

Şizofreni ve Sigara

Oya BOZKURT*, Alp ÜÇOK**

ÖZET

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan sigara içiminin psikiyatrik hastalar arasında özellikle şizofrenler arasında daha yüksek olduğu dikkati çekmekte ve bir takım sorular aklı gelmektedir. 1. Şizofrenlerde sigara içme yaygınlığı nedir? 2. Neden şizofrenler daha çok sigara içiyor? 3. Sigara içen şizofrenlerde hastalığın kliniğinde değişiklikler geliyor mu? 4. Antipsikotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiğinde sigaranın etkileri nelerdir? 5. Tardif diskinezi ve ekstrapiramidal semptomların gelişiminde sigara içimi bir risk faktörü mü? Bu yazının amacı, sigara içiminin dolayısıyla nikotinin merkezi sinir sistemindeki etkilerinden yola çıkarak şizofreni ve nikotinic sistem arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesidir.

Anahtar Sözcükler: Sigara içimi, şizofreni, merkezi sinir sistemi, nikotin, dopamin.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;3:126-130

SUMMARY

Schizophrenia and Cigarette Smoking

The habit of smoking which confronts us as one of the important health problems in our days has been mostly seen in psychiatric patients especially those who are suffering schizophrenic disease. In this regard, it would be better to find the right answers to below questions. 1. What is the prevalence of smoking among schizophrenic patients? 2. Why do schizophrenic patients smoke more than the other? 3. Is there any differences observed in the normal course of the disease among schizophrenic patients who are smoking? 4. What is the effects of smoking in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antipsychotics? 5. Is smok-

ing one of the risk factors of the development of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms? The main goal of this article, is to review the relation between schizophrenia and nicotinic system by analysing the effects of smoking i.e. nicotine, on the central nervous system.

Key Words: Cigarette smoking, schizophrenia, central nervous system, nicotine, dopamine.

GİRİŞ

Tütün bitkisine ait bilinen ilk veriler Maya taş yontmalarında (M.S. 600) yer almıştır Cristof Colomb'un günlüğünde (1492) ise Yeni Dünya'da yerlilerinin içmekte olduğu tütünün Avrupa ile tanıştığı bildirilmektedir (Greden ve Pomerleau 1995).

Üretkenliği etkilemediği gibi sosyal olarak istenilmeyen bir durum da yaratmadığı için tütün kullanımının madde kötüye kullanımı olarak değerlendirilmesi ancak son yıllarda gündeme gelmiştir. 1988'de 2500'den fazla araştırmanın kümülatif sonuçları -nikotin bağımlılığı- kapsamında (The Surgeon General's Report on the Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction) toplandı. Sonuç olarak; nikotinin sigaradaki bağımlılığa yol açan madde olduğu ve sigara bağımlılığının eroin, kokain bağımlılığı gibi farmakolojik ve davranışsal etkileri olduğu kararına varıldı. Bağımlılık maddesi ise 1994'te FDA Komisyonu tarafından USA Kongresinde beyan edildi (Greden ve Pomerleau 1995).

ABD'de yetişkin nüfusun %50'sinin hiç sigara içmediği, %25'nin sigara içmekte olduğu (48 milyon),

* Dr., **Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İSTANBUL

Nikotin reseptörlerinin yoğunluğu frontal, singulat ve korteksin insular lobları, bazal gangliyon, talamusta daha fazla gibi görünmektedir. Sigara içenlerde yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında nikotininin doza bağlı olarak nükleus akkübens, amigdala, singulat ve frontal loblar gibi beyin bölgelerinde nöronal aktivite artışına yol açtığı gösterilmiştir. Bu yapıların aktivasyonu insanda nikotinin davranışsal uyanıklık ve davranış pekiştirilmesiyle uyumludur (Stein ve ark. 1998).

Ziedonis ve arkadaşları (1994) sigara içen şizofrenlerde negatif semptom skorlarında azalma ve pozitif semptom skorlarında artma olduğunu saptamışlardır. Goff ve arkadaşları (1992) ise sigara içenlerde Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinde toplam puanın yanı sıra pozitif ve negatif semptom puanlarının da daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Patkar ve arkadaşlarının yatarak tedavi gören 87 şizofren hastayla yaptıkları çalışmada ise negatif semptomları fazla olan şizofrenlerde sigara içiminin daha fazla olduğu saptanmış, pozitif semptomlarla sigara içimi arasında ise herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PANSS) kullanılmış ve hem total negatif semptom skorları hem de künt affekt, duygusal geri çekilme, soyut düşünce güçlüğü, stereotipik düşünce gibi semptomlarla sigara içme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Patkar ve ark. 1999). Sonuç olarak şizofren hastaların sigarayı, hastalığın bazı belirtilerini gidermek amacıyla içiyor olabilecekleri akla gelmektedir.

Şizofrenlerde yaygın sigara içme davranışı ile ilaç yan etkileri arasında da bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Tütünün içerdiği hidrokarbon ajanların karaciğer enzimlerini uyararak nöroleptiklerin metabolizmasını arttırdığı bilinmektedir (Jann ve ark. 1986). Bu etki tipik ve atipik nöroleptiklerin kan düzeylerinin düşmesine neden olur. Çeşitli çalışmalar sigara içen hastaların daha yüksek dozda antipsikotik ilaca ihtiyaç duyduklarına dikkati çekmektedir (Vinarrova ve ark. 1984, Glassman 1993). Swett ve arkadaşları (1977) sigara içen şizofrenlerde klorpromazine bağlı sedasyonun daha az olduğunu göstermiştir. Bütün bunlar sigaranın antipsikotik ilaçların yan etkilerini azalttığı görüşünü desteklemektedir.

Major depresyon ve sigara içme davranışı arasında ilişki olduğu da ileri sürülmektedir. Major depresyon öyküsü olan bireylerin daha çok sigara içtikleri ve sigarayı bırakmada daha başarısız oldukları bildiril-

miştir (Covey ve ark. 1998, Stage ve ark. 1996). Nikotin geri çekilme semptomlarının (depresif duygudurum, uykusuzluk, iritablite, anksiyete gibi) şizofreninin semptomlarını şiddetlendirebileceği ileri sürülmüştür (Ziedonis ve George 1997, APA 1994). Şizofren hastaların nikotin geri çekilme semptomlarına maruz kalmamak için negatif pekiştirici olarak sigara içme davranışına devam ettikleri düşünülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar sigaranın Parkinson hastalığı gelişimine karşı koruyucu etkilerini göstermiştir. Sigara içenlerde Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gelişimine ait riskin azalması, her iki hastalıkta da nikotin bağlanmasıyla afinite kaybı olması ve sigaranın nikotinic kolinerjik transmisyonu sağlayarak nöro-koruyucu etki yapmasıyla açıklanmaktadır (Court ve ark. 1998). Sigara içen şizofrenlerde nöroleptik kullanımına bağlı olarak gelişen parkinsonizmin daha az görüldüğü bildirilmiştir (Sandyk 1993, Decina ve ark. 1990). 74 şizofren hastayla yapılan bir çalışmada Kısa Psikiyatrik Değerlendirme ölçeği, Anormal İstemsiz Hareket Skalası, Ekstrapiramidal Semptomlar için Simpson-Angus Skalası uygulanmış, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde anlamlı olarak daha az parkinsonizm ve daha çok akatizi saptanmıştır (Goff ve ark. 1992).

Sigara içimi ile tardif diskinezi arasındaki ilişkiye ait veriler açık değildir. Yassa ve arkadaşları tardif diskinezinin sigara içen şizofrenler arasında içmeyenlerden daha yaygın olduğunu, Goff ve arkadaşları ise Anormal İstemsiz Hareket Skalası skorlarının sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha düşük olmaya eğilimli olduğunu belirtmişlerdir. Akut nikotin uygulamasının dopamin yapım ve yıkımını arttırdığı düşünülmektedir. Kronik nikotin uygulamasının ise dopamin turnoverini azalttığı ya da kronik uygulamadan sonra dopamin reseptör aşırı duyarlılığı meydana geldiği ve bu sebeple tardif diskinezi gelişme riskinin arttığı ileri sürülmüştür (Dalack ve ark. 1998, Yassa ve ark. 1987).

Biyokimyasal, moleküler ve genetik çalışmalar şizofrenide duyusal işlevlerde bozukluk olduğunu göstermektedir (Leonard ve ark. 1996). Şizofrenideki duyusal filtrelemedeki bozukluk, dikkat işlevinin çeşitli yönlerinin değerlendirildiği işitsel uyarılmış potansiyel kayıtlarıyla gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde ardışık iki uyarıdan ikincisine ait uyarılmış cevapta bir azalma gelişirken şizofrenlerde bu azalma olmamaktadır (Adler ve ark. 1993, Waldo ve ark. 1995,

- Diwan A, Castine M, Pomerleau CS ve ark. (1998) Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophr Res*, 33:113-118.
- Flach KA, Adler LE, Gerhardt GA ve ark. (1996) Sensory gating in a computer model of the CA3 neural network of the hippocampus. *Biol Psychiatry*, 40(12):1230-1245.
- Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M ve ark. (1996) Inhibitory gating of an evoked response to related auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer stimulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry*, 53:1114-1121.
- Freedman R, Adler LE, Bickford P ve ark. (1994) Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harv Rev Psychiatry*, 2(4): 179-192.
- Garcia-Munoz M, Patino P, Young SJ ve ark. (1996) Effects of nicotine on dopaminergic nigrostriatal axons requires stimulation of presynaptic glutamatergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 277:1685-1693.
- George SR, Cheng R, Nguyen T ve ark. (1993) Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun*, 196:107-114.
- George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM ve ark. (1995) Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*, 56(8):344-346.
- Giovino GA, Henningfield JE, Tomar SL ve ark. (1995) Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiol Rev*, 17:48-65.
- Glassman AH (1993) Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, 150:546-553.
- Goff DC, Henderson DC, Amico E (1992) Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*, 149:1189-1194.
- Goldman-Rakic PS, Selemon LD (1997) Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23(3):437-459.
- Greden JF, Pomerleau OF (1995) Caffeine related disorders and nicotine-related disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 6. Baskı, s.799-810.
- Greden JF, Tandon R (1991) Negative schizophrenic symptoms: Pathophysiology and clinical Implications. Washington DC, American Psychiatric Press.
- Imperato A, Mulas A, DiChiara G (1986) Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 132:337-338.
- Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L ve ark. (1986) Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology*, 90(4):468-470.
- Leonard S, Adams C, Breese CR ve ark. (1996) Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 22(3):431-445.
- Levin ED, Torry D (1996) Acute and chronic nicotine effects on working memory in aged rats. *Psychopharmacology*, 123:88-97.
- Levin ED, Kim P, Meray R (1996) Chronic nicotine working and reference memory effects in the 16-arm radial maze: interactions with D1 agonist and antagonist drugs. *Psychopharmacology*, 127:25-30.
- Lohr JB, Flynn K (1992) Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*, 8(2):93-102.
- Masterson E, O'Shea B (1984) Smoking and malignancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 145:429-432.
- Noble EP, Blum K, Khalsa ME ve ark. (1993) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 33(3):271-285.
- Noble EP, St. Jeor ST, Ritchie T ve ark. (1994) D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses*, 42(4):257-260.
- Patkar AA, Certa KM, Lundy A ve ark. (1999) Cigarette smoking and negative symptoms in schizophrenia. Program and Abstracts On New Research, In Summary Form, 152 nd annual meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC, s.15-20.
- Pomerleau OF (1992) Nicotine and the central nervous system: Biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med*, 93:1A 2S-7S.
- Sandyk R (1993) Cigarette smoking: Effects on cognitive functions and drug induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci*, 70(3-4):193-197.
- Rose JE, Corrigan WA (1997) Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences. *Psychopharmacology (Berl)*, 130(1):28-40.
- Stage KB, Glassman AH, Covey LS (1996) Depression after smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry*, 57(10): 467-469.
- Stein EA, Pankiewicz, Harsch HH ve ark. (1998) Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am J Psychiatry*, 155:1009-1015.
- Swett C Jr, Cole JO, Hartz SC ve ark. (1977) Hypotension due to chlorpromazine. Relation to cigarette smoking, blood pressure, and dosage. *Arch Gen Psychiatry*, 34(6):661-663.
- Thaker GK, Ellsberry R, Moran M ve ark. (1991) Tobacco smoking increases square-wave during pursuit eye movements. *Biol Psychiatry*, 29(1):82-88.
- Üzüm G, Diler AS (1999) Nikotinik Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Bazı Etkileri. İstanbul Tıp Fakültesi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 62(1):105-110.
- Vinarrova E, Vinar O, Kalvach Z (1984) Smokers need higher doses of neuroleptic drugs. *Biol Psychiatry*, 19:1265-1268.
- Waldo W, Myles-Worsley M, Madison A ve ark. (1993) Sensory gating deficits in parents of schizophrenic. *Am J Psychiatry*, 150:1856-1861.
- Yassa R, Lal S, Korpassy A ve ark. (1987) Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*, 22(1):67-72.
- Ziedonis DM, George TP (1997) Schizophrenia and nicotine use: Report of a pilot Smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull*, 23(2):247-254.
- Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM ve ark. (1994) Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Comm Psychiatry*, 45:204-206.