

Hubungan Derajat Ketergantungan Nikotin dengan Gejala Negatif pada Pasien Skizofrenia di Poli Psikiatri RS PTPN XI Djatiroto Lumajang

The Correlation between Nicotine Dependence Level and Negative Symptom in Schizophrenic Patients at Psychiatric Department of PTPN XI Djatiroto Lumajang Hospital

Nafiys Hilmy¹, Alif Mardijana², Dwita Aryadina Rachmawati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

²Laboratorium Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

³Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jalan Kalimantan No. 37, Jember, Indonesia, 68121

e-mail korespondensi: reeventeergov@gmail.com

ABSTRAK

Kebiasaan merokok merupakan salah satu masalah pasien skizofrenia. Angka merokok pada pasien skizofrenia dilaporkan 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Nikotin dapat menginduksi pelepasan dopamin sehingga dapat meningkatkan gejala positif dan memperbaiki gejala negatif serta defisit kognitif. Efek ini dicari oleh pasien skizofrenia dengan rokok untuk mengurangi efek samping antipsikotik. Nikotin juga mampu menurunkan efisiensi antipsikotik sehingga pada terapi berikutnya dibutuhkan dosis yang lebih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat ketergantungan nikotin dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia di Poli psikiatri RS PTPN XI Djatiroto Lumajang. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional* yang dilakukan pada 30 pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Derajat ketergantungan nikotin dan gejala negatif didapatkan dengan wawancara terpimpin berdasarkan kuesioner *Fagerström Nicotine Dependence* (FTND) dan skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) subskala negatif. Hasil uji korelasi *Spearman* antara kedua variabel yaitu $p=0,019$ dan $r=0,426$. Hal tersebut menunjukkan terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi sedang antara derajat ketergantungan nikotin dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia di Poli psikiatri RS PTPN XI Djatiroto Lumajang.

Kata kunci : Skizofrenia, Gejala Negatif, Ketergantungan Nikotin

ABSTRACT

Smoking behavior is one problem in schizophrenic patients. The prevalence of smoking in schizophrenic patients is reported 2-4 times greater than the normal population. Nicotine can induce the dopamine release so it increase positive symptom and improve negative symptom also cognitive deficits. These effects are an attempt by schizophrenic patients to reduce the side effects of antipsychotic drugs. This causes the need of increased antipsychotic doses. This study aims to determine the correlation between nicotine dependence level and negative symptom in Schizophrenic Patients at Psychiatric Department, PTPN XI Djatiroto Hospital Lumajang. This is an analytical observational study with cross sectional study design which uses 30 patients with schizophrenia at Psychiatric Department, PTPN XI Djatiroto Hospital Lumajang who met inclusion and exclusion criteria. Nicotine dependence level and negative symptom were obtained with guided interview based on Fagerström Nicotine Dependence (FTND) questionnaire and score of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) negative subscale. Spearman correlation test result between these variables is $p=0,019$ and $r=0,426$ which means there is significant correlation with moderate strength between nicotine dependence level and negative symptom in Schizophrenic patients at Psychiatric Department, PTPN XI Djatiroto Hospital Lumajang.

Keywords: Schizophrenia, Negative Symptom, Nicotine Dependence

Pendahuluan

Skizofrenia adalah suatu penyakit yang mempengaruhi otak dan menyebabkan timbulnya pikiran, persepsi, emosi, gerakan, dan perilaku yang aneh dan terganggu (Videback, 2008). Angka prevalensi skizofrenia berkisar antara 0,3%-0,7% dari penduduk dunia (*American Psychiatric Association*, 2013). Sedangkan di Indonesia, diperkirakan prevalensi gangguan jiwa berat pada penduduk Indonesia adalah 1,7 orang permil (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Gejala utama skizofrenia dikelompokkan menjadi tiga kategori: gejala positif, negatif, dan disorganisasi (Davison *et al.*, 2004). Skizofrenia yang didominasi dengan gejala negatif memiliki prognosis dan keluaran yang lebih buruk daripada gejala positif (Arndt *et al.*, 1991). Gejala negatif cenderung melampaui episode akut dan memiliki efek yang parah terhadap kehidupan pasien dan sangat penting secara prognostik karena banyaknya gejala negatif merupakan prediktor kuat terhadap kualitas hidup yang rendah (Davison *et al.*, 2004).

Angka merokok pada pasien skizofrenia dua sampai empat kali lipat lebih besar dibandingkan dengan populasi umum (Kaplan *et al.*, 2010). Kebiasaan merokok ini dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat-obat antipsikotik karena aktivasi neuron dopamin yang dipengaruhi oleh nikotin (Kumari dan Postma, 2005). Efek induksi nikotin dapat menimbulkan penurunan gejala negatif dan perbaikan kemampuan kognitif pada pasien skizofrenia sehingga pasien sengaja merokok untuk mengurangi efek samping dari obat antipsikotik sehingga pada terapi berikutnya dibutuhkan dosis antipsikotik yang lebih tinggi (Krishnadas *et al.*, 2012).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara derajat ketergantungan nikotin dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia di Poli Psikiatri RS PTPN XI Djatiroto Lumajang.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan metode cross sectional. Penelitian dilaksanakan di Poli Psikiatri RS PTPN XI Djatiroto Lumajang pada November-Desember 2017. Penelitian ini telah mendapatkan perijinan *ethical clearance* dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sampel penelitian adalah 30 pasien pasien didiagnosis skizofrenia berdasarkan PPDGJ III dengan pengambilan sampel menggunakan

metode *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi yaitu memiliki tilikan derajat 5 dan 6, memiliki kebiasaan/riwayat merokok berdasarkan anamnesis oleh dokter spesialis kedokteran jiwa, dan keluarga pasien mengizinkan pasien untuk menjadi subyek penelitian; dan kriteria eksklusi yaitu penderita yang mengalami penurunan kesadaran, sedang dalam fase akut/eksaserbasi akut, sedang dirawat inap, memiliki tilikan derajat satu 1-4, dan keluarga pasien yang mengundurkan diri selama penelitian berlangsung.

Tabel 1. Distribusi karakteristik umum sampel

Karakteristik Sampel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	30	100,0%
Perempuan	0	0%
Lama didiagnosis skizofrenia		
< 3 bulan	0	0%
3-8 bulan	0	0%
9 bulan-5 tahun	22	73,3%
5-10 tahun	5	16,7%
>10 tahun	3	10,0%
Usia		
6-12 tahun	0	0%
12-18 tahun	1	3,3%
18-24 tahun	9	30,0%
24-34 tahun	7	23,3%
34-60 tahun	13	43,3%
Jenis diagnosis skizofrenia		
Paranoid	17	56,7%
Hebefrenik	6	20,0%
Katatonik	1	3,3%
<i>Undifferentiated</i>	5	16,7%
<i>Other schizophrenia</i>	1	3
Pendidikan		
Tidak tamat SD	0	0%
Tamat SD	3	10,0%
Tamat SMP	6	20,0%
Tamat SMA	13	43,3%
Tamat sarjana/diploma	8	26,7%
Pekerjaan		
Tidak bekerja	9	6,7%
Bekerja	21	93,3%
Penghasilan		
Tidak bekerja	21	70,0%
<Rp 1.500.000/bulan	8	26,7%
>Rp.1.500.000/bulan	1	3,3%
Kebiasaan konsumsi kopi		
Ya	18	60,0%
Tidak	12	40,0%

Data diperoleh dari wawancara terpimpin berdasarkan kuesioner *Fagerström Nicotine Dependence* (FTND) dan skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) subskala negatif. Sedangkan data sekunder yaitu karakteristik sampel

(usia dan jenis diagnosis skizofrenia) diperoleh dari rekam medis pasien.

Analisis data untuk mengetahui korelasi antara kedua variabel menggunakan uji korelasi Spearman dengan tingkat pemaknaan $p < 0,05$. Software yang digunakan adalah program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0*.

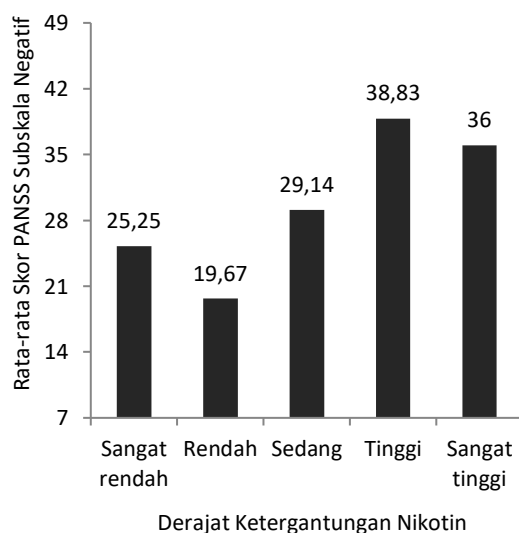
Hasil Penelitian

Didapatkan 30 sampel pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Karakteristik umum sampel dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2. Hasil data uji korelasi *Spearman*

Derajat Ketergantungan Nikotin	
	r 0,426
Gejala Negatif	p 0,019
	n 30

Berdasarkan derajat ketergantungan nikotin didapatkan nilai rata-rata skor PANSS subskala negatif seperti pada Gambar 1. Hasil uji korelasi *Spearman* antara derajat ketergantungan nikotin dan gejala negatif dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Distribusi Skor PANSS Subskala Negatif Berdasarkan Derajat Ketergantungan Nikotin

Pembahasan

Pada penderita skizofrenia terjadi hipofungsi GABA serta disinhibisi antara GABA dan *N-methyl-D-aspartate (NMDA)*. Nikotin dapat memperkuat pelepasan GABA sehingga dapat mengurangi gejala negatif dan kognitif (Lisman *et al.*, 2008). Nikotin juga dapat menginduksi pelepasan dopamin pada sistem ventral tegmental. karena adanya reseptor nikotin pada badan sel dopaminergik di area tersebut. Pelepasan dopamin yang diinduksi oleh nikotin pada sistem mesokortikal tersebut dapat memperbaiki kemampuan kognitif dan mengurangi gejala negatif sekaligus menimbulkan gejala positif psikotik (George, 2007; Howes dan Kapur, 2009).

Pasien skizofrenia dengan ketergantungan nikotin ringan-sedang memiliki gejala negatif yang lebih parah sedangkan pasien skizofrenia dengan derajat ketergantungan nikotin berat memiliki gejala positif yang lebih parah sekaligus cenderung memiliki dosis antipsikotik yang lebih besar. Pasien skizofrenia yang memiliki derajat ketergantungan nikotin berat dianggap telah berhasil mengatasi gejala negatifnya dengan meningkatkan ketergantungan nikotinnya (Krishnadas *et al.*, 2012).

Namun pada penelitian ini didapatkan hasil yang berbeda. Hasil analisis data uji korelasi *Spearman* antara derajat ketergantungan nikotin dengan gejala negatif diperoleh *p-value* 0,017. Hasil yang diperoleh menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi $r=0,419$ (sedang).

Pasien skizofrenia yang merokok mengalami mekanisme pengaturan ketersediaan dopamin sentral pada proses farmakodinamik dan farmakokinetik obat antipsikotik (misalnya induksi enzim sistem enzim hepar, yang menurunkan keefektifan antipsikotik) yang dalam mengurangi efek samping dari blokade dopamin oleh obat antipsikotik tipikal. Sehingga pasien skizofrenia akan mencoba merokok untuk 'mengobati' gejala negatif dan defisit kognitif yang dialaminya (Matthews *et al.*, 2011, Kumari dan Postma, 2005). Efek induktif rokok dalam mempercepat metabolisme obat antipsikotik karena adanya hidrokarbon polisiklik dalam asap rokok yang merangsang sistem mikrosomik hati dan mendorong enzim hati (Kumari dan Postma, 2005).

Kedua efek induktif ini secara tidak sengaja dikoreksi oleh psikiater sehingga pasien skizofrenia yang memiliki kebiasaan merokok cenderung diterapi dengan dosis antipsikotik harian yang lebih tinggi untuk mencapai kadar terapeutik relatif dalam darah dibandingkan pasien skizofrenia non-merokok. Pemberian dosis yang lebih tinggi dapat

mengakibatkan efek samping yang lebih banyak, dan sebagai akibatnya pasien akan memiliki angka ketergantungan merokok yang lebih tinggi dari sebelumnya (Aguilar *et al*, 2005).

Obat-obatan seperti olanzapine, clozapine, haloperidol dan fluphenazine levelnya di dalam darah dapat dipengaruhi oleh rokok (Zammit *et al*, 2003; Kumari dan Postma, 2005). Sementara risperidon dan aripiprazol (yang dimetabolisme melalui CYP2D6 dan CYP3A), serta quetiapine dan ziprasidone (yang dimetabolisme melalui CYP3A), kadarnya dalam plasma tidak dipengaruhi oleh rokok (Winterer, 2010).

Selain sebagai usaha untuk mengurangi dosis antipsikotik, merokok juga dapat meningkatkan kadar dopamin dalam jaras mesolimbik yang akan menimbulkan efek menyenangkan sehingga mengakibatkan adiksi. Selain itu perokok akan meningkatkan frekuensi atau jumlah rokok yang dihisapnya karena adanya efek toleransi dari rokok. Efek ini mengakibatkan desensitisasi reseptor nAChRs sehingga selanjutnya dibutuhkan kadar nikotin yang lebih tinggi untuk mendapatkan efek yang sama dengan sebelumnya (Dani dan Biasi, 2001). Menurut Hardman dan Limbird (2012), pada perokok yang mengalami ketergantungan, keinginan merokok juga berhubungan dengan kadar nikotin yang rendah dalam darah sehingga timbul efek seakan-akan merokok merupakan suatu cara untuk mencapai kadar tertentu untuk menghindari gejala putus-nikotin (*withdrawal*).

Namun menurut Vezina (dalam Patkar *et al.*, 2002), paparan kronis nikotin menyebabkan desensitisasi reseptor nAChRs pada korteks prefrontal, namun tidak pada nukleus akumbens. Efek ini akan mengakibatkan penurunan aktivitas dopaminergik pada area ini akibat desensitisasi reseptor nikotin sehingga perbaikan gejala negatif dan defisit kognitif tidak terjadi pada paparan nikotin kronis. Penurunan aktivitas dopaminergik pada area tersebut merupakan patofisiologi gejala negatif.

Berdasarkan Gambar 1, rata-rata skor PANSS subskala negatif berdasarkan derajat ketergantungan nikotin membentuk grafik yang meningkat seiring dengan meningkatnya derajat ketergantungan, namun tidak pada derajat ketergantungan sedang dan sangat tinggi. Selain jumlah sampel yang kecil pada kedua kelompok tersebut, beberapa karakteristik sampel dapat mempengaruhi ketidakcocokan skor PANSS subskala negatif tersebut dengan hasil uji korelasi.

Pada kelompok sampel skizofrenia dengan derajat ketergantungan nikotin rendah terdapat 1 (33,3%) sampel dengan lama didiagnosis skizofrenia 10

bulan. Perjalanan penyakit yang masih baru mengakibatkan efek samping dari obat antipsikotik yang masih minimal. Sedangkan menurut Barr (2008) keinginan untuk merokok pada pasien skizofrenia sangat dipengaruhi oleh dosis antipsikotik yang merupakan motivasi mengurangi efek sampingnya. Ditinjau dari jenis skizofrenianya, pada kelompok ini juga hanya terdapat 1 (33,3%) sampel dengan diagnosis skizofrenia paranoid. Menurut Combs dan Advokat, (2000) terdapat peningkatan konsumsi rokok pada skizofrenia paranoid karena efeknya dalam mengurangi gejala paranoia dan kewaspadaan yang berlebihan (*hypervigilance*).

Ditinjau dari karakteristik pekerjaan, pada kelompok ini didapatkan bahwa 66,7% sampelnya bekerja dan sisanya (33,3%) merupakan pasien dengan usia sekolah yang masih aktif sekolah. Menurut Smith (1996) ketergantungan merokok pada pasien skizofrenia berhubungan dengan waktu mereka yang sangat banyak dengan sangat sedikit kegiatan. Sedangkan pada kelompok ini seluruh sampelnya dinilai masih memiliki banyak aktivitas.

Pada kelompok ini juga didapatkan bahwa seluruh sampelnya tidak memiliki kebiasaan minum kopi. Penggunaan kafein pada pasien skizofrenia sering menjadi faktor yang dilupakan namun dapat menginduksi kekambuhan dan gejala psikosis (Paton dan Beer, 2001). Selain itu pada kelompok ini didapatkan 1 sampel (33,3%) dengan usia 16 tahun. Menurut Hollis (2000) *adolescent schizoprenia (juvenile onset schizoprenia)* memiliki gejala negatif yang dominan serta muncul lebih awal dan mendahului gejala positif seperti halusinasi dan delusi. Hal ini akan mempengaruhi tatalaksana saat awal didiagnosis skizofrenia yang tentunya akan dipilih obat yang lebih poten terhadap gejala negatif. Terdapat hubungan antara penggunaan kafein dan skizofrenia yang disebabkan oleh kebiasaan merokok pada pasien skizofrenia (Arrojo-Romero *et al.*, 2015).

Pada kelompok dengan derajat ketergantungan sangat tinggi juga didapatkan 1 (50%) sampel yang memiliki lama didiagnosis selama 16 tahun. Durasi ini merupakan nilai maksimal lama didiagnosis skizofrenia pada penelitian ini. Menurut Seksi Skizofrenia Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (2015), *recovery* pada pasien skizofrenia sangat bergantung pada kemauan pasien dan adanya dukungan yang kuat (keluarga), diluar tatalaksana yang holistik. Terdapat kemungkinan bahwa lamanya perjalanan penyakit pada pasien tersebut untuk mencapai

recovery adalah karena kurangnya kemauan atau kurangnya dukungan dari lingkungan.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan yaitu: terdapat hubungan yang signifikan antara derajat ketergantungan nikotin dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia di Poli Psikiatri RS PTPN XI Djatiroto Lumajang dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi sedang.

Daftar Pustaka

- Aguilar, M. C., M. Gurpegui, F. J. Diaz, dan J. D. Leon. 2005. Nicotine Dependence and Symptoms in Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 186: 215-221.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition "DSM-V"*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Washinton DC.
- Arndt, S., R. J. Alliger, dan N. C. Andreasen. 1991. The Distinction of Positive and Negative Symptoms, The Failure of a Two-Dimensional Model. *British Journal of Psychiatry*. 158:317-322
- Arrojo-Romero, M., C. A. Barbazán, J. D. López-Moriñigo, R. Ramos-Ríos, M. Gurpegui, J. M. Martínez-Ortega, D. Jurado, F. J. Diaz, dan J. D. Leon. 2015. Caffeine Consumption in a Long-term Psychiatric Hospital: Tobacco Smoking May Explain in Large Part the Apparent Association Between Schizophrenia and Caffeine Use. *Schizophrenia Research*. 164(1-3): 234-241.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Combs, D. R. dan C. Advokat. 2000. Antipsychotic Medication and Smoking Prevalence in Acutely Hospitalized Patients with Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 46: 129-137.
- Dani, J. A., dan Biasi, M. D. 2001. Cellular Mechanism of Nicotine Addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 70: 439-446.
- Davison, G. C., J. M. Neale, dan A. M. Kring. 2004. *Abnormal Psychology*. Ninth Edition. US: John Wiley, & Sons, Inc. Terjemahan oleh N. Fajar. 2006. *Psikologi Abnormal*. Edisi ke-9. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada.
- George, T. P. 2007. Neurobiological Links Between Nicotine Addiction and Schizophrenia. *Journal of Dual Diagnosis*. 3(3/4): 27-42.
- Hardman, J. G. dan L. E. Limbird. 2001. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Tenth Edition. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. Terjemahan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. 2003. *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Volume 1. Jakarta: EGC.
- Hollis, C. 2000. Adolescent Schizophrenia. *Advances in Psyciatric Treatment*. 6:83-92.
- Howes, O. D., dan S. Kapur. 2009. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III – The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*. 35(3): 594-562.
- Kaplan, H. I., B. J. Sadock, dan J. A. Grebb. 2010. *Synopsis of Psychiatry*. Terjemahan oleh W. Kusuma. 2010. *Sinopsis Psikiatri*. Jilid 1. Jakarta : Bina Rupa Aksara.
- Krishnadas, R., S. Jauhar, S. Telfer, S. Shivashankar, dan R. G. McCreadie. 2012 Nicotine dependence and illness severity in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 201 (4), 306-312
- Kumari, V. dan P. Postma. 2005. Nicotine Use in Schizophrenia : The Self Medication Hypotheses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 29: 1021-1034.
- Lisman, J. E., J. T. Coyle, R. W. Green, D.C. Javitt, F. M. Benes, S. Heckers, dan A. A. Grace. 2008. Circuit-Based Framwork for Understanding Neurotransmitter and Risk Gene Interactions in Schizophrenia. *Trends in Neurosciences*. 31(5): 234-242.
- Matthews, A. M., V. B. Wilson, dan S. H. Mitchell. 2011. The Role of Antipsychotics in Smoking and Smoking Cessation. *CNS Drugs*. 25(4): 299-315.
- Patkar, A. A., R. Gopalakrishnan, A. Lundy, F. T. Leone, K. M. Certa, dan S. P. Weinstein. 2002. Relationship Between Tobacco Smoking and Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 190: 604-610.

- Paton, C., dan D. Beer. 2001. Caffeine: the Forgotten Variable. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 5: 231-236
- Seksi Skizofrenia Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia. 2015. *From Curing to Caring : Archieving Patient's Recovery Rekomendasi Tata Laksana Layanan Skizofrenia*. Centra Communications.
- Smith, G. L. 1996. Schizophrenia, Smoking, and Boredom. *American Journal of Psychiatry*. 153(4): 583.
- Videback, S. L. 2001. *Psychiatric Mental Health Nursing*. USA: Lippincott Williams & Wilkins. Terjemahan oleh R. Komalasari dan A. Hany. 2008. *Buku Ajar Keperawatan Jiwa*. Cetakan I. Jakarta : EGC.
- Winterer, G. 2010. Why Do Patients with Schizophrenia Smoke? *Current Opinion in Psychiatry*. 23: 112-119.
- Zammit, S., P. Allebeck, C. Dalman, I. Lundberg, T. Hemmingsson dan G. Lewis. 2003. Investigating the Association Between Cigarette Smoking and Schizophrenia in a Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*. 160: 2216-2221.