

THE RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING AND SCHIZOPHRENIA

Friska Dwi Anggraini

Faculty of Medicine, Universitas Lampung

Abstract

Smoking is the most common disorder in a population with severe mental illness. Smoking frequency of individuals with schizophrenia is 2-4 times higher than the general population. Smoking also affects the metabolism and levels of psychiatric drugs in the blood. Mechanism of nicotine in influencing neurotransmitters in the central nervous system is through bonding with cholinergic receptors which in turn triggers the release of dopamine. Decreased plasma levels of antipsychotic drugs cause patients require higher doses of medication. Higher doses can result in more side effects, as a result the patient also has a number of higher tobacco dependence. [J Agromed Unila 2014;1(2):195-201]

Keywords: dopamine, schizophrenia, smoking

Abstrak

Merokok merupakan kelainan yang paling sering terjadi pada populasi dengan gangguan mental berat. Frekuensi merokok individu dengan skizofrenia 2-4 kali lebih tinggi dari populasi umum. Merokok juga mempengaruhi metabolisme dan kadar obat-obatan psikiatri dalam darah. Mekanisme nikotin dalam mempengaruhi neurotransmitter di susunan saraf pusat adalah melalui ikatan dengan reseptor kolinergik yang selanjutnya memicu pelepasan dopamin. Berkurangnya kadar obat antipsikotik dalam plasma menyebabkan pasien memerlukan dosis pengobatan yang lebih tinggi. Dosis yang lebih tinggi dapat berakibat pada efek samping yang lebih banyak dan sebagai akibatnya pasien juga memiliki angka ketergantungan tembakau yang lebih tinggi. [J Agromed Unila 2014;1(2):195-201]

Kata kunci: dopamin, merokok, skizofren

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan salah satu penyakit mental yang paling melemahkan, mempengaruhi kira-kira 1% populasi global. Penyakit ini ditandai dengan adanya gangguan pada kognisi, pikiran, dan isi pikir, serta mempengaruhi bahasa, persepsi, afek, dan perasaan diri.^{1,2}

Ketergantungan nikotin telah menjadi pusat perhatian pada populasi ini. Penggunaan tembakau tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien, tapi juga menyebabkan kematian akibat penyakit medis.² Sekitar 70-80% dari individu dengan skizofrenia, kelainan bipolar dan penyakit mental berat lain menggunakan tembakau sementara prevalensi merokok pada populasi umum hanya 20-30%. Individu dengan skizofrenia memiliki frekuensi merokok 1,5-2 kali lebih tinggi dibanding populasi umum, dan diantara semua diagnosis psikiatri frekuensi merokoknya 1,5 kali lebih tinggi.^{3,4}

• Skizofrenia

Skizofrenia adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan suatu gangguan psikiatrik

mayor yang ditandai dengan adanya perubahan pada persepsi, pikiran, afek, dan perilaku seseorang. Kesadaran yang jernih dan kemampuan intelektual biasanya tetap terpelihara, walaupun defisit kognitif tertentu dapat berkembang kemudian.⁵

Gejala skizofrenia secara garis besar dapat di bagi dalam dua kelompok, yaitu gejala positif dan gejala negatif. Gejala positif berupa delusi, halusinasi, kekacauan pikiran, gaduh gelisah dan perilaku aneh atau bermusuhan. Gejala negatif adalah alam perasaan (afek) tumpul atau mendatar, menarik diri atau isolasi diri dari pergaulan, miskin kontak emosional (pendiam, sulit diajak bicara), pasif, apatis atau acuh tak acuh, sulit berpikir abstrak dan kehilangan dorongan kehendak atau inisiatif.⁵

Menurut PPDGJ-III, pedoman diagnostik untuk skizofrenia (F 20.0) adalah harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang sangat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):⁶

1. *Thought echo* yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam

- kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda atau *Thought insertion or withdrawal* yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*) atau *Thought broadcasting* yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya.
2. *Delusion of control* yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar atau *Delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar atau *Delusion of passivity* yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar (tentang “dirinya” yaitu secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus) dan *Delusion perception* yaitu pengalaman inderawi yang tak wajar, yang bermakna sangat khas bagi diri, biasanya bersifat mistik atau mukjizat.
 3. Halusinasi auditorik:
 - a. Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien, atau
 - b. Mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri (di antara berbagai suara yang berbicara),
 - c. Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
 4. Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dari dunia lain).⁶

Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas:⁶

1. Halusinasi yang menetap dari panca-indra apa saja, apabila baik disertai oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun yang disertai oleh ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus menerus.
2. Arus pikiran yang terputus (*break*) atau yang mengalami sisipan (*interpolation*), yang

berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme.

3. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativism, mutisme, dan stupor.
4. Gejala-gejala “negative”, seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang, dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan social dan menurunnya kinerja social; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.

Adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih. Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dari beberapa aspek perilaku pribadi (*personal behaviour*), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (*self-absorbed attitude*), dan penarikan diri secara social.⁶

• Skizofrenia dan Dopamin

Dopamin merupakan perantara bagi biosintesis hormon adrenalin dan noradrenalin. Dopamin juga adalah satu hormon yang dihasilkan di hipotalamus. Fungsi utamanya sebagai hormon adalah menghambat pelepasan prolaktin dari kelenjar hipofisi.⁷

Dopamin memiliki banyak fungsi di otak, termasuk peran penting dalam perilaku dan kognisi, pola tidur, mood, perhatian, dan belajar. Dopamin terkait dengan memberikan perasaan senang dan sumber motivasi seseorang secara proaktif untuk melakukan kegiatan tertentu. Dopamin secara alami bertanggungjawab terhadap pengalaman berharga seperti makanan, seks, obat-obatan.⁷

Alur penting dopaminergik yang telah diketahui pada susunan saraf pusat khususnya otak antara lain:⁶

1. Jalur mesokortikal menghubungkan daerah ventral tegmental area ke pre-frontal korteks.
2. Jalur mesolimbik membawa dopamin dari daerah tegmental ventral ke nukleus akumbens melalui amigdala dan hipokampus.
3. Jalur nigrostriatal berjalan dari substansia nigra ke neostriatum. Soma dalam substantia

nigra proyek akson ke dalam nukleus kaudatus dan putamen. Jalur ini terlibat dalam *loop* motor ganglia basal.

4. Jalur tuberoinfundibular ialah dari hipotalamus ke kelenjar dopamin.

Dopamin merupakan neuroendokrin penghambat utama yang menghambat sekresi prolaktin dari kelenjar hipofisis anterior. Sel-sel lactotrope menghasilkan prolaktin, dalam ketiadaan dopamin, akan mensekresi prolaktin terus menerus. Dalam hal ini, dopamine berfungsi untuk menghambat sekresi prolaktin. Dengan demikian, dalam konteks mengatur sekresi prolaktin, dopamin kadang-kadang disebut faktor penghambat prolaktin (PIF), atau prolaktostatin.⁷

Salah satu patofisiologi dari skizofrenia adalah peningkatan dopamin pada hipotalamus. Hipotesis dopamin pada skizofrenia adalah yang paling berkembang dari berbagai hipotesis, merupakan dasar dari banyak terapi obat yang rasional. Beberapa bukti yang terkait menunjukkan bahwa aktifitas dopaminergik yang berlebihan dapat mempengaruhi penyakit tersebut.⁸

1. Kebanyakan obat-obat antipsikosis menyekat reseptor Dopamin 2 (D2) pasca sinaps di dalam sistem saraf pusat, terutama di sistem mesolimbik frontal.
2. Obat-obat yang meningkatkan aktifitas dopaminergik, seperti levodopa atau apomorfin, baik yang dapat mengakibatkan skizofrenia atau psikosis pada beberapa pasien.
3. Densitas reseptor dopamin telah terbukti, postmortem, meningkat di otak pasien skizofrenia yang belum pernah dirawat dengan obat-obat antipsikosis.
4. Positron emission tomography (PET) menunjukkan peningkatan densitas reseptor dopamin pada pasien skizofrenia yang dirawat atau yang tidak dirawat, saat dibandingkan dengan hasil pemeriksaan PET pada orang yang tidak menderita skizofrenia.
5. Perawatan yang berhasil pada pasien skizofrenia telah terbukti mengubah jumlah homovanilic acid (HVA), suatu metabolit dopamin, di cairan serebrospinal, plasma, dan urin.

Teori jalur dopamin yang berpengaruh dalam skizofrenia yaitu:⁸

1. Mesokortikal dopamin pathways.
Hipoaktivitas dari daerah ini menyebabkan simptom negatif dan gangguan kognitif.

- a. Simptom negatif dan kognitif disebabkan terjadi penurunan dopamine di jalur mesokortikal terutama pada daerah dorsolateral prefrontal korteks.
 - b. Defisit behavioral yang dinyatakan dalam suatu simptom negatif berupa penurunan aktivitas motorik. Aktivitas yang berlebihan dari system glutamat yang bersifat eksitotoksik pada system saraf (*burn out*) yang kemudian berlanjut menjadi suatu proses degenerasi di mesokortikal jalur dopamin. Ini akan memperberat simptom negatif dan meningkatkan defisit yang telah terjadi pada penderita skizofrenia.
 - c. Penurunan dopamine di mesokortikal dopamine *pathway* dapat terjadi secara primer maupun sekunder. Penurunan sekunder terjadi melalui inhibisi dopamine yang berlebihan pada jalur ini atau melalui blokkade antipsikotik terhadap reseptor D2.
 - d. Peningkatan dopamin pada mesokortikal dopamine pathway dapat memperbaiki simptom negatif atau mungkin juga simptom kognitif. Keadaan ini akan menjadi suatu dilema karena peningkatan dopamin di jalur mesolimbik akan meningkatkan simptom positif, sementara penurunan dopamine di jalur mesokortikal akan meningkatkan simptom negatif dan kognitif.
 - e. Hal tersebut dapat diatasi dengan pemberian obat antipsikotik atipikal (antipsikotik generasi kedua) pada penderita skizofrenia. Antipsikotik jalur kedua menyebabkan dopamine di jalur mesolimbik menurun tetapi dopamin yang berada di jalur mesokorteks meningkat.
2. Mesolimbik dopamin pathways.
Hiperaktivitas dari daerah ini menyebabkan simptom positif dari skizofrenia.
 - a. Jalur ini berperan penting pada emosional, perilaku khususnya halusinasi pendengaran, waham dan gangguan pikiran. Psikostimulan seperti amfetamin dan kokain dapat menyebabkan peningkatan dari dopamin melalui pelepasan dopamine pada jalur ini sehingga hal ini menyebabkan terjadinya simptom positif dan menimbulkan psikosis paranoid jika pemberian zat ini dilakukan secara berulang.

- b. Antipsikotik bekerja melalui blockade reseptor dopamine khususnya reseptor D2 sehingga simtom positif dapat menurun atau menghilang.
- c. Hipotesis hiperaktif mesolimbik dopamine pathways menyebabkan simtom positif psikotik meningkat. Keadaan ini dapat merupakan bagian dari skizofrenia, atau psikosis yang disebabkan oleh zat, mania, depresi atau demensia.
- d. Hiperaktivitas mesolimbik dopamin pathways mempunyai peranan dalam simtom agresivitas dan hostilitas pada penderita skizofrenia terutama bila terjadi penyimpangan control serotonergik dari dopamin.
- e. Nukleus akumbens adalah bagian dari sistem limbik yang mempunyai peranan untuk mempengaruhi perilaku, seperti pleasurable sensation (sensasi yang menyenangkan), powerful euphoria pada individu yang memiliki waham, halusinasi serta pengguna zat.
- f. Mesolimbik dopamin pathways selain dapat menyebabkan simtom positif, juga mempunyai peranan dalam pleasure, reward dan reinforcing behavior. Pada kasus penyalahgunaan zat dapat menimbulkan ketergantungan karena terjadi aksi di jalur ini.

Obat-obat antipsikosis menduduki reseptor D2 secara stereoselektif, pada sebagian lokasi, dan afinitas ikatannya sangat kuat, ini mempunyai korelasi dengan potensi klinis antipsikosis dan ekstrapiramidal. Partisipasi glutamate, Gamma-aminobutyric acid (GABA), dan reseptor asetikolin didalam patofisiologi skizofrenia juga telah dilaporkan. Obat-obat yang menjadi target didalam sistem glutamatergik dan kolinergik baru merupakan awal untuk dievaluasi didalam skizofrenia.⁹

• Merokok

Nikotin merupakan agonis dari reseptor nikotinic pada ganglion autonom dan neuromuscular junction. Efek hormonal dari nikotin berupa peningkatan sekresi vasopresin, hormon adreno kortikotropik dan gastrin dalam darah. Hal ini disebabkan karena nikotin berefek simpatomimetik.¹⁰ Nikotin menyebabkan sedasi system saraf pusat. Pada awalnya, dalam jumlah sedikit nikotin mengurangi anxietas. Nikotin

diabsorpsi dari asap tembakau di paru. Melalui pemakaian yang rutin, kadar nikotin terakumulasi di tubuh sehingga perokok akan terkena efek nikotin selama 24 jam setiap hari. Nikotin berefek pada suasana hati seperti halnya pada jantung, paru, lambung, neurotransmitter, dan system saraf simpatik. Efek jangka pendek merokok mengakibatkan berkeringat, mual mutah, iritasi tenggorok. Selanjutnya keadaan lebih serius bisa timbul yaitu peningkatan denyut jantung dan tekanan darah serta kanker paru.^{11,12}

Mekanisme nikotin dalam mempengaruhi neurotransmitter di susunan saraf pusat adalah melalui ikatan dengan reseptor kolinergik yang selanjutnya memicu pelepasan dopamin. Pelepasan Dopamin ini berpengaruh pada suasana hati dan nafsu makan.¹² Pada susunan saraf tepi nikotin berpengaruh pada pelepasan catecholamines, adrenaline dan noradrenaline.^{12,13,14}

Nikotin dalam rokok akan beraksi di otak 10 detik setelah menghisap rokok. Nikotin berikatan dengan reseptor nikotinic yang akan memfasilitasi pelepasan neurotransmitter noradrenergik di locus ceruleus, proses itu penting dalam fungsi kognitif, memori, kewaspadaan dan menurunkan nafsu makan.^{14,15}

• Hubungan Antara Skizofrenia dan Merokok

1. Tingkat Merokok pada Skizofrenia

Jumlah pasien dengan skizofrenia yang merokok sangat tinggi. Satu penelitian melaporkan prevalensi menjadi 88 %, hampir tiga kali lipat tingkat pada populasi umum dan lebih tinggi dari peningkatan merokok pada pasien dengan penyakit kejiwaan lainnya.¹⁰ Sejumlah studi cross-sectional yang baru dari berbagai negara telah melaporkan tingginya tingkatan merokok pada pasien dengan skizofrenia. penelitian 360 rumah sakit, di antaranya 237 terdiagnosa skizofrenia - gangguan afektif, menemukan bahwa prevalensi keseluruhan merokok adalah 85 %, dan 93% pada laki-laki muda dengan skizofrenia.¹⁴ Dalam penelitian Kelly dan McCreadie (1999) dikatakan bahwa usia rata-rata ketika pasien dengan skizofrenia mulai merokok yaitu remaja; 90% dari pasien yang merokok telah mulai merokok sebelum penyakit mereka dimulai. Pasien dengan skizofrenia yang merokok

merupakan perokok berat daripada orang-orang dengan gangguan kejiwaan lainnya. Pasien dengan skizofrenia yang merokok memiliki nikotin metabolit jauh lebih tinggi dibandingkan dengan perokok lainnya.¹⁸ Proporsi pasien dengan skizofrenia yang berhenti lebih rendah dibandingkan pada populasi umum.^{12,13}

2. Teori Antara Skizofrenia dan Merokok

Hal ini menjelaskan mengapa pasien dengan skizofrenia memiliki angka merokok yang lebih tinggi.^{15,16}

a. Model “*self-medication*” dari gejala negatif

Menyebutkan bahwa individu dengan skizofrenia menggunakan rokok sebagai cara untuk menghilangkan gejala depresif dan psikotik mereka. Nikotin dapat mengatasi gejala negatif seperti anhedonia dan penarikan sosial karena kemampuan nikotin untuk meningkatkan level dopamin pada nucleus accumbens dan korteks prefrontal, serta adanya peningkatan pada sistem reward efek umum dari nikotin yang memberikan perasaan relaks dan bahagia. Nikotin diketahui dapat meningkatkan proses kognitif yang berhubungan dengan fungsi prefrontal seperti atensi atau aktivitas berpikir. Nikotin berperan sebagai fasilitator dalam proses ini dan menyelaraskan aktivitas neuronal pada korteks prefrontal. Nikotin dapat meningkatkan proses plastis di hipokampus yang menguntungkan bagi defisit kognitif pada skizofrenia yang berhubungan dengan proses belajar dan memori.¹⁶⁻¹⁸

Penjelasan sosial untuk ketergantungan nikotin pada populasi ini yaitu pasien skizofrenia memiliki sangat banyak waktu dengan sangat sedikit kegiatan yang dapat dilakukan selain merokok. Karena pasien dengan gejala negatif mayor cenderung menghindari interaksi sosial, suatu alasan yang masuk akal untuk menjelaskan ketergantungan nikotin yaitu bahwa merokok dapat dengan mudah menjadi suatu pengisi waktu dan suatu alat untuk menghindari kebosanan untuk pasien.^{17,19,20}

Individu dengan skizofrenia memiliki angka ketergantungan nikotin yang tinggi karena mereka biasanya memiliki kesulitan yang besar dalam

penghentian merokok. Hal ini dikarenakan pasien menggunakan tembakau sebagai *self-medication* untuk menenangkan gejala negative mereka, sehingga berhenti merokok dapat menjadi suatu tantangan besar untuk banyak pasien.^{21,22}

Anhedonia atau ketidakmampuan untuk merasakan kesenangan yang merupakan salah satu dari fenomena klinis pada pasien skizofrenia, sering dikaitkan dengan merokok.¹⁹ Angka kejadian anhedonia yang tinggi dilaporkan terdapat pada populasi yang merokok dan dianggap merupakan suatu faktor resiko yang menyebabkan kekambuhan merokok diantara pasien psikiatri. Faktanya perokok dengan anhedonia dan memiliki afek positif yang rendah memiliki keinginan yang sangat tinggi untuk merokok dan memiliki angka penghentian merokok yang rendah.^{18,23}

Telah diduga bahwa individu dengan skizofrenia termotivasi untuk merokok karena merokok tidak hanya berperan sebagai mekanisme menghadapi penyakit tetapi juga menyediakan pembebasan sementara dari gejala psikiatri. Fase prodromal dari skizofrenia berlangsung satu atau dua tahun sebelum onset dari gejala psikotik. Merokok merupakan suatu tanda dari fase prodromal skizofrenia. Temuan ini dapat berhubungan dengan model *selfmedication* sebab temuan itu menyatakan bahwa individu dengan skizofrenia mengalami ketergantungan nikotin sebagai akibat dari gejala abnormal selama fase prodromal, yang menyebabkan pasien menggunakan ketergantungan tembakau sebagai suatu bentuk pembebasan dari gejala psikiatri.^{18,22}

b. Interaksi dari rokok tembakau dengan obat-obat anti psikotik.

Individu dengan skizofrenia termotivasi untuk merokok untuk mendapatkan pembebasan dari efek samping obat anti psikotik.^{17,24} Hal ini disebabkan oleh induksi enzim *polycyclic aromatic carbohydrates* yang diproduksi ketika tembakau dibakar. Enzim ini kemudian akan menginduksi *cytochrome P450 1A2 (CYP1A2)* dan *UDP glucuronosyltransferase (UGT)*, yang

berguna dalam metabolisme obat-obatan antipsikotik. Enzim ini dapat menurunkan level obat-obatan antipsikotik (baik tipikal maupun atipikal) dalam plasma sampai sepertiga dari dosisnya. Hal inilah yang menyebabkan efek samping obat berkurang, termasuk gejala ekstrapiramidal dan depresi farmakogenik. Enzim tersebut akan kembali normal dalam 2-4 minggu setelah seseorang berhenti merokok. Obat antipsikotik tipikal seperti haloperidol memiliki efek blok terhadap dopamin yang sangat kuat. Merokok dapat meredakan efek samping dari pengobatan melalui efektivitasnya dalam menstimulasi pelepasan dopamin.¹⁵ Berkurangnya level obat antipsikotik dalam plasma menyebabkan pasien memerlukan dosis pengobatan yang lebih tinggi untuk mendapatkan efek yang diinginkan. Dosis yang lebih tinggi dapat berakibat pada efek samping yang lebih banyak dan sebagai akibatnya pasien juga memiliki angka ketergantungan nikotin yang lebih tinggi.^{15,21}

Dalam penelitian yang dilakukan oleh ditemukan bahwa dibandingkan dengan perokok tanpa gangguan mental, perokok dengan skizofrenia dan depresi merasakan rokok lebih menguntungkan karena adanya nilai *reward* yang besar dibandingkan dengan *reward* alternative untuk aktivitas lain. Walaupun nilai *reward* dari merokok berarti bagi pasien skizofrenia, neurotransmisi dari dopamin mesolimbik dapat meningkatkan resiko psikosis pada individu yang sudah terekspos oleh resiko familial dan lingkungan lain dari skizofrenia. Jadi, merokok pada individu yang berada pada resiko tinggi untuk skizofrenia, dapat menjadi suatu tanda perkembangan skizofrenia.^{16,18}

Untuk mengevaluasi merokok pada remaja karena rata-rata dimulai pada umur 15 tahun. Pada sebagian besar kasus, merokok juga terjadi sebelum onset dari penyakit. Onset dari skizofrenia terjadi sekitar umur 18 tahun. Fakta bahwa inisiasi dari merokok terjadi hampir selalu 3 tahun sebelum onset dari penyakit mungkin dapat dijelaskan oleh pengaruh familial, penyalahgunaan zat dan juga neurotransmisi nikotik yang

berperan dalam patofisiologi skizofrenia.^{17,20}

3. Implikasi dari Ketergantungan Nikotin pada Skizofrenia

Ketergantungan nikotin pada pasien skizofrenia dapat memiliki banyak implikasi yang tidak diinginkan. Merokok tetap menjadi penyebab kematian terbesar.²⁰ Merokok tampaknya dapat menimbulkan risiko kesehatan baik umum dan khusus untuk pasien dengan skizofrenia. Prevalensi merokok meningkat merupakan faktor potensial yang penting dalam menjelaskan kematian tinggi pada skizofrenia.^{21,23}

Merokok juga mempengaruhi metabolisme dan kadar obat-obatan psikiatri dalam darah. Obat-obatan yang biasa digunakan oleh pasien yang levelnya di darah dipengaruhi oleh merokok adalah olanzapine, clozapine, haloperidol dan fluphenazine. Hal ini penting bagi psikiater untuk mempertimbangkan ketergantungan tembakau ketika memonitor dosis obat pasien.^{6,17} Walaupun penyesuaian dosis dapat menjadi salah satu pilihan, strategi alternatif yaitu dengan mengganti pengobatan. Contohnya risperidon dan aripiprazol yang dimetabolisme melalui CYP2D6 dan CYP3A, serta quetiapine dan ziprasidone yang dimetabolisme melalui CYP3A, sehingga kadarnya dalam plasma tidak dipengaruhi oleh rokok.²²

Yang terakhir, remaja yang memiliki resiko untuk berkembang menjadi skizofrenia dan yang mulai merokok pada usia muda lebih mungkin menjadi pecandu rokok di kemudian hari dan juga lebih mungkin mengalami implikasi yang tidak diinginkan dari ketergantungan nikotin seperti yang sudah disebutkan diatas, lebih awal dari mereka yang tidak merokok.^{24,25}

Simpulan

Pada skizofrenia, produksi neurotransmitter dopamin berlebihan. Bila kadar dopamin tidak seimbang, berlebihan atau berkurangan, penderita dapat mengalami gejala positif dan gejala negatif. Berkurangnya dopamin pada jalur mesokortikal dapat menyebabkan simptom negatif dan gangguan kognitif. Meningkatnya dopamin pada jalur mesolimbik dapat menimbulkan simptom positif dari skizofrenia.

Merokok dapat meredakan efek samping dari pengobatan melalui efektivitasnya

dalam menstimulasi pelepasan dopamin. Berkurangnya kadar obat antipsikotik dalam plasma menyebabkan pasien memerlukan dosis pengobatan yang lebih tinggi. Dosis yang lebih tinggi dapat berakibat pada efek samping yang lebih banyak dan sebagai akibatnya pasien juga memiliki angka ketergantungan nikotin yang lebih tinggi.

Daftar Pustaka

- Addington J, el-Guebaly N, Campbell W, Hodgins DC, Addington D. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:974-6.
- Benwell ME, Alfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increase the density of [3H]nicotine binding sites in human brain. *J Neurochemistry*. 1998; 50:1243-7.
- Allen ACG, Liverant GI, Gregor KL, Kamholz BW, Levitt JJ, Gulliver SB. The relationship between reward based learning and nicotine dependence in smokers with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2012; 196:9-14.
- Breese CR, Marks MJ, Logel JL, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, et al. Effect of smoking history on [3h]nicotine binding in human postmortem brain. *JPET*. 1997; 282:7-13.
- Sinaga BR. Skizofrenia & diagnosis banding. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
- Rusdi M. Buku saku diagnosa gangguan jiwa rujukan ringkas dari PPDGJ – III. Jakarta: Nuh Jaya; 2001.
- Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2002
- Svensson TH. Dysfunctional brain dopamine systems induced by psychotomimetic nmda receptor antagonists and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Res*. 2000; 31(2-3):320-9.
- Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996; 36:597-613.
- Glassman AH. Psychiatry and cigarettes. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55(8):692-3.
- Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1751-7.
- Hajos M, Engberg G. Role of primary sensory neurons in the central effects of nicotine. *Psychopharmacol*. 1988; 94:468-70
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SJ, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1999; 304:685-91.
- Bitner RS, Bunnelle WH, Decker MW, Drescher K, Kohlhaas KL, Markosyan S, et al. In vivo pharmacological characterization of a novel selective alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonist ABT-107: preclinical considerations in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Expp Ther*. 2010; 334(3):857-86
- Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996; 335:1792-8.
- Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Neurobehav Rev*. 2005; 29:1021-34.
- Mitchell SN, Smith KM, Joseph MH, Gray JA. Acute and chronic effects of nicotine on catecholamine synthesis and release in the rat central nervous system. Dalam: Lippiello PM, Collins AC, Gray JA, Robinson JH, editors. *The biology of nicotine: current research issues*. New York: Raven Press; 1997.
- Patel M. Tobacco dependence and schizophrenia. A Complex Correlation. *Journal of Young Investigators*. 2010; 19(20):1-7.
- Krishnadas R, Jauhar S, Telfer S, Shivashankar S, McCreadie RG. Nicotine dependence and illness severity in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2012; 201(4):306-12.
- Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingsson T, Lewis G. Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:2216-21.
- Piccioito MR, Zoli M, Rimondini R, Lena C, Marubio LM, Pich EM, et al. Acetylcholine receptors containing the beta2 sub unit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*. 1998; 391:173-7.
- McCreadie RG, Paterson JR, Blacklock C, Wiles D, Hall DJ, McDonald S, et al. Smoking habits and plasma lipid peroxide and vitamin E levels in never treated first-episode patients with schizophrenia. Preliminary report. *Br J Psychiatry*. 2000; 176:290-3.
- Robertson D, Tseng CJ, Appalsamy M. Smoking and mechanisms of cardiovascular control. *Am Heart J*. 1988; 115:258.
- Shochat M, Lucchesi M. Toxicity, carbon monoxide [internet]. USA: Medscape LLC; 2000 [disitasi 2014 Jul 14]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/819987-overview>.
- Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke?. *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23(2):112-9.