği
- DP: örnekler arasında birleşik derinlik
- END: bu kayıta açıklanan varyantın son konumu
- H2: hapmap2'ye üyelik
- H3: hapmap3'e üyelik
- MQ: RMS eşleme kalitesi
- MQ0: Bu kaydı kapsayan MAPQ == 0 okuma sayısı
- NS: Veri içeren örnek sayısı
- SB: bu konumda iplik eğilimi
- SOMATIC: kaydın, kanser genomu için somatik bir mutasyon olması
- DOĞRULANDI: takip denemesi ile doğrulanma durumu
- 1000G: 1000 Genoma üyelik

Genotip bilgisi mevcutsa, tüm örnekler için aynı veri türleri mevcut olmalıdır. Önce veri türlerini ve sırasını (iki nokta üst üste ile ayrılmış alfanümerik Dize) belirten bir FORMAT alanı verilir. Bunu, örnek başına bir alan izler ve bu alandaki iki nokta üst üste ile ayrılmış veriler, formatta belirtilen türlere karşılık gelir. İlk alt alan, varsa her zaman genotip (GT) olmalıdır (140).

- GT: genotip, alel değerleri olarak kodlanır ve / veya | ile ayrılır. Alel değerleri referans alel için 0'dır, ALT'da listelenen ilk alel için 1, ALT'daki ikinci alel listesi için 2'dir ve bu böyle devam eder. Diploid çağrılar için örnekler 0 / 1, 1 | 0 veya 1 / 2, vb. olabilir. Bir triploid çağrı 0 / 0 / 1 şeklinde görünebilir.
- DP: bu örnek için bu konumdaki derinlik (Tamsayı)
- FT: Bu genotipin "çağrılıp" çağrılmadığını gösteren örnek genotip filtresi. (Dize, boşluk veya noktalı virgüllere izin verilmez)
- GL: REF ve ALT alanlarında tanımlanan alel seti verilen tüm olası genotipler için log10 ölçekli olasılıklardan oluşan genotip olasılıkları. (Float)
- GLE: belirsiz kopya sayısı varlığında kullanılan heterojen ploidin genotip olasılıkları. (Dize)
- PL: en yakın tam sayıya yuvarlanan phred-scaled genotip olasılıkları (Tamsayılar)
- GP: phred-scaled genotip posterior olasılıkları (Float)
- GQ: koşullu genotip kalitesi. (Tamsayı)
- HQ: haplotip kalitesi (Tamsayılar)
- PS: faz seti (Negatif olmayan 32-bit Tamsayı)
- PQ: fazlama kalitesi, alellerin bir heterozigotta yanlış sıralanma olasılığı (Tamsayı)
- EC: ALT alanında listelenenle aynı sırada her alternatif alel için beklenen alternatif alel sayılarının virgülle ayrılmış listesi (Tamsayılar)
- MQ: INFO alanına benzer RMS eşleme kalitesi (Tamsayı)

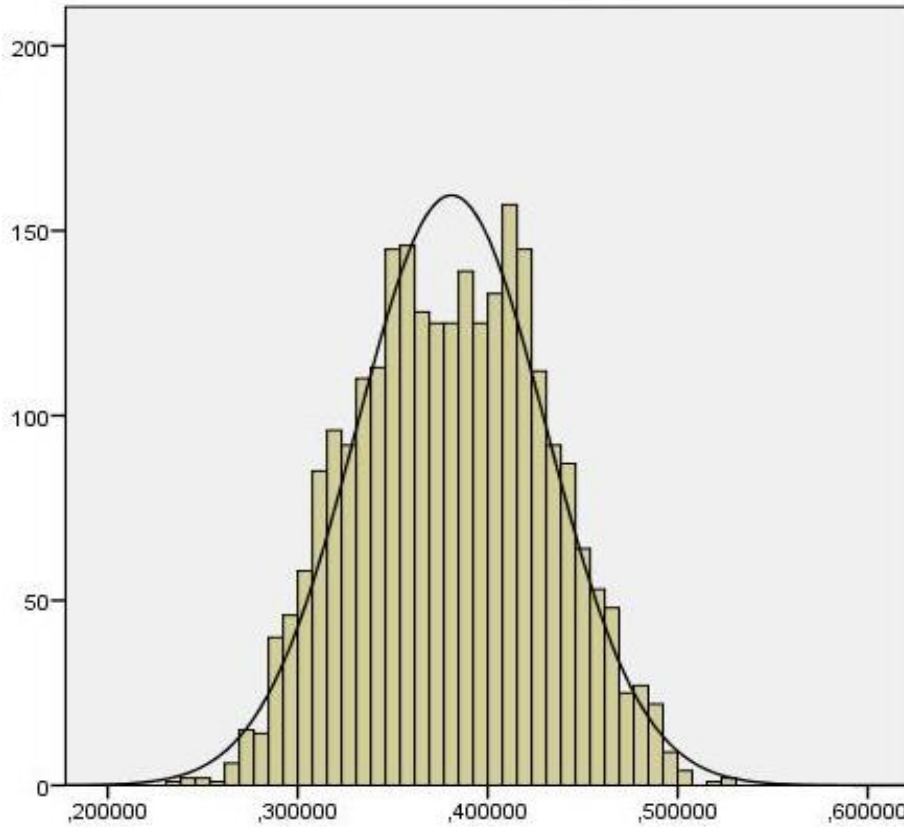
4.7.2. PLINK ile PRS Analizi

PLINK (141), Shaun Purcell tarafından tasarlanan ücretsiz, yaygın olarak kullanılan, açık kaynaklı bir tüm genom ilişkilendirme analizi araç setidir. Yazılım, çok çeşitli ve büyük ölçekli genetik analizleri gerçekleştirmek için esnek bir şekilde tasarlanmıştır.

PLINK aşağıdaki işlevleri desteklemektedir:

- Temel istatistikler
- Linkage disequilibrium (LD) hesaplaması;
- Identity by descent (IBD) ve identity by state (IBS) matris hesaplaması;
- Ana bileşen analizi
- Genom boyu ilişki çalışması (GWAS)

PLINK, çoğu analiz için girdi dosyası görevi gören kendi metin dosyaları (.ped) ve ikili metin dosyaları (.bed) formatına sahiptir. .map, bir .ped dosyasına eşlik eder ve değişkenler hakkında bilgi sağlarken .bim ve .fam dosyaları .bed dosyalara ikili veri kümesinin parçası olarak eşlik eder. Ek olarak PLINK, istenen analizleri gerçekleştirmeden önce tipik olarak ikili .bed formatına çıkartılan VCF, BCF dosyalarının girdilerini kabul eder. PLINK, analize bağlı olarak çeşitli çıktı dosyalarına sahiptir. PLINK, BEAGLE için dosya çıktısı alma yeteneğine sahiptir ve bir .bed dosyasını diğer programlardaki analizler için bir VCF'ye yeniden kodlayabilir. Ek olarak, PLINK, R ile birlikte çalışmak üzere tasarlanmıştır ve belirli R paketleri tarafından işlenecek dosyaları çıkarabilir (141). Bu çalışmada ilk olarak, PLINK yazılımı kullanılarak belli kriterlere göre varyantlar filtrelenmiş ve vaka/kontrol tipindeki veri setimizden ilişki analizi yapılmıştır. Daha sonra ilişki analizi ile elde edilen katsayılardan faydalanılarak PRS analizi yapılmıştır. Bu işlemler için gerekli dosya formatları veri setinde bulunmaktadır. Şekil 20’de PLINK ile hesaplanan PRS skorları için dağılım grafiği verilmiştir.



Şekil 20. PLINK ile hesaplanan PRS skorları için dağılım grafiği

4.7.3. Nikotinik Asetilkolin Reseptör Genleri İçin PRS Analizi

Önceki bölümde açıklanan ve PLINK yazılımı ile gerçekleştirilen PRS analizinin ardından, sigara bağımlılığı ile en çok ilişkilendirilen gen kümelerinden biri olan nikotinik asetilkolin reseptör genleri üzerinde bulunan ve literatürde sigara bağımlılığı ile ilişkisi ortaya konulmuş olan 10 adet SNP seçilerek bu SNP'ler için PRS analizi yapılmıştır. PLINK ve diğer genom analizi yazılımlarında belirli SNP'ler için PRS analizi yapma seçeneği bulunmadığından bu işlem PYTHON dilinde kodlanarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 21'de önerilen PRS analizi akış şeması verilmiştir.



Şekil 21. PRS analizi işlem akışı

Bu işlem için veri setinde sağlanan VCF formatındaki dosyadan faydalanılmıştır. İlk olarak belirlenen 10 adet SNP'ye ilişkin örnek bazındaki genotip verisi filtrelenmiştir. Sonrasında bu SNP'lerin her biri için Eşitlik 2'ye göre odds oranları hesaplanmıştır.

$$OR = \frac{D_E/D_N}{H_E/H_N} \quad (Eşitlik 4)$$

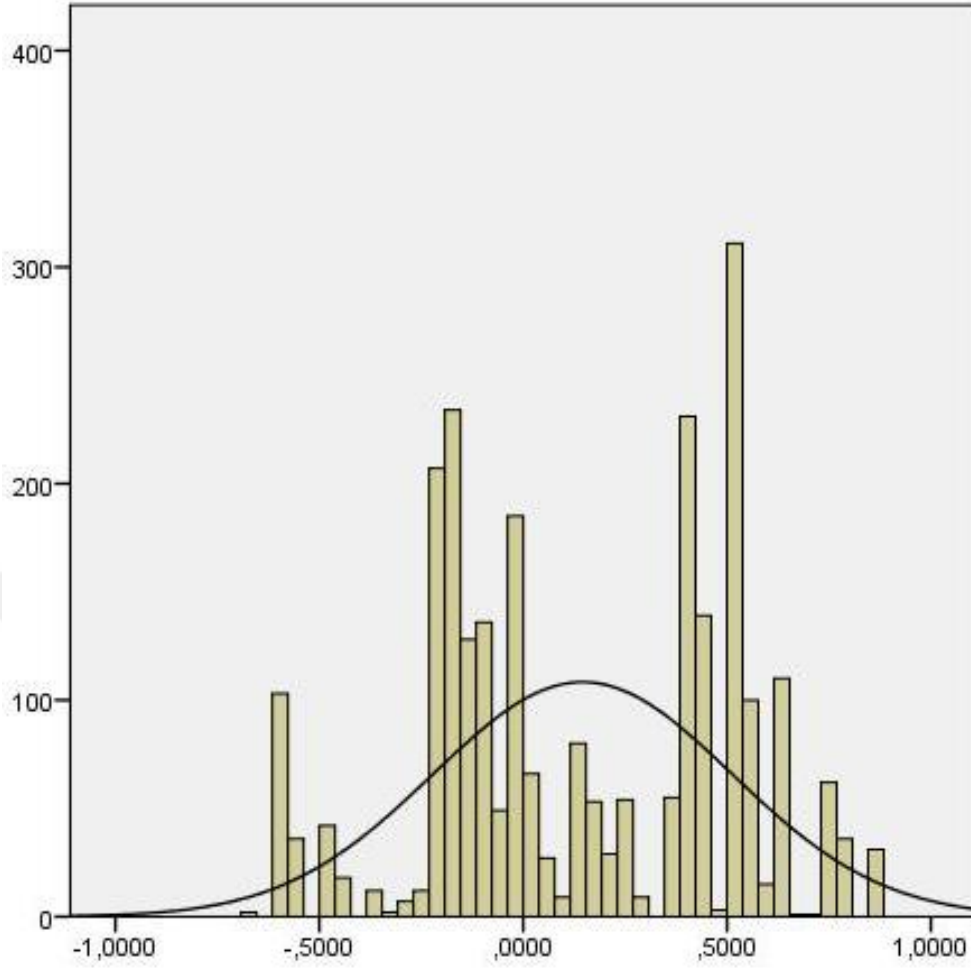
Burada D_E , ilgili SNP risk alelini taşıyan ve veri setindeki ölçüme göre vaka grubunda yer alan örneklerin sayısını temsil ederken D_N , ilgili SNP risk alelini taşımayan ve aynı zamanda vaka grubu içinde bulunan örnek sayısını temsil eder. Benzer şekilde, H_E , ilgili SNP risk alelini taşıyan ve kontrol grubundaki örneklerin sayısını ifade ederken H_N , ilgili SNP risk alelini taşımayan ve kontrol grubunda bulunan örneklerin sayısını belirtir.

Son olarak PRS formülünde verildiği gibi, odds oranları ve genotip bilgisi kullanılarak her örnek için PRS skoru hesaplanarak kaydedilmiştir. Tablo 16’da seçilen SNP’ler için hesaplanan odds oranları verilmiştir. Odds oranlarının 1’den büyük olması ilgili SNP’nin riski artırdığını, küçük olması ise riski azalttığını göstermektedir. Verilen odds oranlarına göre en yüksek risk faktörü 1.7609 odds oranı ile rs16969968’dir. Bu SNP’nin risk alelini taşıyan bireylerin taşımayanlara göre sigara bağımlısı olma ihtimali 1.7609 kattır şeklinde yorumlanabilir. Aynı şekilde en düşük odds oranına sahip rs578776 için risk alelini taşıyan bireylerin taşımayanlara göre sigara bağımlısı olma ihtimali 0.7346 kattır.

Tablo 16. Seçilen SNP’ler ve hesaplanan odds oranları

SNP rs_id	Gen	Ref.	Risk	odds	S.H.	P
rs16969968 (142)	CHRNA5	G	A	1.7609	0.335	0.009
rs680244 (112)	CHRNA5	A	G	1.0985	0.188	0.019
rs3743074 (143)	CHRNA3	A	G	1.1254	0.175	0.004
rs578776 (143)	CHRNA3	C	T	0.7346	0.124	0.006
rs588765 (144)	CHRNA5	C	T	0.9511	0.089	0.001
rs684513 (145)	CHRNA5	C	G	0.7404	0.117	0.023
rs1051730 (145)	CHRNA3	C	T	1.3396	0.206	0.003
rs3743078 (145)	CHRNA3	C	G	0.7612	0.161	0.008
rs17487223 (146)	CHRNA4	C	T	1.2263	0.170	0.001
rs950776 (146)	CHRNA4	C	T	0.9203	0.093	0.006

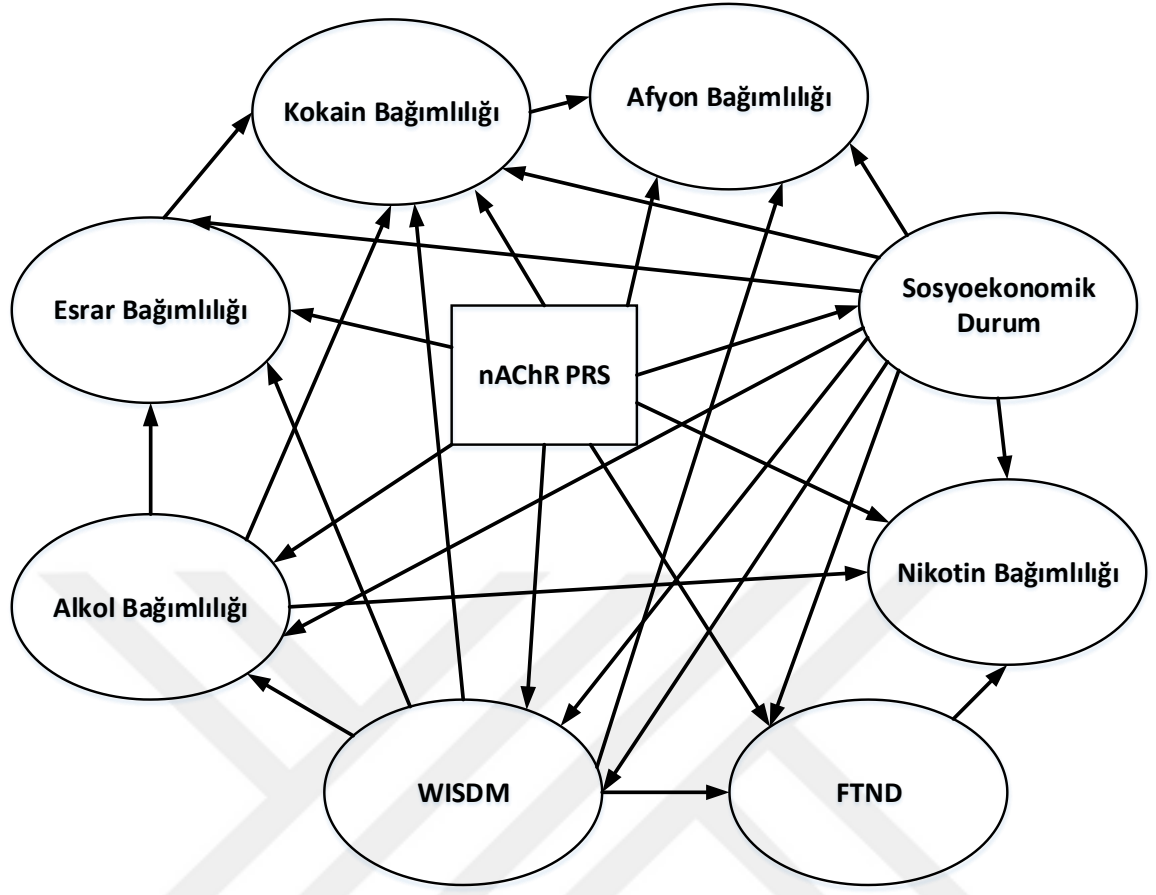
nAChR gen kümesinden seçilen SNP’ler için hesaplanan PRS skorlarının dağılım grafiği Şekil 22’de verilmiştir. Hesaplanan PRS skorlarının dağılımı normallik varsayımı için görsel ve matematiksel olarak kontrol edilmiştir. Görsel kontrolde normal dağılımdan sapmalar görülse çarpıklık ve basıklık değerleri (,063) – (-1,662) (+2) – (-2) aralığında olduğundan hesaplanan PRS skorunun normal dağıldığı kabul edilebilir.



Şekil 22. nAChR için hesaplanan PRS skorları dağılım grafiği

4.8. PRS Skorları ile YEM Analizi

İki ayrı PRS analizi sonucu elde edilen skorlar, çevresel verinin YEM analizi sonucunda elde edilen yapısal modele dâhil edilerek bu skorların çevresel değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir. PLINK yazılımı ile hesaplanan ve nikotinik asetilkolin reseptör (NACHR) gen kümesi üzerinde bulunan 10 adet SNP için hesaplanan skorlar ayrı ayrı YEM modeline dâhil edilmiş ve modelde bulunan gizli değişkenlerle ilişkileri analiz edilmiştir. PRS skorlarının dâhil edildiği yapısal model Şekil 23'te verilmiştir.



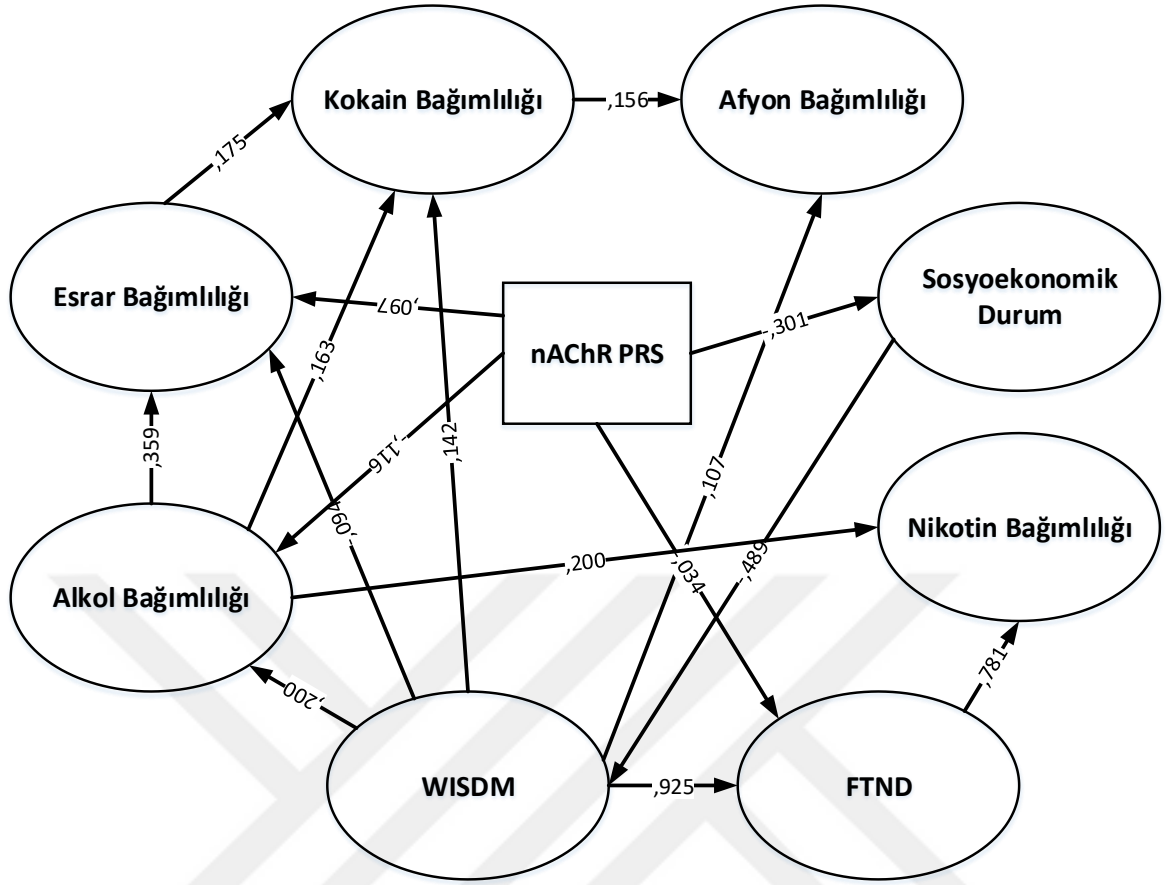
Şekil 23. PRS skorlarının dâhil edildiği yapısal model

PLINK yazılımı ile hesaplanan PRS skorunun modeldeki gizli değişkenler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Tablo 17’den görüldüğü üzere, nAChR gen kümesi üzerinde bulunan 10 adet SNP için hesaplanan PRS, alkol, marihuana ve FTND gizli değişkenleri ve sosyal durum gizli değişkeni ile anlamlı bir ilişkiye sahiptir. Tablo 17’de verilen standardize edilmiş regresyon katsayılarına göre, nAChR PRS skoru, eğitim düzeyi ve gelir değişkenleri tarafından ölçülen sosyal gizli değişkenini negatif yönde etkilemektedir. nAChR PRS skoru sigara bağımlılığı düzeyini veren FTND gizli değişkeni ile yine negatif yönde ancak zayıf bir ilişkiye sahiptir. Alkol bağımlılığı değişkeni ile yine negatif yönde ancak daha güçlü bir ilişki göstermektedir. nAChR PRS skoru sadece Marihuana bağımlılığı ile pozitif yönde bir ilişkiye sahiptir.

Tablo 17. nAChR PRS skorunun eklendiği YEM modeli regresyon katsayıları

			H.K.	S.H.	KR.	P
Sosyoekonomik_Duru	<---	PRS	-1,351	0,103	-13,157	***
WISDM	<---	Sosyoekonomik_Durum	-0,65	0,044	-14,919	***
WISDM	<---	PRS	-0,469	0,109	-4,291	***
Alkol_Bağımlılığı	<---	WISDM	0,118	0,015	8,027	***
Alkol_Bağımlılığı	<---	PRS	-0,342	0,068	-5,05	***
Esrar_Bağımlılığı	<---	WISDM	0,079	0,012	6,508	***
Esrar_Bağımlılığı	<---	PRS	0,267	0,056	4,799	***
Esrar_Bağımlılığı	<---	Alkol_Bağımlılığı	0,338	0,027	12,498	***
FTND	<---	WISDM	0,575	0,01	55,22	***
Kokain_Bağımlılığı	<---	WISDM	0,045	0,01	4,382	***
Kokain_Bağımlılığı	<---	Esrar_Bağımlılığı	0,151	0,021	7,027	***
Kokain_Bağımlılığı	<---	Alkol_Bağımlılığı	0,14	0,022	6,234	***
FTND	<---	PRS	-0,101	0,038	-2,619	0,009
Kokain_Bağımlılığı	<---	PRS	0,053	0,047	1,127	0,26
Nikotin_Bağımlılığı	<---	FTND	0,548	0,026	20,781	***
Afyon_Bağımlılığı	<---	WISDM	0,033	0,006	5,321	***
Nikotin_Bağımlılığı	<---	Alkol_Bağımlılığı	0,153	0,02	7,676	***
Afyon_Bağımlılığı	<---	Kokain_Bağımlılığı	0,095	0,012	7,684	***
Nikotin_Bağımlılığı	<---	PRS	0,077	0,045	1,721	0,085
Afyon_Bağımlılığı	<---	PRS	-0,023	0,028	-0,801	0,423

PRS'nin sosyoekonomik durum (SED) ile en yüksek düzeyde anlamlı ilişkiye sahip olduğu görülmüştür ($b = 0,301$, $p < 0,05$). PRS ile FTND arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur ($b = 0,034$, $p < 0,05$). PRS ayrıca alkol ve esrar bağımlılığı ile FTND'den daha yüksek katsayılarla anlamlı bir ilişki göstermiştir ($b = 0,116$, $p < 0,05$; $b = 0,097$, $p < 0,05$). Beklendiği gibi, FTND'nin nikotin bağımlılığı üzerinde çok yüksek bir etkisi vardır ($b = 0,781$, $p < 0,05$). WISDM, FTND ile modeldeki en güçlü ilişkiye sahiptir ($b = 0,925$, $p < 0,05$). WISDM, SED'ten önemli ölçüde etkilenmektedir ($b = 0,489$, $p < 0,05$). WISDM ayrıca alkol, esrar, kokain ve afyon bağımlılığı üzerinde de önemli derecede etki göstermektedir ($b = 0,2$, $p < 0,05$; $b = 0,094$, $p < 0,05$; $b = 0,142$, $p < 0,05$; $b = 0,107$, $p < 0,05$). Alkol bağımlılığı nikotin, kokain ve esrar bağımlılığını önemli ölçüde etkilemektedir ($b = 0,2$, $p < 0,05$; $b = 0,163$, $p < 0,05$; $b = 0,359$, $p < 0,05$). Esrar bağımlılığı kokain bağımlılığını pozitif yönde etkilemektedir ($b = 0,175$, $p < 0,05$). Son olarak, kokain bağımlılığı afyon bağımlılığını pozitif yönde etkilemektedir ($b = 0,156$, $p < 0,05$). Sonuçlar Şekil 24'teki yapısal model üzerinde verilmiştir.



Şekil 24. nAChR PRS skorunun eklendiği yapısal model

4.9. Özellik Seçimi ve Karar Destek Sistemi

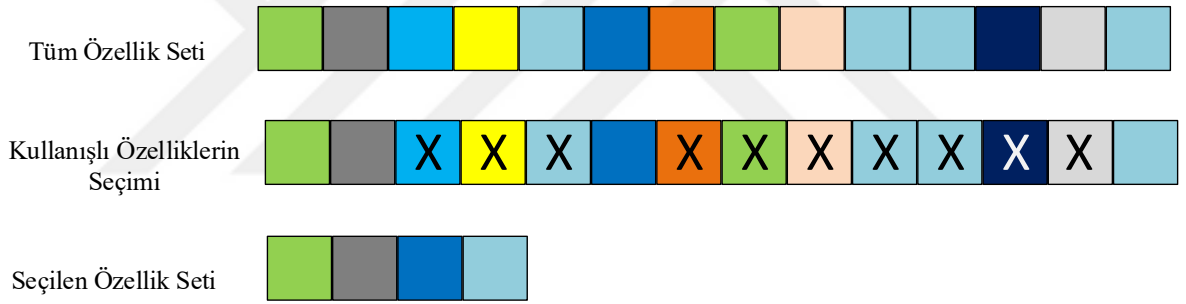
Yapay zekâ ve makine öğrenimi teknikleri, artan veri kümeleriyle başa çıkmak için kullanılmaktadır. Herhangi bir fenomeni açıklamak için kullanılan özelliklerin sayısı sürekli artmaktadır (147). Bu yüksek boyutlu verileri sınıflandırma veya regresyon işlemlerinde kullanmak için büyük özellik kümelerinden küçük alt kümelerin seçilmesi büyük önem taşımaktadır (148). Özellik sayısının azaltılması, verilerin anlaşılması için önemlidir ve algoritmaların işleyişi sırasında hesaplama yükünün azaltılmasına katkıda bulunur (149). Bu aynı zamanda boyutsallık sorununu azaltır ve genelleme performansını iyileştirebilir (150).

Veri analizi, makine öğrenimi ve veri madenciliği için özellik seçimi giderek daha önemli hale gelmektedir. Özellikle yüksek boyutlu veri kümeleri için, aşırı uyum ve çok boyutluluk sorunlarının üstesinden gelmek için ilgili özelliklerin uygun bir alt kümesini seçerek ilgisiz ve gereksiz özellikleri filtrelemek gerekir (151).

Özellik seçimi, modelin performansını büyük ölçüde etkileyen makine öğrenimindeki temel kavramlardan biridir (152). Makine öğrenimi modellerini eğitmek için kullanılan veri özelliklerinin, elde edilebilecek performans üzerinde büyük bir etkisi vardır. Alakasız veya kısmen alakalı özellikler, model performansını olumsuz etkileyebilir (153).

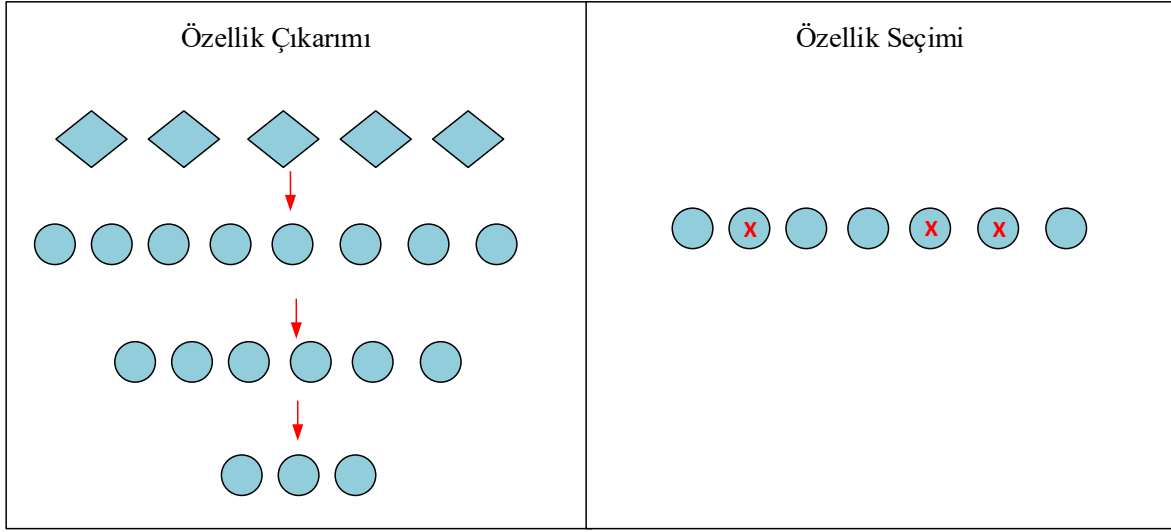
Özellik seçimi ve veri temizliği, model tasarımında ilk ve en önemli adımdır. Özellik seçimi, tahmin değişkenine veya ilgilenilen çıktı sınıfına en çok katkıda bulunan özelliklerin otomatik veya manuel olarak seçildiği süreci ifade eder (154). Verilerdeki alakasız özelliklerin olması, modellerin doğruluğunu azaltabilir ve modelin ilgisiz özelliklere göre öğrenmesine neden olabilir (155).

Özellik seçimi, aşırı uyumu azaltır ve gereksiz verileri ve gürültüye dayalı kararları önler. Aynı zamanda veri modelinin doğruluğunu artırır ve eğitim süresini azaltır (151). Şekil 25'te özellik seçimi temsili olarak gösterilmektedir.



Şekil 25. Özellik seçimi

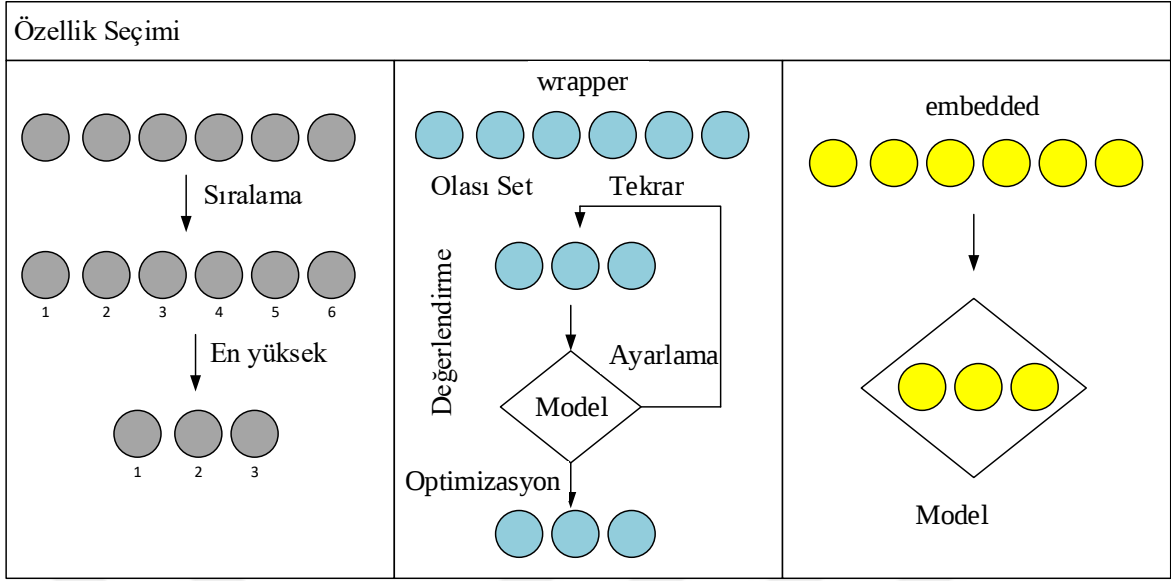
Boyut azaltma teknikleri tipik olarak özellik seçimi ve özellik çıkarma yöntemleri olarak ikiye ayrılır. Aralarındaki temel fark, özellik çıkarma işleminin orijinal özellikleri birleştirmesi ve bir dizi yeni özellik oluşturması, özellik seçiminin ise orijinal özelliklerin bir alt kümesini seçmesidir. Orijinal özelliklerin bir alt kümesini oluşturan özellik seçimi, tıpta olduğu gibi yorumlanabilirlik ve bilgi çıkarmanın çok önemli olduğu durumlarda avantajlıdır. Ancak bu, bir miktar doğruluk kaybına neden olabilir (153, 156). Şekil 26'da özellik çıkarımı ve özellik seçimi arasındaki fark gösterilmektedir.



Şekil 26. Özellik çıkarımı ve özellik seçimi

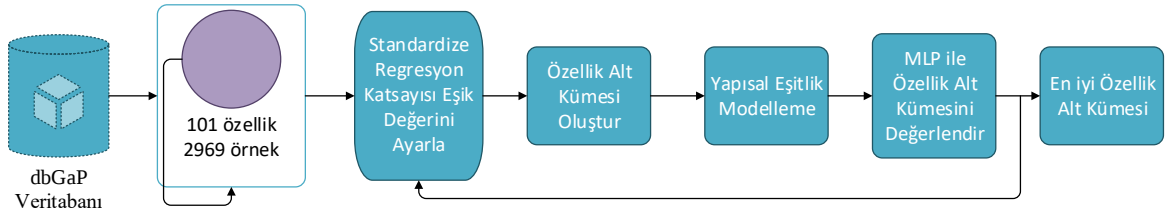
Özellik seçimi, son yıllarda denetimli ve denetimsiz veri mühendisliği kapsamında çok çalışılmıştır. Çıktıya bağlı olarak, özellik seçim yöntemleri ya bireysel değerlendirmeyi (özellik sıralaması) ya da özelliklerin alt küme değerlendirmesini kullanır. İlkinde, özellikler ayrı ayrı değerlendirilir ve ilgilerini yansıtacak bir ağırlık verilir. İkinci olarak, aday özellik alt kümeleri, en iyi özelliği seçmek için belirli bir metrik kullanılarak değerlendirilir. Özellik seçim yöntemleri de öğrenme yöntemiyle olan ilişkiye göre filtreler, gömülü yöntemler ve sarmalayıcılar olarak sınıflandırılır (153).

Filtreler, verilerin genel özelliklerine odaklandıkları için herhangi bir öğrenme yönteminden bağımsızdır. Endüktif algoritmadan bağımsız olduklarından, hesaplama açısından maliyetli değildirler ve iyi bir genelleme kapasitesine sahip oldukları söylenebilir. Sarmalayıcıların ve gömülü yöntemlerin her ikisinin de özellik seçimini gerçekleştirmek için bir öğrenme yöntemi kullanması gerekir (153, 156, 157). Şekil 27’de özellik seçimi yöntemleri gösterilmektedir.



Şekil 27. Özellik seçimi yöntemleri

Bu çalışmada, sınıflandırıcı performansını en üst düzeye çıkarmak amacıyla en uygun özellik alt kümesini belirlemek için YEM analizi kullanılmış ve özellik seçimi için model tabanlı bir yaklaşım önerilmiştir. Önerilen istatistiksel model tabanlı yaklaşım Şekil 28'te verilmiştir.



Şekil 28. Önerilen YEM tabanlı özellik seçimi yöntemi

YEM analizi IBM SPSS AMOS 23 yazılımı ile yapılmıştır. Uzman bilgisinin YEM yöntemi kullanılarak sürece dâhil edilmesini sağlayan bu yaklaşım, özellik seçimi sırasında belirlenen değişken alt kümesinin de başlı başına anlamlı bir model oluşturmasını sağlar. Önerilen bu yaklaşımın ikili ve çok sınıflı sınıflandırmada doğruluğu nasıl etilediği MLP modeli aracılığıyla incelenmiştir.

4.9.1. MLP Tabanlı Karar Destek Sistemi

Bu tez çalışmasında, bireylerin nikotin bağımlılığı düzeylerini tahmin edecek bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen karar destek sisteminin çıktısı FTND toplam puanı olarak belirlenmiştir. 0 – 10 aralığında değer alabilen bu puan iki, üç ve beş sınıflı olacak şekilde etiketlenmiştir. Veri seti iki boyutlu standart bir satır verisi olduğundan, sınıflayıcı olarak en temel derin öğrenme modeli olan çok katmanlı algılayıcı modeli seçilmiştir.

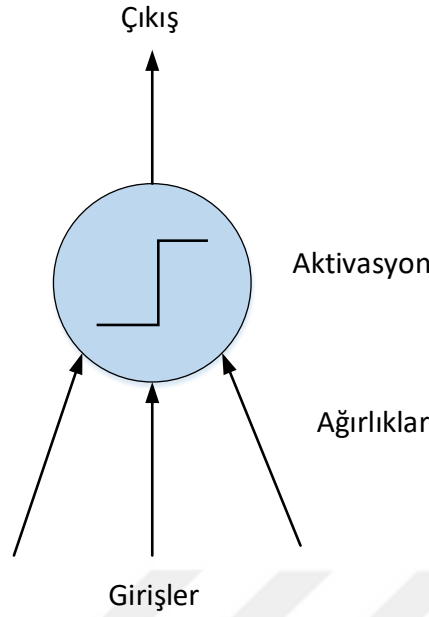
4.9.1.1. Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP)

Yapay sinir ağları alanı, belki de en kullanışlı sinir ağı türü olduğundan genellikle sadece sinir ağları veya çok katmanlı algılayıcılar olarak adlandırılır. Bir algılayıcı, daha büyük sinir ağlarının habercisi olan tek bir nöron modelidir. Makine öğreniminde görülen tahmine dayalı modelleme görevleri gibi zor hesaplama görevlerini çözmek için basit biyolojik beyin modellerinin nasıl kullanılabileceğini araştıran bir alandır. Amaç gerçekçi beyin modelleri oluşturmak değil, bunun yerine zor problemleri modellemek için kullanabileceğimiz sağlam algoritmalar ve veri yapıları geliştirmektir (158).

Sinir ağlarının gücü, eğitim verilerindeki gösterimi öğrenme yeteneklerinden ve bunu tahmin edilmek istenen çıktı değişkeniyle en iyi şekilde ilişkilendirebilme yeteneğinden gelir. Bu anlamda sinir ağları bir haritalama öğrenir. Matematiksel olarak, herhangi bir haritalama işlevini öğrenebilirler ve evrensel bir yaklaşım algoritması oldukları kanıtlanmıştır. Sinir ağlarının tahmin yeteneği, ağların hiyerarşik veya çok katmanlı yapısından gelir. Veri yapısı, farklı ölçeklerde veya çözünürlüklerde özellikleri seçebilir ve bunları daha üst düzey özelliklerde birleştirebilir (158).

4.9.1.2. Nöronlar

Sinir ağlarının yapı taşı yapay nöronlardır. Bunlar, ağırlıklı giriş sinyallerine sahip olan ve bir aktivasyon işlevi kullanarak bir çıkış sinyali üreten basit hesaplama birimleridir. Şekil 29’da basit bir nöron yapısı verilmektedir.



Şekil 29. Basit bir nöron yapısı

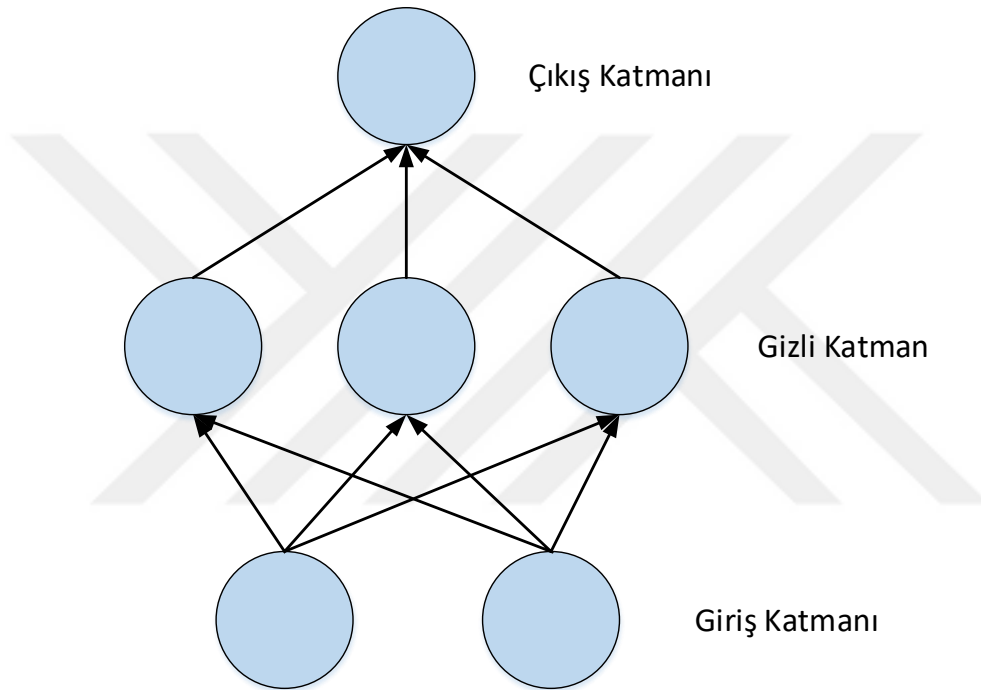
Girdilerdeki ağırlıklar bir regresyon denkleminde kullanılan katsayılara benzetilebilir. Doğrusal regresyon gibi, her nöronun da her zaman 1.0 değerine sahip bir girdi olarak düşünülebilecek bir önyargısı vardır ve bunun da ağırlıklandırılması gerekir. Örneğin, bir nöronun iki girişi olabilir ve bu durumda üç ağırlık gerektirir. Ağırlıklar genellikle 0 ila 0.3 aralığındaki değerler gibi küçük rastgele değerlerle başlatılır, ancak daha karmaşık başlatma şemaları da kullanılabilir. Doğrusal regresyonda olduğu gibi, daha büyük ağırlıklar artan karmaşıklık ve kırılabilirliği gösterir. Ağırdaki ağırlıkların küçük tutulması arzu edilir ve düzenleme teknikleri kullanılabilir (159).

Sonraki aşamada ağırlıklı girdiler toplanır ve bazen transfer işlevi olarak adlandırılan bir etkinleştirme işlevinden geçirilir. Bir aktivasyon fonksiyonu, nöronun çıktısına toplam ağırlıklı girdinin basit bir haritalamasıdır. Nöronun etkinleştirildiği eşiği ve çıkış sinyalinin gücünü yönettiği için aktivasyon işlevi olarak adlandırılır. Tarihsel olarak basit adım aktivasyon fonksiyonları kullanılmıştır. Eğer toplanan girdi bir eşiğin üstünde ise, örneğin 0.5, o zaman nöron 1.0 değerini verir, aksi takdirde 0.0 çıktısı elde edilir (160). Geleneksel olarak doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları da kullanılmaktadır. Bu fonksiyonlar, ağır girdileri daha karmaşık şekillerde birleştirmesine ve dolayısıyla modelleyebilecekleri işlevlerde daha zengin bir yetenek sağlamasına olanak tanır. Sigmoid işlevi olarak da adlandırılan lojistik gibi doğrusal olmayan işlevler, s şeklinde bir dağılımla (0) – (1) arasında

bir değer çıkaran ve aynı dağılımı $(-1) - (+1)$ aralığında çıkaran tanh olarak da adlandırılan hiperbolik tanjant işlevi de kullanılmaktadır (160).

4.9.1.3. Nöron Ağları

Nöronlar, nöron ağları şeklinde düzenlenmiştir. Bir sıra nörona katman adı verilir ve bir ağda birden fazla katman olabilir. Ağdaki nöronların mimarisine genellikle ağ topolojisi denir. şekil 30’da örnek bir ağ topolojisi verilmiştir.



şekil 30. rnek bir ağ topolojisi

Veri kümesinden girdi alan alt katman, ağın açıkta kalan kısmı olduğu için görünür katman olarak adlandırılır. Genellikle bir sinir ağı, veri kümesindeki giriş değeri veya sütün başına bir nöron içeren görünür bir katmanla çizilir. Bunlar yukarıda açıklandığı gibi nöronlar değildir, ancak giriş değerini bir sonraki katmana aktarır. Giriş katmanından sonraki katmanlara gizli katmanlar denir. En basit ağ yapısı, gizli katmanda doğrudan değeri veren tek bir nörona sahiptir. Hesaplama gücündeki ve verimli kütüphanelerdeki artışlar göz önüne alındığında, çok derin sinir ağları inşa edilebilmektedir. Bu, derin öğrenme sinir ağında birçok gizli katmana sahip olmak anlamına gelir.

Derin sinir ağıları geçmişte eğitmek için hayal edilemeyecek kadar yavaşlardı, ancak modern teknikler ve donanımlar kullanarak eğitim süreleri saniyeler veya dakikalara kadar azalmıştır (160). Son gizli katmana çıktı katmanı denir ve sorun için gereken biçime karşılık gelen bir değer veya değer vektörünün çıktılanmasından sorumludur. Çıktı katmanındaki etkinleştirme işlevi seçimi, modellemekte olduğunuz sorunun türü ile büyük ölçüde sınırlandırılmıştır (158). Örneğin:

- Bir regresyon problemi tek bir çıkış nöronuna sahip olabilir ve nöronun hiçbir aktivasyon işlevi olmayabilir.
- İkili bir sınıflandırma problemi, tek bir çıkış nöronuna sahip olabilir ve sınıf 1 için bir değer tahmin etme olasılığını temsil etmek üzere 0 ile 1 arasında bir değer çıkarmak için bir sigmoid aktivasyon işlevi kullanabilir. Bu, bir eşik kullanılarak net bir sınıf değerine dönüştürülebilir. (0.5 ve eşik değerinden düşük değerler 0, aksi takdirde 1)
- Çok sınıflı bir sınıflandırma problemi, çıktı katmanında her sınıf için bir tane olmak üzere birden fazla nörona sahip olabilir. Bu durumda bir softmax aktivasyon fonksiyonu, sınıf değerlerinin her birini tahmin eden ağı bir olasılığını çıkarmak için kullanılabilir. En yüksek olasılığa sahip çıktının seçilmesi, net bir sınıflandırma değeri üretmek için kullanılabilir.

4.9.1.4. Ağı Eğitilmesi

Yapılandırıldıktan sonra, sinir ağının veri kümesi üzerinde eğitilmesi gerekir. Öncelikle veriler bir sinir ağı üzerinde eğitim için hazırlanır. Veriler sayısal olmalıdır. Sınıflanmış değerlere sahip bir cinsiyet özelliği gibi kategorik veriler varsa, bunun gerçek değerli bir temsile dönüştürülmesi gerekir. Sinir ağıları, girdinin tutarlı bir şekilde ölçeklenmesini gerektirir. Normalleştirme adı verilen 0 - 1 arasındaki aralığa yeniden ölçeklendirme yapılabilir. Diğer bir popüler teknik, değerleri standartlaştırmaktır, böylece her bir sütunun dağılımının ortalaması sıfır ve standart sapması 1 olacaktır. Ölçekleme, görüntü piksel verilerine de uygulanabilir. Sözcük gibi veriler, veri kümesindeki sözcüğün popülerlik sıralaması veya diğer kodlama teknikleri kullanılarak tam sayılara dönüştürülebilir (159, 161).

Sinir ağıları için klasik ve hala çoğunlukla tercih edilen eğitim algoritmasına stochastic gradient descent (SDG) denir. Bu algoritmada, bir satır veri bir seferde giriş olarak ağı sunulur. Ağ, sonunda bir çıktı değeri üretmeye giderken girdiyi yukarı doğru aktive eden

nöronları işler. Buna ağda ileri geçiş denir. Yeni verilerle ilgili tahminlerde bulunmak için ağ eğitildikten sonra da kullanılan geçiş türüdür. Ağın çıktısı beklenen çıktıyla karşılaştırılır ve bir hata hesaplanır. Bu hata daha sonra ağda her seferinde bir katman olacak şekilde geri yayılır ve ağırlıklar, hataya katkıda bulundukları miktara göre güncellenir. Bu akıllı matematiksel yaklaşıma geri yayılım algoritması denir. İşlem, eğitim verilerindeki tüm örnekler için tekrarlanır. Ağdaki ağırlıklar, her eğitim örneği için hesaplanan hatalardan güncellenebilir ve buna çevrimiçi öğrenme denir. Ağda hızlı ama aynı zamanda kaotik değişikliklere neden olabilir. Alternatif olarak, hatalar tüm eğitim örneklerinde kaydedilebilir ve sonunda ağ güncellenebilir. Buna toplu öğrenme denir ve genellikle daha kararlıdır (158, 159).

Tipik olarak, veri kümeleri çok büyük olduğundan ve hesaplama verimlilikleri nedeniyle, bir güncellemeden önce ağda gösterilen örneklerin sayısı genellikle onlarca veya yüzlerce örnek gibi küçük bir sayıya indirgenir. Ağırlıkların güncellenme miktarı, öğrenme hızı adı verilen bir yapılandırma parametresi tarafından kontrol edilir. Ayrıca adım boyutu olarak adlandırılan bu parametre belirli bir hata için ağ ağırlığında yapılan adımı veya değişikliği kontrol eder. Genellikle 0.1 veya 0.01 veya daha küçük ağırlık boyutları kullanılır (158, 162).

Güncelleme denklemi, ayarlanabilir ek yapılandırma terimleriyle tamamlanabilir. Momentum, hesaplanan hata daha az olduğunda bile ağırlıkların aynı yönde değişmeye devam etmesini sağlamak için önceki ağırlık güncellemesinden gelen özellikleri içeren bir terimdir. Öğrenme Hızı Azalması, ağırlık başlangıçta ağırlıklarda büyük değişiklikler ve daha sonra daha küçük ince ayar değişiklikleri yapmasına izin vermek için iterasyonlar boyunca öğrenme oranını düşürmek için kullanılır (158, 160).

Eğitim verileri az olduğunda, uygun bir doğrulama seti oluşturmak için yeterli veriyi tutmak mümkün olmayabilir. Bu soruna popüler bir çözüm, K katlamalı çapraz doğrulama kullanmaktır. Burada, orijinal eğitim verileri çakışmayan K alt kümeye bölünmüştür. Daha sonra model eğitimi ve doğrulama, her seferinde K-1 alt küme üzerinde eğitim ve farklı bir alt kümede (o turda eğitim için kullanılmayan) doğrulama olmak üzere K kez gerçekleştirilir. Son olarak, eğitim ve doğrulama hataları, K deneylerinden elde edilen sonuçların ortalaması alınarak hesaplanır (163, 164).

Bir sinir ağı eğitildikten sonra tahmin yapmak için kullanılabilir. Modelin daha önce görülmemiş veriler üzerindeki becerisini tahmin etmek için test veya doğrulama verileri üzerinde tahminler yapılır. Ayrıca model operasyonel olarak dağıtılabilir ve sürekli tahminler yapmak için kullanılabilir. Ağ topolojisi ve son ağırlık seti, modelden kaydedilmesi gereken tek şeydir. Tahminler, ağa girdi sağlayarak ve tahmin olarak kullanılabilecek bir çıktı oluşturularak yapılır (165).

Bu tez çalışmasında MLP ağı, YEM analizi ile oluşturulan veri setleri kullanılarak 10 kat çapraz doğrulama ile eğitilmiş ve sınıflandırma performansı incelenmiştir. Tablo 18'de model özeti verilen MLP modeli kullanılarak tüm alt özellik setlerinin sınıflandırma performansları elde edilmiştir. Tablodaki modelde dört gizli katman bulunmaktadır. ReLu aktivasyon fonksiyonları gizli katmanlarda ve Softmax aktivasyon fonksiyonu çıktı katmanında kullanılmıştır. MLP modeli Keras ortamında kodlanmıştır.

Tablo 18. MLP model özeti

Katman (type)	Çıkış (Shape)	Parametre
Input (Giriş K.)	(None, 64)	2969
dense (Yoğun)	(None, 32)	0
dense (Yoğun)	(None, 16)	0
dense (Yoğun)	(None, 8)	0
Softmax (Çıkış K.)	(None, [2,3,5])	[2,3,5]

Tablo 18'de model özeti verilen MLP, dört derinliğe sahip bir derin öğrenme modelidir. MLP modeli için kullanılacak çıktı sınıfı olan fagerstorm ölçeğinin toplam sayısal değeri ölçeklendirilmelidir. Veri setinde çıktı sınıfı 0-10 arasında sayısal bir değer ile verilmektedir. Çıkışın ikili ve çok sınıflı etiketlemesi Tablo 19'a göre yapılmıştır. Tablo 19'dan görüldüğü üzere ikili, üçlü ve beşli etiketlendirme sonucu oluşan sınıfların sayıları arasında dramatik bir fark yoktur. Bu nedenle sınıflayıcı performansını etkileyecek bir sınıflar arası dengesizlik söz konusu değildir. Ayrıca sınıf dengesizliği durumunda kullanılması tavsiye edilen f1 metriği de doğruluk ile birlikte raporlanmıştır.

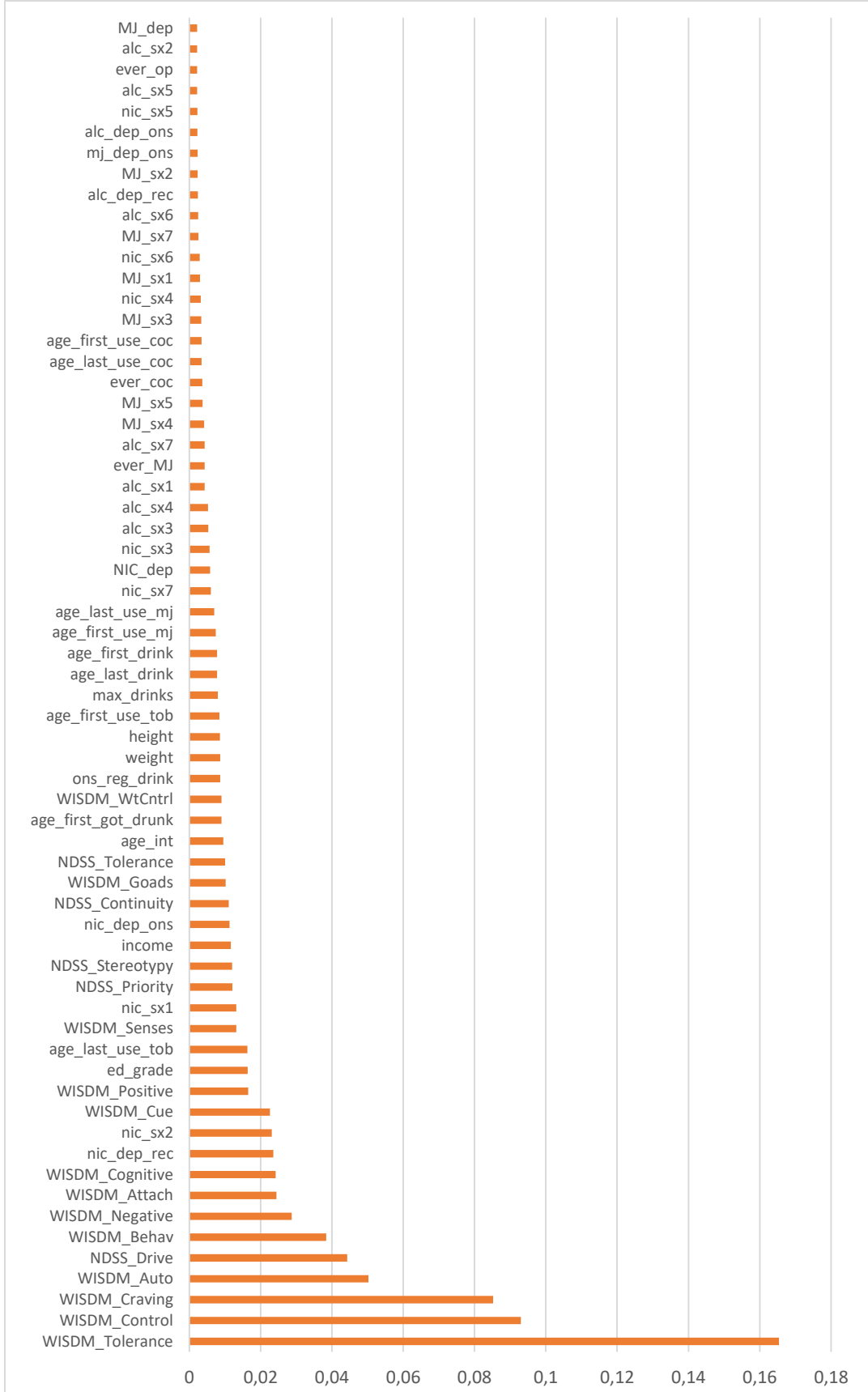
Tablo 19. Çıktı sınıfının etiketlenilmesi

İkili			Üç Sınıf			Beş Sınıf		
FTND	Sınıf	Sayı	FTND	Sınıf	Sayı	FTND	Sınıf	Sayı
0 - 4	0	1423	0 - 3	0	941	0 - 2	0	617
5 - 10	1	1546	4 - 6	1	1038	3 - 4	1	806
			7 - 10	2	990	5 - 6	2	394
						7 - 8	3	602
						9 - 10	4	550

Tablo 19'da verilen her bir çıktı sınıfına göre MLP modeli test edilmiştir. Çıktı sınıfları etiketli sınıflar olduğundan, geliştirilen sınıflayıcı modeli denetimli bir makine öğrenimi modelidir.

4.9.2. Random Forest Özellik Önemi ile Özellik Seçimi

Önerilen YEM tabanlı özellik seçme yöntemini karşılaştırmak için, özelliklerin çıktı değişkeni ile olan ilişkisinin derecesini gösteren özellik önem değerleri random forest yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu işlem, scikit-learn kütüphanesi kullanılarak Python 3 ortamında gerçekleştirilmiştir. Veri setinde yer alan 96 değişken, hesaplanan özellik önem değerine göre listelenmiştir. Verilerin ve modelin daha iyi anlaşılması ve girdi özelliklerinin sayısının azaltılması amacıyla gerçekleştirilen süreçte, her bir özelliğin çıktı sınıfı özelliği ile göreceli ilişkisi puanlama yapılarak elde edilmiştir. Bu puanlar alan uzmanı tarafından yorumlanabilir ve daha fazla veya farklı veri toplamak için bir temel olarak kullanılabilir. Özellik önem puanları, model hakkında fikir verebilir. En yüksek önem puanları, veri setine uyan bir tahmin modeli ile hesaplanır. Önem puanının incelenmesi, bir tahminde bulunurken model için hangi özelliklerin en önemli ve en az önemli olduğu konusunda fikir verir. Önem puanları, silinecek (en düşük puanlar) veya tutulacak (en yüksek puanlar) özellikleri seçmek için kullanılır. Bu bir tür özellik seçimidir ve modelleme problemini basitleştirebilir, modelleme sürecini hızlandırabilir ve bazı durumlarda modelin performansını iyileştirebilir (166). Şekil 31, özellik önem sırasına göre değişkenlerin bir listesini göstermektedir.



Şekil 31. Özellik önem sırasına göre değişken listesi

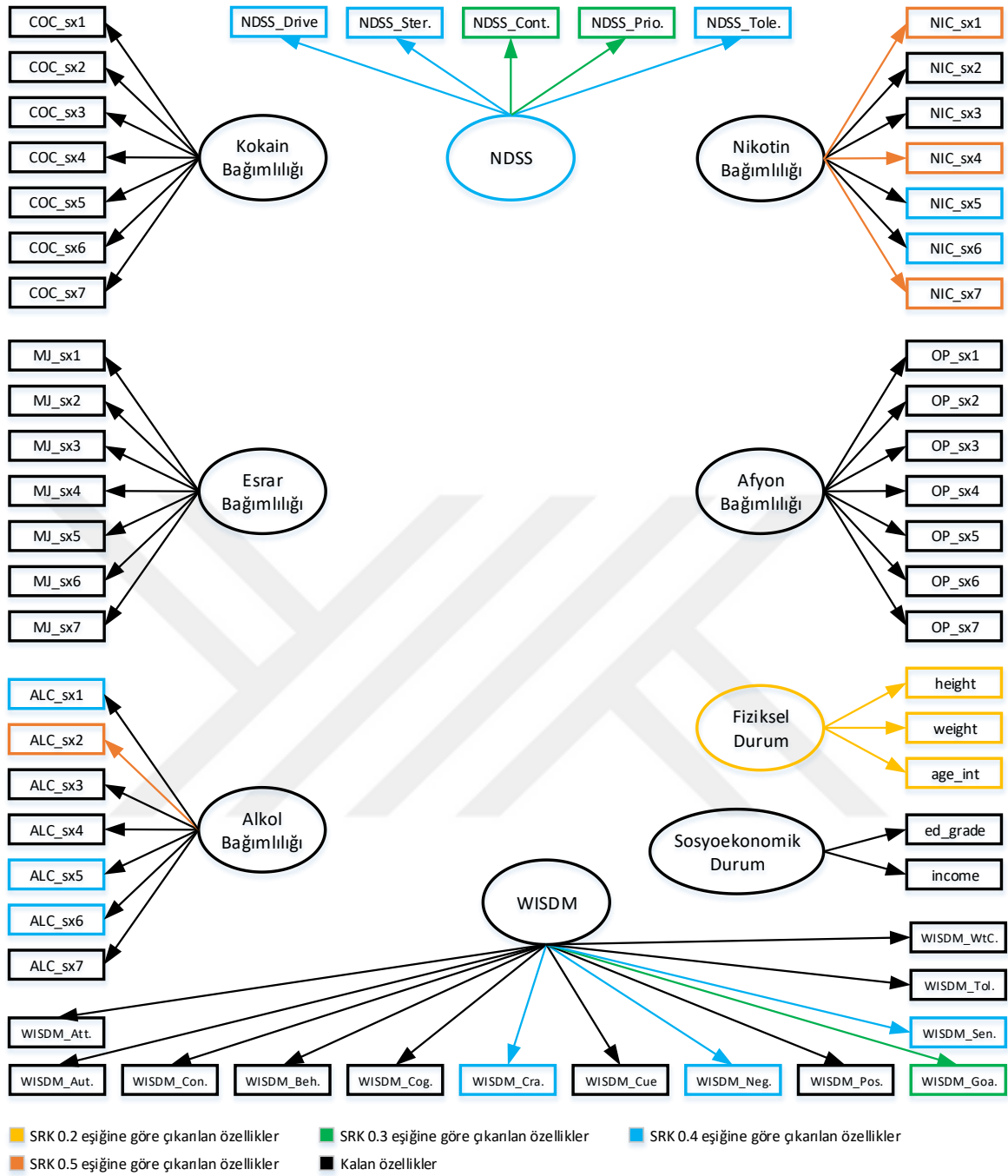
YEM analizinde elde edilen beş farklı veri setindeki değişken sayısı kadar özellik önem değerine göre en önemli değişkenler alınarak beş farklı veri seti elde edilmiştir. Bu veri setlerinin MLP sınıflandırma performansı üzerindeki etkisi de incelenmiş ve YEM ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Şekil 31'de verildiği gibi en yüksek ilişkiye sahip değişken WISDM_Tolerans (0,01) 'dir. En az korelasyonlu değişkenler sırasıyla MJ_dep (0.002176), alc_sx2 (0.002186), ever_op (0.002199), alc_sx5 (0.003) ve nic_sx5 (0.0031) 'dir. Hem YEM sonucunda elde edilen alt özellik kümeleri hem de özellik önem süreci sonucunda elde edilen alt özellik kümeleri, üç farklı MLP modeli ile performans testlerine tabi tutulmuştur.

4.9.3. YEM Analizi ile Özellik Seçimi

Öncelikle veri setinde çıktı değişkeniyle ilgisi olmayan 21 değişken uzman görüşü alınarak çıkarılmıştır. Çıkarılan değişkenler, bazı demografik ve fiziksel özellikler ile fagertsrom ölçeğine ait 6 değişkendir. Kalan 96 değişken ile bir ölçüm modeli oluşturulmuş ve değişkenlerin ölçeklerle uyumu DFA ile incelenmiştir. İlişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan değişkenler ölçüm modelinden çıkarıldığında veri setinde 58 değişken kalmıştır.

Bir sonraki aşamada, YEM analizinde çıktısı olan ve değişkenler arasındaki nedensel ilişkinin gücünü ifade eden standardize regresyon katsayısı özellik seçim sürecinde kullanılmıştır. Diğer değişkenlerle ilişkileri SRK için belirlenen 0.2, 0.3, 0.4 ve 0.5 eşik değerlerinin altında olan değişkenler modelden çıkarılmış ve farklı boyutlarda beş veri seti elde edilmiştir.

Şekil 32'de önerilen özellik seçme yaklaşımının ilk adımı olan DFA için oluşturulan ölçüm modeli verilmiştir.



Şekil 32. Özellik seçiminde DFA için oluşturulan ölçüm modeli

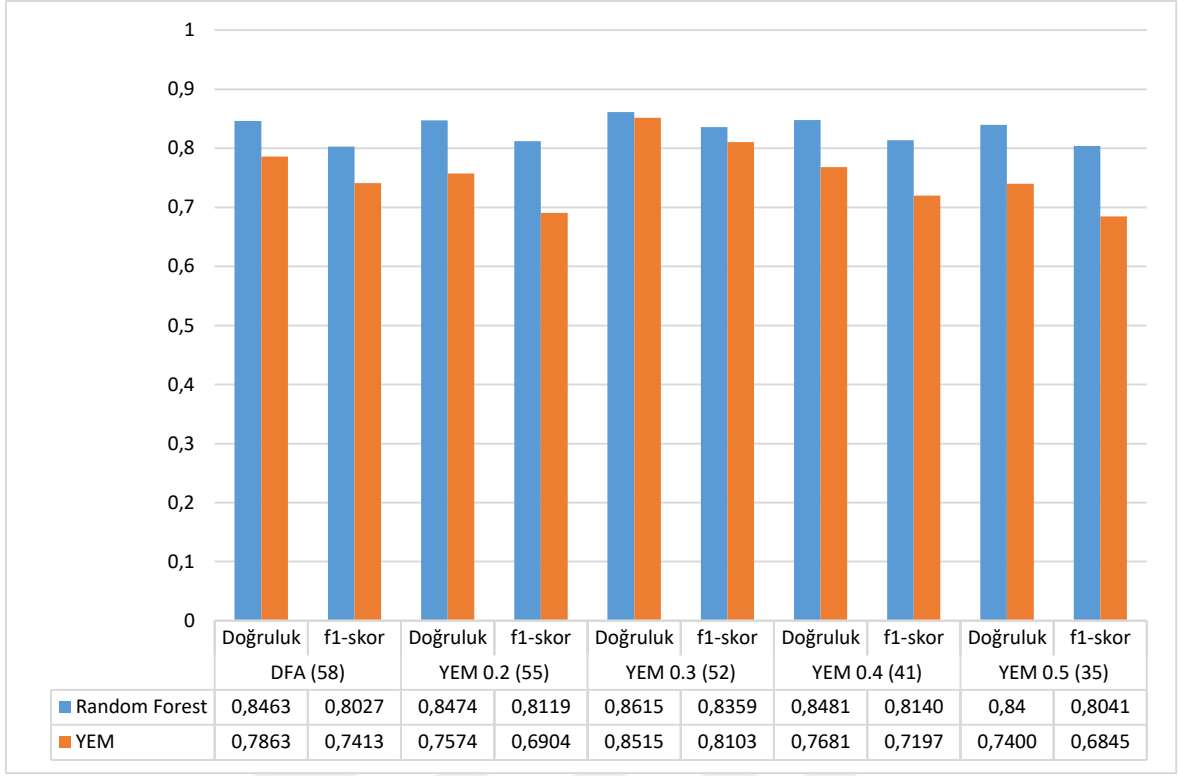
Her aşamadan sonra YEM modeli çalıştırılmış ve model uyum değerleri kaydedilmiştir. Modeller için elde edilen uyum iyiliği istatistikleri ve özellik sayıları Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. YEM analizi ile özellik seçiminde uyum iyiliği istatistikleri ve özellik sayıları

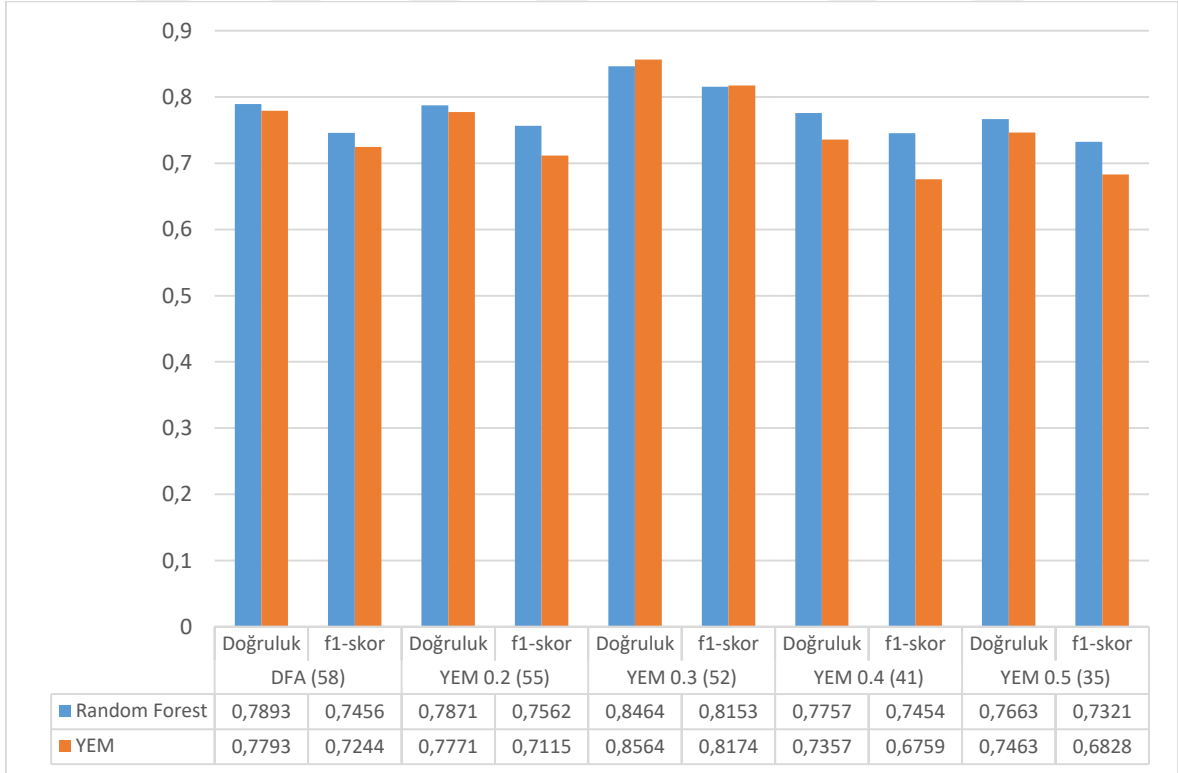
Modeller	CMIN/DF	CFI	RMSEA	Özellik Sayısı
DFA	4,713	0,966	0,038	58
YEM 0.2	4,648	0,914	0,037	55
YEM 0.3	4,604	0,922	0,037	52
YEM 0.4	4,709	0,933	0,038	41
YEM 0.5	4,801	0,935	0,039	35

DFA ile 58'e indirilen özellik sayısı, SRK için 0.2 eşik değerin altında kalan age_int, boy ve ağırlık değişkenleri kaldırılarak 55'e indirilmiştir. Aynı şekilde SRK için 0.3 eşik değerinin altında olan NDSS_Continuity, NDSS_Priority ve WISDM_Goads değişkenleri veri setinden çıkarıldığında kalan özellik sayısı 52 olmuştur. SRK için 0.4 eşik değerinin altında kalan alc_sx6, alc_sx5, alc_sx1, nic_sx5, nic_sx6, NDSS_Tolerance, NDSS_Stereotypy, NDSS_Drive, WISDM_Senses, WISDM_Negative ve WISDM_Craving değişkenleri veri setinden çıkarıldığında özellik sayısı 41 olmuştur. Son olarak SRK için 0.5 eşik değerinin altında kalan alc_sx2, nic_sx1, nic_sx4, nic_sx7, WISDM_WtCntrl ve WISDM_Control değişkenleri veri setinden çıkarılmış ve kalan özellik sayısı 35 olmuştur.

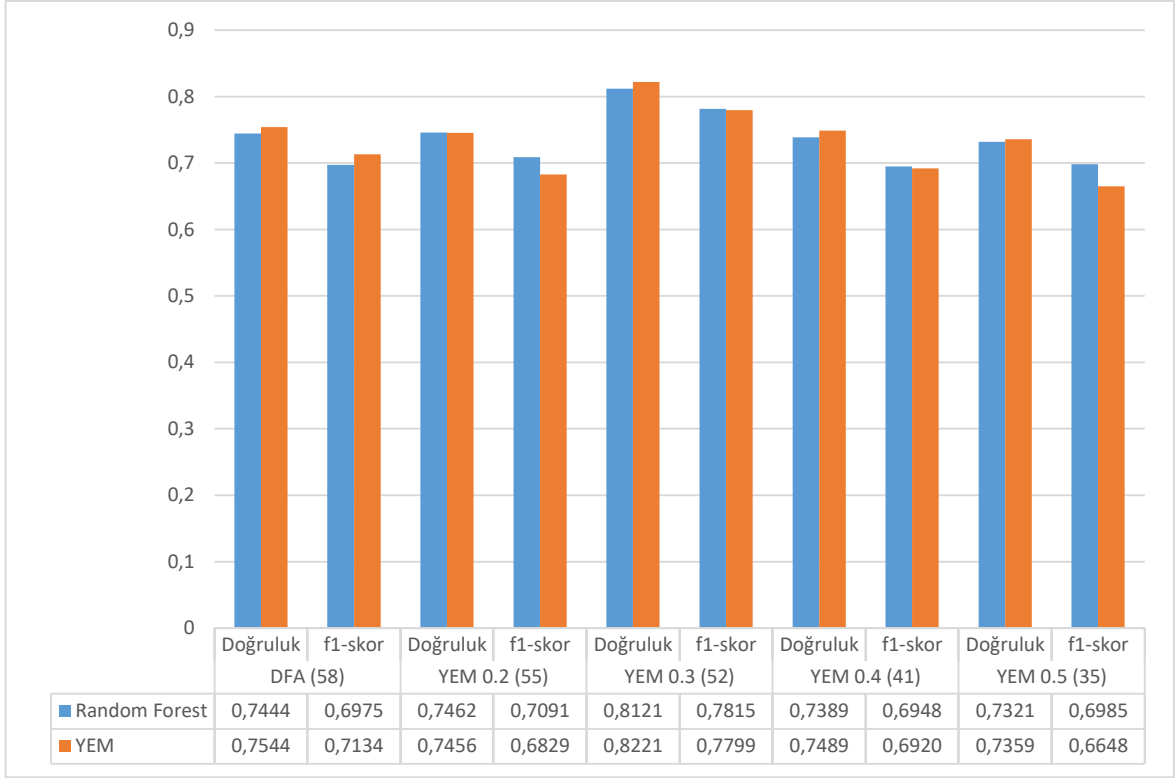
Doğruluk ve f1-skor değerleri, YEM yönteminin model temelli yaklaşımı kullanılarak oluşturulan beş veri setinin MLP ile test edilmesi sonucunda hesaplanmıştır. Ayrıca rastgele orman yöntemi ile hesaplanan özellik önem değerlerine göre özellikler sıralanarak elde edilen beş veri setindeki değişken sayısı kadar en yüksek özellik önem değerine sahip değişkenler alınarak beş alt özellik seti elde edilmiştir. Doğruluk ve f1-skor değerleri, bu alt özellik setleri MLP ile test edilerek hesaplanmıştır. Tüm bu hesaplanan metrikler ikili, üç sınıflı ve beş sınıflı olarak gruplandırılmış ve Şekil 33, Şekil 34 ve Şekil 35'te verilmiştir. Tüm sonuçlar on kat çapraz doğrulama ile hesaplanan ortalama değerlerdir. Tüm sonuçlar için standart sapmalar oldukça düşük olduğundan (std <0,01), şekillerde ayrıca verilmemiştir.



Şekil 33. MLP için ikili sınıflama performans sonuçları



Şekil 34. MLP için üçlü sınıflama performans sonuçları



Şekil 35. MLP için beşli sınıflama performans sonuçları

Şekiller (Şekil 33, 34, 35) incelendiğinde YEM ve rastgele orman yöntemlerinin sonuçlarının birbirine çok yakın olduğu görülmektedir. Genel olarak, rastgele orman yöntemi MLP ile elde edilen alt özellik kümeleri ile iki ve üç sınıflı sınıflandırmada daha başarılı olduğu, ancak YEM yöntemi ile elde edilen alt özellik kümeleri ile MLP'nin beş sınıfta daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. İki, üç ve beş sınıflı tüm sınıflandırmalarda, en yüksek performansı hem YEM yöntemi hem de rastgele orman yöntemi ile belirlenen 52 değişkenli alt özellik kümesinin sağladığı görülmüştür. Üç ve beş sınıfın sınıflandırılmasında her iki yöntemde de değişken sayısının artması veya azalması performansı olumsuz etkilemiştir. İkili sınıflandırmada değişken sayısının artması veya azalması YEM yöntemindeki performansı olumsuz etkilerken rastgele orman yönteminde ciddi bir değişikliğe neden olmamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında, YEM yöntemi kullanılarak çevresel değişkenler ve genetik yönü temsilen PRS skoru kullanılarak sigara ve diğer madde bağımlılıklarını içine alan bir bağımlılık modeli elde edilmiştir. Ayrıca sigara bağımlılığı düzeyini tahmin eden bir karar destek sistemi geliştirilmiştir.

YEM analizinde PRS skoru merkeze alınmıştır. PRS skorunun nikotin bağımlılığı ve FTND üzerinde etkili olması bekleniyordu. Ancak PRS skorunun nikotin bağımlılığı üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır. FTND üzerindeki etkisi ise anlamlı bulunmuştur. PRS skorunun SED, WISDM ve diğer bağımlılık türleri üzerinde bir etkisinin olup olmadığı da incelenmiştir. WISDM, kokain ve afyon üzerinde önemli bir etkisi olmayan PRS skorunun, alkol ve esrar bağımlılığı üzerinde FTND'ye göre daha güçlü bir etki yaptığı görülmüştür. Bu sonuç, alanyazındaki bazı çalışmaları desteklemektedir (167, 168). Ek olarak, PRS skorunun SED üzerinde güçlü bir etkisi gözlemlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmasına rağmen alan bilgisi açısından açıklanamamış ve önemsiz kabul edilmiştir.

SED'in WISDM üzerindeki güçlü etkisi ve WISDM değişkeninin tüm bağımlılık türleri üzerindeki anlamlı etkisi bu çalışmanın temel sonuçlarından biridir. Bu etkiler, SED'in nikotin bağımlılığı motivasyonunu etkilediğini ve nikotin bağımlılığı motivasyonunun sadece nikotin bağımlılığını değil diğer madde bağımlılıklarını da etkilediğini göstermektedir. WISDM, literatürde FTND ve alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen (169), esrar, afyon ve kokain bağımlılığı ile ilişkisi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Burada WISDM, SED ile sigara, alkol, marihuana, afyon ve kokain bağımlılığı arasında arabulucu rolünü üstlenmektedir. Bu çalışmanın bir diğer önemli sonucu da alkol bağımlılığının nikotin, esrar ve kokain bağımlılığı üzerindeki etkisini göstermesidir. Alkol bağımlılığı ile nikotin bağımlılığı arasındaki etkileşim birçok çalışmada gösterilmiştir (170, 171). Elde edilen sonuçlar bu çalışmaları desteklerken, alkol bağımlılığının nikotin, esrar ve kokain bağımlılığını tetikleyici etkisinin olabileceğini de göstermektedir.

Doğrulamalı faktör analizi ve YEM analizinde elde edilen modellerin ki-kare değerleri incelendiğinde anlamlılık düzeyinin 0,05'in altında olduğu görülmektedir. Bu durum, test edilen modelin verilerden önemli ölçüde farklı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Modelin kabul edilebilmesi için bu değer 0,05'in üzerinde olması

gerekmektedir. Ancak literatürde, bu istatistik, örneklem büyüklüğünden kuvvetle etkilenen hassas bir istatistik olduğu için, örneklem büyüklüğünün 200'ün üzerinde olduğu durumlarda bu istatistik yerine ki-kare değerinin serbestlik derecesine bölünmesi ile elde edilen CMIN / DF değerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (172). Bu nedenle, modelin tüm uyum iyiliği istatistiklerinin bilinen eşik değerlerine göre mükemmel uyum gösterdiği düşünülmektedir ki-kare anlamlılık istatistiği göz ardı edilmiştir (173, 174).

Bu çalışmanın odak noktası nikotin bağımlılığı olmakla birlikte diğer madde bağımlılıkları da incelenmiş ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle SED'in WISDM üzerindeki güçlü etkisi ve WISDM'nin nikotin bağımlılığı dışında diğer madde bağımlılıkları üzerindeki etkisi, SED'in tüm madde bağımlılıklarını dolaylı olarak etkileyen bir olgu olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca alkol bağımlılığının nikotin, esrar ve kokain bağımlılığı üzerindeki etkisi, madde bağımlılıkları arasında tetikleyici etkiyi ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, bir bağımlılık türünü etkilediği bilinen bazı genetik varyantların diğer madde bağımlılıkları üzerinde de etkisi olabileceğini göstermektedir. Ayrıca SED'in bir madde bağımlılığı için yarattığı motivasyon, diğer madde bağımlılıklarının gelişiminde de rol oynayabilir.

Geliştirilen karar destek sisteminin başarımının artırılması amacıyla YEM tabanlı yaklaşım önerilmiştir. Bu yaklaşımda 96 özellikten oluşan örnek tıbbi veri setinden SRK için belirlenen 0.3 eşik değerin altındaki değişkenlerin elimine edilmesi ile elde edilen 52 özellikten oluşan alt özellik seti, iki, üç ve beş sınıf ile tüm MLP sınıflandırıcılarında açıkça en iyi sonucu vermektedir. MLP'nin ikili, üç sınıflı ve beş sınıflı sınıflandırma için doğruluğu sırasıyla %85, %85 ve %82 olmuştur. Buradan 0.3 eşik değerinin, bilgi kaybı olmadan bu veri setinin boyutunu azaltmada en iyi değer olduğu anlaşılmaktadır. Eşik değerin artmasının neden olduğu performans düşüşü, elenen değişkenlerin bilgi kaybına neden olduğunu göstermektedir.

Benzer bir çalışmada araştırmacılar, özellik sayısını 56'dan 28'e, 34'ten 18'e, 279'dan 135, 30'dan 16'ya düşürürken, sırasıyla %95.83, %97.62, %99.02, %98.51 ve %94.28 ortalama sınıflama doğruluğunu elde etmiştir (175). Genel bir öğrenme dengesi iyileştiricisi öneren başka bir çalışmada, farklı boyutlara sahip 16 veri kümesinden oluşturulan özellik alt kümeleri ve sınıflandırma performansı k-en yakın komşu sınıflandırıcısı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sınıflandırıcının doğruluğu %69 ile %99 arasında değişmektedir (176). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, yaklaşımımızın performansı kabul

edilebilir sınırlar içinde biraz daha düşüktü. İstatistiksel olarak anlamlı modeller oluşturan özellik alt kümelerinin elde edilmesi ve modelleme sürecine uzman bilgisinin dâhil edilmesi, doğrulukta düşüşe neden olmuştur.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, PRS analizinde hesaplanan odds oranları ve skorlar bu çalışmaya özgüdür ve genellenemez. Başka bir veri seti ile farklı odds oranları ve puanlar elde etmek mümkündür. Aynı şekilde YEM analizi ile elde edilen model ve katsayılar farklı bir veri setinde geçerli olmayabilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların genellenebilirliğini artırmak için farklı veri setleri ile doğrulanması gerekmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda, PRS analizine dâhil edilen SNP sayısını artırmak, farklı genler üzerindeki SNP'ler için PRS analizi yapmak ve bunları nikotin bağımlılığı ve diğer bağımlılık türleri üzerindeki etkilerini incelemek için modele dâhil etmek mümkündür. Ayrıca farklı SNP grupları için hesaplanan PRS puanları YEM modeline dâhil edilerek hem birbirleriyle hem de bağımlılık türleri ile etkileşimleri incelenebilir.

Bu veri seti için YEM yöntemi ile özellik seçiminde en iyi sonucu veren 0.3 eşik değeri başka bir veri setinde en iyi sonucu vermeyebilir. Bu nedenle, bu değer bu veri seti için özel olarak değerlendirilmelidir. Farklı bir veri seti üzerinde benzer deneyler yaparak, en iyi eşik değeri bulunabilir. Ayrıca çok değişkenli veri setlerinde YEM yöntemi ile modelleme oldukça karmaşık ve zor olabilmektedir. Böyle bir durumda, ihtiyaç duyulan örneklem büyüklüğünü elde etmek zor olabilir.

Bu çalışmada, veri analizi ve makine öğreniminde artan boyutsallık problemi nedeniyle çok önemli hale gelen özellik seçimini ön plana çıkarmak için model tabanlı bir yaklaşım önerilmiştir. Uzman bilgisinin YEM modelleri aracılığıyla özellik seçim sürecine dâhil edilmesini sağlayan bu yaklaşım ile hem istatistiksel olarak anlamlı hem de alan bilgisi ile uyumlu modeller oluşturan özellik alt kümeleri elde etmek mümkündür. Bu yaklaşım, uzman bilgisinin önemli olduğu karmaşık tıbbi veri setlerinde kullanım için özellikle uygun olabilir. Önerilen yaklaşımın makine öğreniminde performansa katkısının, şu anda kullanımda olan diğer yöntemlerle rekabetçi bir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşımın etkinliğinin büyük benzetim çalışmaları ile doğrulanması gerektiği açık olmakla birlikte, özellik seçiminde özellikle alan bilgisinin önemli olduğu veri setleriyle çalışılırken önemli bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI (2005). Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behavior Genetics* 35: 397–406.
2. Sullivan PF, Kendler KS (1999). The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine & Tobacco Research* 1: S51–S57.
3. Bierut LJ (2011). Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron* 69: 618–627.
4. Akgün GM, Tufan E, Yurteri N, Erdoğan A (2011). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun genetik boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 3: 15–48.
5. Musk AW, De Klerk NH (2003). History of tobacco and health. *Respirology* 8: 286–290.
6. Tütün Ekserleri Yüksek Okulu (1978). Tütüncülüğe giriş. TEYO Yayınları, İstanbul; Sayfa: 9-18.
7. Nafiz Z (1932). Tütün ziraati ve hastalıkları. Cezri Matbaa, İstanbul; Sayfa: 3-10.
8. Gürsoy Naskali E (2003). Tütün kitabı. Kitabevi, İstanbul; Sayfa: 17-33.
9. Doğruel F, Doğruel AS (2000). Osmanlıdan günümüze TEKEL. Tekel Yayınları, İstanbul; Sayfa: 218.
10. Koç Y (2000). Atatürk'ün millileştirmeleri ve devletleştirmeleri, günümüzün özelleştirmeleri. TÜRK-İŞ Yayınları, Ankara; Sayfa: 21.
11. WHO (2019). WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use.
12. Carpenter CM, Wayne GF, Connolly GN (2007). The role of sensory perception in the development and targeting of tobacco products. *Addiction* (Abingdon, England) 102: 136–147.
13. Benowitz NL (2010). Nicotine addiction. *The New England Journal of Medicine* 362: 2295–2303.

14. Dajas-Bailador F, Wonnacott S (2004). Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends in Pharmacological Sciences* 25: 317–324.
15. Govind AP, Vezina P, Green WN (2009). Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochemical Pharmacology* 78: 756–765.
16. Hughes JR (2006). Clinical significance of tobacco withdrawal. *Nicotine & Tobacco Research* 8: 153–156.
17. Dani JA, Heinemann S (1996). Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 16: 905–908.
18. Davis JA, Gould TJ (2008). Associative learning, the hippocampus, and nicotine addiction. *Current Drug Abuse Reviews* 1: 9–19.
19. Kenny PJ, Markou A (2005). Conditioned nicotine withdrawal profoundly decreases the activity of brain reward systems. *The Journal of Neuroscience* 25: 6208–6212.
20. NTP (National Toxicology Program) (2016). Report on carcinogens, fourteenth edition.
21. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R (2013). 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *The New England Journal of Medicine* 368: 341–350.
22. Nash SH, Liao LM, Harris TB, Freedman ND (2017). Cigarette smoking and mortality in Adults aged 70 years and older: results from the NIH-AARP cohort. *American Journal of Preventive Medicine* 52: 276–283.
23. Hecht SS (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer* 3: 733–744.
24. Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, Pechacek TF, Howard G (2010). Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment. *Circulation* 122: 1520–1544.
25. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei

- Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N (2013). Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology* 178: 679–690.
26. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE (2004). Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *Journal of the National Cancer Institute* 96: 853–861.
27. Austoni E, Mirone V, Parazzini F, Fasolo CB, Turchi P, Pescatori ES, Ricci E, Gentile V (2005). Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: data from the Andrology Prevention Weeks 2001-2002 a study of the Italian Society of Andrology. *European Urology* 48: 810–818.
28. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC (2008). Tobacco addiction. *Lancet* (London, England) 371: 2027–2038.
29. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P (2010). Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ (Clinical Research)* 340: b5569.
30. Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, Bettcher DW, Evans DB, Murray CJL (2003). WHO Framework Convention on Tobacco Control: development of an evidence based global public health treaty. *BMJ (Clinical Research)* 327: 154–157.
31. Clancy L (2009). Progress in tobacco control. *Health Policy* (Amsterdam, Netherlands) 91: 3-14.
32. Saraçoğlu S, Öztürk F (2020). Türkiye’de tütün kontrol politikaları ve tütün tüketimi üzerine bir değerlendirme. *Politik Ekonomik Kuram* 4: 20–44.
33. Elbek O, Kılınç O, Aytemur ZA, Akyıldız L, Küçük ÇU, Özge C, Sağlam L, Bostan P, Dağlı E (2015). Tobacco control in Turkey. *Turkish Thoracic Journal* 16: 141–150.
34. WHO Regional Office for Europe (2010). Türkiye’de Tütün Kontrolü Politikaları.
35. Fisher RA (1958). Cancer and Smoking. *Nature* 182: 596.
36. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, Eisen SA, Lyons

- MJ, Tsuang MT (1997). Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* (Abingdon, England) 92: 1277–1287.
37. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R (1992). Genetic influence on smoking - a study of male twins. *New England Journal of Medicine* 327: 829–833.
38. Tyndale RF, Sellers EM (2001). Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metabolism and Disposition* 29: 548.
39. Uğurlu TT, Şengül CB, Şengül C (2012). Bağımlılık psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 4(1): 37-50.
40. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF (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. *Human Genetics* 101: 243–246.
41. Biała G, Weglińska B (2004). Calcium channel antagonists attenuate cross-sensitization to the locomotor effects of nicotine and ethanol in mice. *Polish Journal of Pharmacology* 56: 391–397.
42. Bierut LJ, Madden PAF, Breslau N, Johnson EO, Hatsukami D, Pomerleau OF, Swan GE, Rutter J, Bertelsen S, Fox L (2007). Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Human Molecular Genetics* 16: 24–35.
43. Thorgeirsson TE, Stefansson K (2008). Genetics of smoking behavior and its consequences: the role of nicotinic acetylcholine receptors. *Biological Psychiatry* 64: 919–921.
44. Baker TB, Weiss RB, Bolt D, von Niederhausen A, Fiore MC, Dunn DM, Piper ME, Matsunami N, Smith SS, Coon H (2009). Human neuronal acetylcholine receptor A5-A3-B4 haplotypes are associated with multiple nicotine dependence phenotypes. *Nicotine & Tobacco Research* 11: 785–796.
45. Ray R, Mitra N, Baldwin D, Guo M, Patterson F, Heitjan DF, Jepsen C, Wileyto EP, Wei J, Payne T (2010). Convergent evidence that choline acetyltransferase gene variation is associated with prospective smoking cessation and nicotine dependence.

- Neuropsychopharmacology 35: 1374–1382.
46. Munafò MR, Johnstone EC, Walther D, Uhl GR, Murphy MFG, Aveyard P (2011). CHRNA3 rs1051730 genotype and short-term smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research*, 13: 982–988.
 47. King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti D V, Kaprio J, Lerman C, Park PW (2012). Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 37: 641–650.
 48. Hutchison KE, Allen DL, Filbey FM, Jepsen C, Lerman C, Benowitz NL, Stitzel J, Bryan A, McGeary J, Haughey HM (2007). CHRNA4 and tobacco dependence: from gene regulation to treatment outcome. *Archives of General Psychiatry* 64: 1078–1086.
 49. Taki FA, Pan X, Zhang B (2014). Chronic nicotine exposure systemically alters microRNA expression profiles during post-embryonic stages in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Cellular Physiology* 229: 79–89.
 50. Karakulah K, Şengül C, Şengül CB (2014). Genetics of Smoking Addiction. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 6(3): 284-293.
 51. Elizabeth K. Do (2017). A multi-method exploration of the genetic and environmental risks contributing to tobacco use behaviors in young adulthood. Phd Thesis, Virginia Commonwealth University, Virginia.
 52. López-Flores LA, Pérez-Rubio G, Falfán-Valencia R (2017). Distribution of polymorphic variants of CYP2A6 and their involvement in nicotine addiction. *EXCLI Journal* 16: 174–196.
 53. Fang Z, Yang Y, Hu Y, Li MD, Wang J (2017). GRONS: a comprehensive genetic resource of nicotine and smoking. *Database* 2017: bax097.
 54. Pérez-Rubio G, López-Flores LA, Ramírez-Venegas A, Noé-Díaz V, García-Gómez L, Ambrocio-Ortiz E, Sánchez-Romero C, Hernández-Zenteno RDJ, Sansores RH, Falfán-Valencia R (2017). Genetic polymorphisms in CYP2A6 are associated with a risk of cigarette smoking and predispose to smoking at younger ages. *Gene* 628: 205–210.

55. Vink JM (2016). Genetics of addiction: future focus on gene $\times$ environment interaction?. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 77: 684–687.
56. Hancock DB, Markunas CA, Bierut LJ, Johnson EO (2018). Human genetics of addiction: new insights and future directions. *Current Psychiatry Reports* 20: 8.
57. Baurley JW, Edlund CK, Pardamean CI, Conti D V, Bergen AW (2016). Smokescreen: a targeted genotyping array for addiction research. *BMC Genomics* 17: 145.
58. Logan M (2018). Adolescent nicotine consumption in relation to social interactions, Cd81 gene function, and mesocorticolimbic gene expression. Phd Thesis, George Mason University, Virginia.
59. Chenoweth MJ, Ware JJ, Zhu AZX, Cole CB, Cox LS, Nollen N, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Schnoll RA, Hawk LWJ (2018). Genome-wide association study of a nicotine metabolism biomarker in African American smokers: impact of chromosome 19 genetic influences. *Addiction (Abingdon, England)* 113: 509–523.
60. Ducci F, Goldman D (2012). The genetic basis of addictive disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 35: 495–519.
61. Nussbaum J, Xu Q, Payne TJ, Ma JZ, Huang W, Gelernter J, Li MD (2008). Significant association of the neurexin-1 gene (NRXN1) with nicotine dependence in European- and African-American smokers. *Human Molecular Genetics* 17: 1569–1577.
62. Ehringer MA, McQueen MB, Hoft NR, Saccone NL, Stitzel JA, Wang JC, Bierut LJ (2010). Association of CHRN genes with “dizziness” to tobacco. *Neuropsychiatric Genetics* 153B: 600–609.
63. Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, Song K, Francks C, Chilcoat H, Waterworth D, Muglia P, Mooser V (2008). Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Molecular Psychiatry* 13: 368–373.
64. Hoft NR, Corley RP, McQueen MB, Schlaepfer IR, Huizinga D, Ehringer MA (2009). Genetic association of the CHRNA6 and CHRN3 genes with tobacco dependence in a nationally representative sample. *Neuropsychopharmacology* 34: 698–706.

65. Schlaepfer IR, Hoft NR, Collins AC, Corley RP, Hewitt JK, Hopfer CJ, Lessem JM, McQueen MB, Rhee SH, Ehringer MA (2008). The CHRNA5/A3/B4 gene cluster variability as an important determinant of early alcohol and tobacco initiation in young adults. *Biological Psychiatry* 63: 1039–1046.
66. Jackson KJ, McIntosh JM, Brunzell DH, Sanjakdar SS, Damaj MI (2009). The role of $\alpha 6$ -containing nicotinic acetylcholine receptors in nicotine reward and withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 331: 547–554.
67. Jackson KJ, Martin BR, Changeux JP, Damaj MI (2008). Differential role of nicotinic acetylcholine receptor subunits in physical and affective nicotine withdrawal signs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 325: 302–312.
68. Weiss RB, Baker TB, Cannon DS, von Niederhausern A, Dunn DM, Matsunami N, Singh NA, Baird L, Coon H, McMahon WM (2008). A candidate gene approach identifies the CHRNA5-A3-B4 region as a risk factor for age-dependent nicotine addiction. *PLoS Genetics* 4: e1000125–e1000125.
69. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, Chase GA, Konvicka K, Madden PAF, Breslau N, Johnson EO, Hatsukami D, Pomerleau O (2007). Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Human Molecular Genetics* 16: 36–49.
70. Zeiger JS, Haberstick BC, Schlaepfer I, Collins AC, Corley RP, Crowley TJ, Hewitt JK, Hopfer CJ, Lessem J, McQueen MB (2008). The neuronal nicotinic receptor subunit genes (CHRNA6 and CHRNB3) are associated with subjective responses to tobacco. *Human Molecular Genetics* 17: 724–734.
71. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T (2012). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11: CD000146.
72. Stead LF, Lancaster T (2012). Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 10: CD008286.
73. Jain R, Majumder P, Gupta T (2013). Pharmacological intervention of nicotine

dependence. *BioMed Research International* 2013: 278392.

74. West R, Raw M, McNeill A, Stead L, Aveyard P, Bitton J, Stapleton J, McRobbie H, Pokhrel S, Lester-George A (2015). Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction* (Abingdon, England) 110: 1388–1403.
75. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T (2015). Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6(6): CD009670.
76. Coleman T, Chamberlain C, Davey M-A, Cooper SE, Leonardi-Bee J (2012). Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 3(3): CD010078.
77. Aubin H-J, Luquiens A, Berlin I (2014). Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology* 77: 324–336.
78. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T (2013). Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(5): CD009329.
79. Pbert L, Farber H, Horn K, Lando HA, Muramoto M, O'Loughlin J, Tanski S, Wellman RJ, Winickoff JP, Klein JD (2015). State-of-the-art office-based interventions to eliminate youth tobacco use: the past decade. *Pediatrics* 135: 734–747.
80. Bailey SR, Crew EE, Riske EC, Ammerman S, Robinson TN, Killen JD (2012). Efficacy and tolerability of pharmacotherapies to aid smoking cessation in adolescents. *Paediatric Drugs* 14: 91–108.
81. Stanton A, Grimshaw G (2013). Tobacco cessation interventions for young people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11(11): CD003289.
82. Penberthy JK, Ait-Daoud N, Vaughan M, Fanning T (2010). Review of treatment for cocaine dependence. *Current Drug Abuse Reviews* 3: 49–62.

83. Jhanjee S (2014). Evidence based psychosocial interventions in substance use. *Indian Journal of Psychological Medicine* 36: 112–118.
84. Raja M, Saha S, Mohd S, Narang R, Reddy LVK, Kumari M (2014). Cognitive behavioural therapy versus basic health education for tobacco cessation among tobacco users: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 8: ZC47–ZC49.
85. Webb MS, de Ybarra DR, Baker EA, Reis IM, Carey MP (2010). Cognitive-behavioral therapy to promote smoking cessation among African American smokers: a randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 78: 24–33.
86. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R (2015). Motivational interviewing for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(7): CD006936.
87. Witkiewitz K, Bowen S, Harrop EN, Douglas H, Enkema M, Sedgwick C (2014). Mindfulness-based treatment to prevent addictive behavior relapse: theoretical models and hypothesized mechanisms of change. *Substance Use & Misuse* 49: 513–524.
88. de Souza ICW, de Barros VV, Gomide HP, Miranda TCM, Menezes V de P, Kozasa EH, Noto AR (2015). Mindfulness-based interventions for the treatment of smoking: a systematic literature review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 21: 129–140.
89. Danielsson A-K, Eriksson A-K, Allebeck P (2014). Technology-based support via telephone or web: a systematic review of the effects on smoking, alcohol use and gambling. *Addictive Behaviors* 39: 1846–1868.
90. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T (2013). Telephone counselling for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 5(5): CD002850.
91. Carpenter MJ, Jardin BF, Burris JL, Mathew AR, Schnoll RA, Rigotti NA, Cummings KM (2013). Clinical strategies to enhance the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a review of the literature. *Drugs* 73: 407–426.

92. Douaihy AB, Kelly TM, Sullivan C (2013). Medications for substance use disorders. *Social Work in Public Health* 28: 264–278.
93. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, Blazekovic S, Powers L, Leone FT, Gariti P, Wileyto EP, Hitsman B (2015). Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 175: 504–511.
94. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T (2014). Antidepressants for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: CD000031.
95. Kaduri P, Voci S, Zawertailo L, Chaiton M, McKenzie K, Selby P (2015). Real-world effectiveness of varenicline versus nicotine replacement therapy in patients with and without psychiatric disorders. *Journal of Addiction Medicine* 9: 169–176.
96. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO (2012). Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Annals of Medicine* 44: 588–597.
97. Pascual FP, Fontoba Ferrándiz J, Gil Sanchez MC, Ponce Lorenzo F, Botella Estrella C (2016). Two-Year Therapeutic Effectiveness of Varenicline for Smoking Cessation in a Real World Setting. *Substance Use & Misuse* 51: 131–140.
98. Chang P-H, Chiang C-H, Ho W-C, Wu P-Z, Tsai J-S, Guo F-R (2015). Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* 15: 689.
99. Rose JE, Behm FM (2014). Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *The American Journal of Psychiatry* 171: 1199–1205.
100. Tanner J-A, Chenoweth MJ, Tyndale RF (2015). Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 23: 37–86.
101. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LWJ, Cinciripini P, George TP, Wileyto EP, Swan GE,

- Benowitz NL, Heitjan DF, Tyndale RF (2015). Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 3: 131–138.
102. Lerman C, Gu H, Loughhead J, Ruparel K, Yang Y, Stein EA (2014). Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function. *JAMA Psychiatry* 71: 523–530.
 103. Harmey D, Griffin PR, Kenny PJ (2012). Development of novel pharmacotherapeutics for tobacco dependence: progress and future directions. *Nicotine & Tobacco Research* 14: 1300–1318.
 104. Alasmari F, Al-Rejaie SS, AlSharari SD, Sari Y (2016). Targeting glutamate homeostasis for potential treatment of nicotine dependence. *Brain Research Bulletin* 121: 1–8.
 105. Elrashidi MY, Ebbert JO (2014). Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 19: 243–260.
 106. Turner JR, Gold A, Schnoll R, Blendy JA (2013). Translational research in nicotine dependence. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3: a012153–a012153.
 107. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM (2014). Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs* 28: 95–106.
 108. Esterlis I, Hannestad JO, Perkins E, Bois F, D’Souza DC, Tyndale RF, Seibyl JP, Hatsukami DM, Cosgrove KP, O’Malley SS (2013). Effect of a nicotine vaccine on nicotine binding to $\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptors in vivo in human tobacco smokers. *The American Journal of Psychiatry* 170: 399–407.
 109. Goniewicz ML, Delijewski M (2013). Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9: 13–25.
 110. Benowitz NL (2009). Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 49: 57–71.

111. Priya N, Patil MS, Murthy S, Raju S, Raju KK, Shivaram SK (2015). Anti-Nicotine Vaccine: An Insight.
112. Chen L-S, Baker TB, Piper ME, Breslau N, Cannon DS, Doheny KF, Gogarten SM, Johnson EO, Saccone NL, Wang JC (2012). Interplay of genetic risk factors (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) and cessation treatments in smoking cessation success. *American Journal of Psychiatry* 169: 735–742.
113. Lewis CM, Vassos E (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine* 12: 44.
114. Choi SW, Mak TS-H, O'Reilly PF (2020). Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols* 15: 2759–2772.
115. Lambert SA, Abraham G, Inouye M (2019). Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Human Molecular Genetics* 28: R133–R142.
116. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S (2018). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research* 197: 2–8.
117. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR (2021). Could polygenic risk scores be useful in psychiatry?: a review. *JAMA Psychiatry* 78: 210–219.
118. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics* 51: 584–591.
119. Hoyle RH (2012). *Handbook of structural equation modeling.*: Guilford Press, New York.
120. Hu L, Bentler PM (1998). Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychological Methods* 3: 424–453.
121. Marsh HW, Hocevar D (1985). Application of confirmatory factor analysis to the study of self-concept: first- and higher order factor models and their invariance across groups. *Psychological Bulletin* 97: 562–582.

122. Hu L, Bentler PM, Kano Y (1992). Can test statistics in covariance structure analysis be trusted? *Psychological Bulletin* 112: 351–362.
123. Albayrak M, Turhan K, Kurt B (2017). A missing data imputation approach using clustering and maximum likelihood estimation. 2017 Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Trabzon, 12-14 Ekim 2017, 1–4.
124. Muthen B, Kaplan D (1992). A comparison of some methodologies for the factor analysis of non-normal Likert variables: A note on the size of the model. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* 45: 19–30.
125. Dong Y, Peng C-YJ (2013). Principled missing data methods for researchers. *SpringerPlus* 2: 222.
126. Dahly DL, Adair L, Bollen K (2009). A structural equation model of the developmental origins of blood pressure. *International Journal of Epidemiology* 38: 538–548.
127. Shapiro SS, Wilk MB (1965). An analysis of variance test for normality. *Biometrika* 52: 591.
128. Hu L, Bentler PM (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 6: 1–55.
129. Bucholz KK, Cadoret R, Cloninger CR, Dinwiddie SH, Hesselbrock VM, Nurnberger JIJ, Reich T, Schmidt I, Schuckit MA (1994). A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. *Journal of Studies on Alcohol* 55: 149–158.
130. Bucholz KK, Hesselbrock VM, Shayka JJ, Nurnberger JIJ, Schuckit MA, Schmidt I, Reich T (1995). Reliability of individual diagnostic criterion items for psychoactive substance dependence and the impact on diagnosis. *Journal of Studies on Alcohol* 56: 500–505.
131. Bentler PM, Yuan K-H (1999). Structural Equation Modeling with small samples: test statistics. *Multivariate Behavioral Research* 34: 181–197.

132. Hesselbrock M, Easton C, Bucholz KK, Schuckit M, Hesselbrock V (1999). A validity study of the SSAGA--a comparison with the SCAN. *Addiction* (Abingdon, England) 94: 1361–1370.
133. Biddle BJ, Marlin MM (1987). Causality, confirmation, credulity, and Structural Equation Modeling. *Child Development* 58: 4.
134. Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JIJ, Schuckit MA, Begleiter H (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19: 1018–1023.
135. Bollen KA (1989). *Structural equations with latent variables*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.
136. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction* 86: 1119–1127.
137. Cudeck R, Harring JR, du Toit SHC (2009). Marginal maximum likelihood estimation of a latent variable model with interaction. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 34: 131–144.
138. Piper ME, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Lerman C, Benowitz N, Fiore MC, Baker TB (2008). Assessing dimensions of nicotine dependence: An evaluation of the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) and the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM). *Nicotine & Tobacco Research* 10(6):1009-20.
139. Shiffman, S., Waters, A. J., & Hickcox M (2004). *Nicotine Dependence Syndrome Scale*. APA PsycTests.
140. Marshall J (2021). The variant call format specification. Available from: <https://github.com/samtools/hts-specs/blob/master/VCFv4.3.pdf>. [Accessed 6 January 2021].
141. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ (2007). PLINK: a tool set for whole-genome

- association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics* 81: 559–575.
142. Pandey N, Pal S, Sharma L, Guleria R, Mohan A, Srivastava T (2017). SNP rs16969968 as a strong predictor of nicotine dependence and lung cancer risk in a North Indian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 18: 3073–3079.
 143. Robinson J, Versace F, Lam C, Minnix J, Engelmann J, Cui Y, Karam-Hage M, Shete S, Tomlinson G, Chen T (2013). The CHRNA3 rs578776 variant is associated with an intrinsic reward sensitivity deficit in smokers. *Frontiers in Psychiatry* 4: 114.
 144. Wang JC, Cruchaga C, Saccone NL, Bertelsen S, Liu P, Budde JP, Duan W, Fox L, Grucza RA, Kern J (2009). Risk for nicotine dependence and lung cancer is conferred by mRNA expression levels and amino acid change in CHRNA5. *Human Molecular Genetics* 18: 3125–3135.
 145. Zhang H, Kranzler HR, Poling J, Gelernter J (2010). Variation in the nicotinic acetylcholine receptor gene cluster CHRNA5–CHRNA3–CHRNA4 and its interaction with recent tobacco use influence cognitive flexibility. *Neuropsychopharmacology* 35: 2211–2224.
 146. Stevens VL, Bierut LJ, Talbot JT, Wang JC, Sun J, Hinrichs AL, Thun MJ, Goate A, Calle EE (2008). Nicotinic receptor gene variants influence susceptibility to heavy smoking. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 17: 3517–3525.
 147. Zheng Alan Zhao HL (2012). *Spectral feature selection for data mining*. Chapman and Hall/CRC, New York.
 148. Dong H, Sun J, Sun X, Ding R (2020). A many-objective feature selection for multi-label classification. *Knowledge-Based Systems* 208: 106456.
 149. Bolón-Canedo V, Sánchez-Marño N, Alonso-Betanzos A (2015). Recent advances and emerging challenges of feature selection in the context of big data. *Knowledge-Based Systems* 86: 33–45.
 150. Li M, Wang H, Yang L, Liang Y, Shang Z, Wan H (2020). Fast hybrid dimensionality reduction method for classification based on feature selection and grouped feature extraction. *Expert Systems with Applications* 150: 113277.

151. Sha Z-C, Liu Z-M, Ma C, Chen J (2021). Feature selection for multi-label classification by maximizing full-dimensional conditional mutual information. *Applied Intelligence* 51: 326–340.
152. Uysal AK, Gunal S (2012). A novel probabilistic feature selection method for text classification. *Knowledge-Based Systems* 36: 226–235.
153. Remeseiro B, Bolon-Canedo V (2019). A review of feature selection methods in medical applications. *Computers in Biology and Medicine* 112: 103375.
154. Jiang Z, Zhao W (2020). Optimal Selection of Customized Features for Implementing Seizure Detection in Wearable Electroencephalography Sensor. *IEEE Sensors Journal* 20: 12941–12949.
155. Bolón-Canedo V, Sánchez-Marono N, Alonso-Betanzos A (2013). A review of feature selection methods on synthetic data. *Knowledge and Information Systems* 34: 483–519.
156. Colaco S, Kumar S, Tamang A, Biju VG (2019). A review on feature selection algorithms. Springer Singapore, Singapore; pp 133–153.
157. Monirul Kabir M, Monirul Islam M, Murase K (2010). A new wrapper feature selection approach using neural network. *Neurocomputing* 73: 3273–3283.
158. Murtagh F (1991). Multilayer perceptrons for classification and regression. *Neurocomputing* 2: 183–197.
159. Gardner MW, Dorling SR (1998). Artificial neural networks (the multilayer perceptron)—a review of applications in the atmospheric sciences. *Atmospheric Environment* 32: 2627–2636.
160. Rana A, Singh Rawat A, Bijalwan A, Bahuguna H (2018). Application of Multi Layer (Perceptron) Artificial Neural Network in the Diagnosis System: a systematic review. 2018 International Conference on Research in Intelligent and Computing in Engineering (RICE), El Salvador, 22-24 August 2018, pp 1–6.
161. Hosseinzadeh M, Ahmed OH, Ghafour MY, Safara F, hama H kamaran, Ali S, Vo B, Chiang H-S (2021). A multiple multilayer perceptron neural network with an adaptive

- learning algorithm for thyroid disease diagnosis in the internet of medical things. *The Journal of Supercomputing* 77: 3616–3637.
162. Lerner B, Guterman H, Dinstein I, Romem Y (1995). Human chromosome classification using multilayer perceptron neural network. *International Journal of Neural Systems* 6: 359–370.
 163. Salgado CM, Dam RSF, Salgado WL, Werneck RRA, Pereira CMNA, Schirru R (2020). The comparison of different multilayer perceptron and General Regression Neural Networks for volume fraction prediction using MCNPX code. *Industry and Medicine* 162: 109170.
 164. Araujo P, Astray G, Ferrerio-Lage JA, Mejuto JC, Rodriguez-Suarez JA, Soto B (2011). Multilayer perceptron neural network for flow prediction. *Journal of Environmental Monitoring : JEM* 13: 35–41.
 165. Narasingarao MR, Manda R, Sridhar GR, Madhu K, Rao AA (2009). A clinical decision support system using multilayer perceptron neural network to assess well being in diabetes. *The Journal of the Association of Physicians of India* 57: 127–133.
 166. Kursa MB, Jankowski A, Rudnicki WR (2010). Boruta – A System for Feature Selection. *Fundamenta Informaticae* 101: 271–285.
 167. Berrettini WH, Doyle GA (2012). The CHRNA5–A3–B4 gene cluster in nicotine addiction. *Molecular Psychiatry* 17: 856–866.
 168. Hartz SM, Bierut LJ (2010). Genetics of Addictions. *Psychiatric Clinics of North America* 33: 107–124.
 169. Cook JW, Fucito LM, Piasecki TM, Piper ME, Schlam TR, Berg KM, Baker TB (2012). Relations of alcohol consumption with smoking cessation milestones and tobacco dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 80: 1075–1085.
 170. Falk DE, Yi H, Hiller-Sturmhöfel S (2006). An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Research & Health* 29: 162–171.

171. Tarren JR, Bartlett SE (2017). Alcohol and nicotine interactions: pre-clinical models of dependence. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 43: 146–154.
172. Marsh HW, Hocevar D (1985). Application of confirmatory factor analysis to the study of self-concept: First- and higher order factor models and their invariance across groups. *Psychological Bulletin* 97: 562–582.
173. Browne MW, Cudeck R (1992). Alternative Ways of Assessing Model Fit. *Sociological Methods & Research* 21: 230–258.
174. Bentler PM (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychological Bulletin* 107: 238–246.
175. Sahebi G, Movahedi P, Ebrahimi M, Pahikkala T, Plosila J, Tenhunen H (2020). GeFeS: A generalized wrapper feature selection approach for optimizing classification performance. *Computers in Biology and Medicine* 125: 103974.
176. Too J, Mirjalili S (2021). General learning equilibrium optimizer: a new feature selection method for biological data classification. *Applied Artificial Intelligence* 35: 247–263.



EKLER

Ek 1. Çevresel Veri Değişken Listesi

Değişken Adı	Değişken Tanımı
int_yr	Görüşme yılı
sex	Katılımcı cinsiyeti
age_int	Görüşmedeki yaşı
y_o_b	Doğum yılı
race	Katılımcının kendi belirlediği ırkı
hisp	Katılımcı İspanyol mu yoksa Latin mi?
height	Katılımcı boyu inç cinsinden
weight	Kilo cinsinden katılımcı ağırlığı
ed_grade	Tamamlanan en yüksek eğitim seviyesi
ed_cat	En yüksek eğitim kategorisi
income	Yıllık hane brüt geliri
ever_drink	Hiç alkol kullandı mı?
ons_reg_drink	Düzenli içmeye başlama yaşı (6 ay veya daha uzun süre ayda bir içme)
age_first_got_drunk	İlk sarhoş olduğu yaş
age_first_drink	Alkolü ilk kullandığı yaş
age_last_drink	En son alkol aldığı yaş
max_drinks	24 saat içinde tüketilen en fazla alkollü içecek sayısı
alc_sx1	Alkole tolerans
alc_sx2	Alkolü bırakma durumu
alc_sx3	Alkolü amaçlanandan daha büyük miktarlarda veya daha uzun süre kullanmak
alc_sx4	Alkol kullanımını azaltmak veya kontrol altına almak için sürekli istek veya başarısız çabalar

Ek 1. (Devam)

alc_sx5	Alkolün etkilerinden kurtulmak, kullanmak veya kurtulmak için gerekli faaliyetlerde harcanan büyük miktarda zaman
alc_sx6	Alkol kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya eğlence etkinliklerinden vazgeçme veya azaltma
alc_sx7	Alkolün neden olduğu veya alevlendirdiği, kalıcı veya tekrarlayan fiziksel veya psikolojik sorunların bilinmesine rağmen alkol kullanımı
alc_sx_tot	Onaylanan alkol semptomlarının sayısı
alc_dep	DSM4 alkol bağımlılığı
alc_dep_ons	DSM4 alkol bağımlılığının başlangıç yaşı
alc_dep_rec	DSM4 alkol bağımlılığının yaş yeniliği
ever_MJ	Hiç esrar kullandı mı?
age_first_use_mj	Esrarın ilk kullanıldığı yaş
age_last_use_mj	En son esrar kullandığı yaş
MJ_sx1	Esrar toleransı
MJ_sx2	Esrarı bırakma
MJ_sx3	Esrarın daha büyük miktarlarda veya amaçlanandan daha uzun süre kullanılması
MJ_sx4	Esrar kullanımını azaltmak veya kontrol etmek için sürekli istek veya başarısız çabalar
MJ_sx5	Esrarın etkilerinden kurtulmak, kullanmak veya bunlardan kurtulmak için gerekli faaliyetlerde harcanan büyük miktarda zaman
MJ_sx6	Esrar kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya eğlence faaliyetlerinden vazgeçmek veya azaltmak
MJ_sx7	Esrarın neden olduğu veya şiddetlendirdiği, kalıcı veya tekrarlayan fiziksel veya psikolojik sorunlar bilgisine rağmen esrar kullanımı
MJ_sx_tot	Onaylanan marihuana semptomlarının sayısı
MJ_dep	DSM4 esrar bağımlılığı
mj_dep_ons	DSM4 esrar bağımlılığının başlangıç yaşı

Ek 1. (Devam)

mj_dep_rec	DSM4 esrar bağımlılığının yaş yeniliği
ever_cig	Katılımcı hiç sigara içti mi?
cig_20	Katılımcı ömür boyu 20 adet sigara içti mi?
cig_100	Katılımcı ömür boyu 100 sigara içti mi?
cig_daily	Katılımcı hiç bir ay veya daha uzun süre her gün sigara içti mi?
cig_min_use	Katılımcı ömür boyu 100 sigara içti mi VEYA bir ay veya daha uzun süre her gün içti mi?
age_first_use_tob	Herhangi bir tütün kullanımına başlama yaşı
age_last_use_tob	Herhangi bir tütün türünün en son kullanıldığı yaş
FTND_1	Katılımcının Fagerstrom Nikotin Bağımlılığı Testi (FTND) için yaşam boyu puanı soru 1: İlk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içiyorsunuz?
FTND_2	Katılımcının FTND sorusu için yaşam boyu puanı 2: Yasak olan yerlerde sigara içmekten kaçınmak size zor geliyor mu?
FTND_3	Katılımcının FTND sorusu için yaşam boyu puanı 3: Hangi sigarayı bırakmaktan en çok nefret ederdiniz?
FTND_4	Katılımcının FTND sorusu 4 için yaşam boyu puanı: Günde kaç sigara içiyorsunuz?
FTND_5	Katılımcının FTND sorusu 5 için yaşam boyu puanı: Uyandıktan sonraki ilk saatlerde günün geri kalanından daha sık mı sigara içiyorsunuz?
FTND_6	Katılımcının FTND sorusu 6 için yaşam boyu puanı: Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olduğunuzda sigara içer misiniz?
FTND_TOTAl	Katılımcının FTND'deki yaşam boyu puanı
nic_sx1	Nikotin toleransı
nic_sx2	Nikotini bırakma
nic_sx3	Amaçlanandan daha büyük miktarlarda veya daha uzun süre tütün kullanımı
nic_sx4	Tütün kullanımını azaltmak veya kontrol altına almak için sürekli istek veya başarısız çabalar

Ek 1. (Devam)

nic_sx5	Tütünün etkilerini elde etmek, kullanmak veya bunlardan kurtulmak için gerekli faaliyetlerde harcanan büyük miktarda zaman
nic_sx6	Tütün kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya eğlence etkinliklerinden vazgeçme veya azaltma
nic_sx7	Tütünün neden olduğu veya alevlendirdiği muhtemel kalıcı veya tekrarlayan fiziksel veya psikolojik sorunların bilinmesine rağmen tütün kullanımı
NIC_sx_tot	Onaylanan nikotin semptomlarının sayısı
NIC_dep	DSM4 nikotin bağımlılığı
nic_dep_ons	DSM4 nikotin bağımlılığının yaş başlangıcı
nic_dep_rec	DSM4 nikotin bağımlılığının yaş yeniliği
ever_coc	Katılımcı hiç kokain kullandı mı?
age_first_use_coc	İlk kokain kullanıldığı yaş
age_last_use_coc	Kokainin son kullanıldığı zamanki yaş
COC_sx1	Kokain toleransı
COC_sx2	Kokaini bırakma
COC_sx3	Kokainin daha büyük miktarlarda veya amaçlanandan daha uzun süre kullanılması
COC_sx4	Kokain kullanımını azaltmaya veya kontrol etmeye yönelik başarısız çabalar veya kalıcı istek
COC_sx5	Kokain elde etmek, kullanmak veya etkilerinden kurtulmak için gerekli faaliyetlerde harcanan büyük miktarda zaman
COC_sx6	Kokain kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya eğlence etkinliklerinden vazgeçmek veya azaltmak
COC_sx7	Kokainin neden olduğu veya alevlendirdiği, kalıcı veya tekrarlayan fiziksel veya psikolojik sorunların bilinmesine rağmen kokain kullanımı
COC_sx_tot	Onaylanan kokain semptomlarının sayısı

Ek 1. (Devam)

COC_dep	DSM4 kokain bağımlılığı
coc_dep_ons	DSM4 kokain bağımlılığının başlangıç yaşı
coc_dep_rec	DSM4 kokain bağımlılığının yaş yeniliği
ever_op	Katılımcı hiç afyon kullandı mı?
age_first_use_op	Opiatların ilk kullanıldığı yaş
age_last_use_op	En son afyon kullanıldığı yaş
op_sx1	Afyon toleransı
op_sx2	Afyonu bırakma
op_sx3	Afyonu amaçlanandan daha büyük miktarlarda veya daha uzun süre kullanmak
op_sx4	Afyon kullanımını azaltmak veya kontrol etmek için sürekli istek veya başarısız çabalar
op_sx5	Afyon etkilerinden kurtulmak, kullanmak veya kurtulmak için gerekli faaliyetlerde harcanan büyük miktarda zaman
op_sx6	Afyon kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya eğlence etkinliklerinden vazgeçme veya azaltma
op_sx7	Afyonun neden olduğu veya alevlendirdiği muhtemel kalıcı veya tekrarlayan fiziksel veya psikolojik problemlerin bilinmesine rağmen opiat kullanımı
OP_sx_tot	Onaylanan afyon semptomlarının sayısı
OP_dep	DSM4 afyon bağımlılığı
op_dep_ons	DSM4 afyon bağımlılığının yaş başlangıcı
op_dep_rec	DSM4 afyon bağımlılığının yaş yeniliği
WISDM_Score	Wisconsin Sigara Bağımlılığı Motivasyonları İndeksi (WISDM) Ölçeği (Ortalamaların Toplamı) Puanı
WISDM_Attach	WISDM İlişkisel Bağlanma Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Auto	WISDM Otomatiklik Alt Ölçeği (Ortalama)

Ek 1. (Devam)

WISDM_Control	WISDM Kontrol Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Behav	WISDM Davranışsal Seçim/Gelişme Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Cogniti ve	WISDM Bilişsel Geliştirme Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Craving	WISDM Arzu Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Cue	WISDM İşaret Maruziyeti/İlişkisel Süreçler Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Negativ e	WISDM Negatif Pekiştirme Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Positive	WISDM Pozitif Pekiştirme Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Goads	WISDM Sosyal / Çevresel Hedefler Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Senses	WISDM Tat/Duyusal Özellikler Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_Toleran ce	WISDM Tolerans Alt Ölçeği (Ortalama)
WISDM_WtCntr l	WISDM Ağırlık Kontrolü Alt Ölçeği (Ortalama)
NDSS_Score	Nikotin Bağımlılığı Sendromu (NDSS) Ölçeğinde Toplam Genel Puan
NDSS_Drive	NDSS'nin Sürücü Alt Ölçeği
NDSS_Stereotyp y	NDSS'nin Basmakalıp Alt Ölçeği
NDSS_Continuit y	NDSS'nin Süreklilik Alt Ölçeği
NDSS_Priority	NDSS'nin Öncelik Alt Ölçeği
NDSS_Tolerance	NDSS'nin Tolerans Alt Ölçeği

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : ALBAYRAK, Muammer

Uyruğu :

Doğum Tarihi ve Yeri

Telefon (İş)

E-Posta

Yazışma Adresi (İş)

İletişim

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karabük Üniversitesi / Mekatronik Mühendisliği	2013
Lisans	Karabük Üniversitesi / Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi	2010
Lise	Trabzon Anadolu Meslek Lisesi	2005

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Öğretim Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2018-Halen
2. Uzman	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2017-2018
3. Programcı	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2012-2017

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Tıp Bilişimi, Biyoistatistik, Bilgisayar Bilimleri, Yapay Zekâ, Veri Bilimi

YAYINLAR

1. Albayrak M. , Turhan K. , Yavuz Y., Aydın Kasap Z. (2018). kaphom: An R Package for Testing the Homogeneity of Intra-class Kappa Statistics. Communications in Statistics-Simulation and Computation, cilt.2018, ss.1
2. Albayrak M. , Albayrak A. (2019). Experimental Design for Performance Tests of IoT (Internet of Things) Layers Protocols. Advanced Science, Engineering and Medicine, cilt.11, sa.7, ss.652-658
3. Albayrak M. , Albayrak A. , Bayır R. (2015). A Soft Starting Application with Fuzzy Type II for Hub Motors. Machine Vision and Mechatronics in Practice, Billingsley J. Brett P., Editör, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, ss.337-348

BİLDİRİLER

1. Albayrak M. , Turhan K. , Yavuz Y., Aydın Kasap Z. (2017). İkili Sonuçlu Bağımsız Kappa İstatistiklerinin Homojenlik Testleri İçin Bir R Paketi. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, Türkiye, ss.15
2. Albayrak M., Albayrak A. (2017). Experimental Design for Performance Tests of IoT (Internet of Things) Layers Protocols. 4th International Conference on Computational and Experimental Science And Engineering (ICCESEN-2017)
3. Albayrak M., Albayrak A. (2017). Restructuring of Information Technology Course with Agile Approach for Engineering Departments. 4th International Conference on Computational and Experimental Science And Engineering (ICCESEN-2017)
4. Albayrak M., Turhan K. (2017). E-Survey Based Approach for Pervasive Healthcare. Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Trabzon, Türkiye
5. Albayrak M., Turhan K. , Kurt B. (2017). A Missing Data Imputation Approach Using Clustering and Maximum Likelihood Estimation. Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Trabzon, Türkiye
6. Aydın Kasap Z. , Kurt B. , Yavuz Y., Albayrak M. , Turhan K. (2017). Selection of Appropriate Agreement Statistic in Binary Diagnostic Tests. Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), Trabzon, Türkiye
7. Albayrak M., Albayrak A., (2016). Mezotelyoma Hastalığı Verilerinin Sınıflandırılmasında Genetik Algoritma ile Özellik Seçimi. Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO 2016), Antalya, Türkiye

8. Albayrak A. , Albayrak M. (2016). Performance Evaluation of Practice Courses Using Fuzzy Cognitive Maps. 15th International Conference on Information Technology Based Higher Education and Training (ITHET), İstanbul, Türkiye
9. Albayrak A., Albayrak M., Bayır R. (2015). Design of Matlab/Simulink Based Development Board for Fuzzy Logic Education. IEEE International Conference on Fuzzy Systems (FUZZ-IEEE), İstanbul, Türkiye

