

Ovisnost o nikotinu i klinička ekspresija shizofrenije u hrvatskoj populaciji

Nicotine dependence and clinical expression of schizophrenia in a Croatian population

Sergej Nadalin^{1*}, Jelena Rebić², Nermina Piragić³, Anamarija Banovac³, Vesna Šendula Jengić⁴, Ira Zaharija⁴, Alena Buretić-Tomljanović¹

Sažetak. Cilj: Studije koje su istražile povezanost između kliničkih značajki shizofrenije i ovisnosti o nikotinu rezultirale su proturječnim rezultatima, a velik je broj istraživanja uključio samo muške pacijente u analizu. S obzirom na to da slične studije nisu provedene u našoj populaciji, ispitali smo pridonosi li i u kojoj mjeri ovisnost o nikotinu u pacijenata sa shizofrenijom u hrvatskoj populaciji dobi nastupa bolesti i težini kliničkih simptoma ocjenске ljestvice PANSS-a (engl. *Positive and Negative Symptom Scale*). **Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 265 pacijenata (muškarci/žene: 140/125). Dob prve hospitalizacije u sklopu koje je postavljena dijagnoza shizofrenije uzeta je kao približna dob početka bolesti, a evaluacija PANSS psihopatologije provedena je u akutnoj fazi bolesti tijekom posljednje hospitalizacije. Pacijenti su podijeljeni u skupinu pušača, koji puše najmanje jednu cigaretu dnevno u periodu duljem od godine dana, i skupinu nepušača, koji nikada tijekom života nisu pušili. **Rezultati:** Ovisnost o nikotinu, pronađena u otprilike dvije trećine pacijenata (muškarci: 70,7 %, žene: 62,4 %) dvostruko je češće zastupljena u odnosu na opću hrvatsku populaciju. Vrijednosti simptoma PANSS psihopatologije nisu se znatnije razlikovale između pušača i nepušača, niti kod pacijenata, niti kod pacijentica ($P > 0,05$), dok je dob prve hospitalizacije pokazala značajnu povezanost s ovisnosti o nikotinu isključivo u pacijenata. Uočeno je da muškarci koji puše obolijevaju značajno ranije u odnosu na muškarce nepušače ($25,3 \pm 6,8$ vs. $28,8 \pm 9,3$; $F = 5,15$, $P = 0,025$). Pušenje pridonosi dobi prve hospitalizacije u muških pacijenata s približno 4 % ($\beta = -0,21$; promjena multiplikog $R^2 = 0,04$; $P = 0,024$). **Zaključak:** Ovisnost o nikotinu pridonosi u manjoj mjeri ranijoj pojavi bolesti u muškaraca, ali nije povezana s težinom simptoma ocjenске ljestvice PANSS-a niti u pacijenata niti u pacijentica.

Ključne riječi: dob nastupa bolesti; ovisnost o nikotinu; pušenje; shizofrenija

Abstract. Aim: Studies investigating the association between clinical features of schizophrenia and nicotine dependence have yielded contradictory results, and the majority of them included only male patients in the analysis. Since similar studies have not been performed in our population, we investigated whether, and to what extent, the nicotine dependence might contribute to age of onset and data of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) psychopathology, among schizophrenia patients in the Croatian population.

Patients and methods: The study comprised 265 patients (males/females: 140/125). Age at first hospital admission, at which the diagnosis of schizophrenia was used, was determined as the age of onset, while evaluation of PANSS psychopathology was performed during an acute illness state at the time of last hospital admission. Smokers were defined as persons who smoked more than one cigarette daily for more than one year, and nonsmokers were defined as persons who never smoked in their life. **Results:** Nicotine dependence, revealed among approximately two-third of patients (males: 70.7%, females: 62.4%), is twice as frequent as in the general Croatian population. PANSS psychopathology scores did not differ significantly between smokers and nonsmokers, neither among males, nor among females ($P > 0.05$), while nicotine dependence was significantly associated with the age at first hospital admission only among male patients. It has been detected that male smokers had a

¹Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Klinika za psihijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

³Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

⁴Psihijatrijska bolnica Rab, Rab

*Dopisni autor:

Dr. sc. Sergej Nadalin, dr. med.
Zavod za biologiju i medicinsku genetiku
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: sergej.nadalin@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

significantly earlier onset when compared to male nonsmokers (25.3 ± 6.8 vs. 28.8 ± 9.3 , $F = 5.15$, $P = 0.025$). The nicotine dependence contributed to the age at first hospitalization among male patients by approximately 4% ($\beta = -0.21$; multiple R^2 change = 0.04; $P = 0.024$). **Conclusion:** Nicotine dependence may contribute, to a smaller extent, to an earlier onset among males, while it is not associated with severity of PANSS psychopathology neither among male, nor among female patients.

Key words: age of onset; nicotine dependence; schizophrenia; smoking

Značajno veću učestalost ovisnosti o nikotinu u shizofreniji moguće je pripisati pozitivnom učinku nikotina na dopaminergičku neurotransmisiju. Čini se da kompenzatorni porast koncentracije dopamina u prefrontalnoj moždanoj kori pacijenta, zbog pojačane konzumacije duhanskog dima, osim osjećaja ugone dovodi do smanjenja težine negativnih simptoma te ublažavanja ekstrapiramidnih simptoma i kognitivnih deficita.

UVOD

Istraživanja pokazuju da čak 60 – 90 % pacijenata sa shizofrenijom puši, što predstavlja trostruko veću učestalost u odnosu na opću populaciju, kao i dvostruko veću učestalost u odnosu na ostale psihijatrijske bolesti¹⁻³. Nadalje, uočeno je da otprilike 30 % pušača koji boluju od shizofrenije spada u skupinu teških pušača (puši više od 20 cigareta na dan), što je čak tri puta češće negoli u općoj populaciji^{1,4,5}.

Nikotin se smatra glavnom komponentom duhanskog dima koja dovodi do razvoja ovisnosti⁶. Etiologija povećane učestalosti ovisnosti o nikotinu u shizofreniji još uvijek nije u potpunosti razjašnjena; genetičke studije impliciraju mogućnost da shizofrenija i ovisnost o nikotinu predstavljaju različite fenotipske manifestacije koje su nastale kao posljedica plejotropnog učinka istih genskih lokusa^{4,7,8}. Pri tome se poseban značaj pripisuje genima koji su uključeni u signalne puteve dopaminergičkog sustava, poput gena za dopaminski receptor D2 (gen DRD2), alfa-7 nikotinski acetilkolinski receptor (gen CHRNA7) te moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain derived neurotrophic factor*; BDNF)⁸⁻¹². S druge stra-

ne, značajno veća učestalost ovisnosti o nikotinu u shizofreniji povezuje se s pozitivnim učinkom nikotina na dopaminergičku neurotransmisiju; istraživanja na animalnim modelima i u humanoj populaciji pronašla su da nikotin stimulira nikotinske acetilkolinske receptore, čime potiče pojačano otpuštanje dopamina, ali i koči aktivnost monoamino-oksidade, enzima koji sudjeluje u razgradnji dopamina¹³⁻¹⁵. Čini se da kompenzatorni porast koncentracije dopamina u prefrontalnoj moždanoj kori pacijenata sa shizofrenijom, zbog pojačane konzumacije duhanskog dima, osim osjećaja ugone, dovodi do smanjenja težine negativnih simptoma bolesti te ublažavanja ekstrapiramidnih simptoma i kognitivnih deficita, a za koje se vjeruje da se javljaju kao posljedica terapije antipsihotičkim lijekovima^{8,16-17}. Pojedine studije impliciraju mogućnost protektivnog učinka nikotina i na težinu pozitivnih simptoma; pronađeno je da kronična konzumacija nikotina može reducirati subkortikalnu hiperaktivnost dopaminergičkih neurona, koja se povezuje s većom težinom pozitivnih simptoma, te da nikotin, koji posjeduje i antioksidacijska svojstva, može smanjiti sposobnost slobodnih radikala da proizvode toksični metabolit dopamina, 6-hidroksidopamin¹⁸⁻²⁰.

Istraživanje fenomena ovisnosti o nikotinu u shizofreniji nedvojbeno je od velikog javnozdravstvenog, ali i farmakoterapijskog značaja. Pušenje, naime, u sprezi s ostalim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti, povisuje vjerojatnost za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara, nagle srčane smrti, aneurizmi velikih krvnih žila, perifernih vaskularnih bolesti i sl., te značajno pridonosi skraćenom životnom vijeku u pacijenata sa shizofrenijom^{4,17,21}. Nadalje, uočeno je da nikotin, indukcijom jetrenih mikrosomnih enzima, interferira s farmakokinetikom mnogih antipsihotičkih lijekova, što rezultira smanjenom koncentracijom antipsihotika u plazmi pacijenata pušača u odnosu na nepušače, i u skladu s time dovodi do potrebe za većom terapijskom dozom u pacijenata koji puše^{17,22,23}. Intoksikacija antipsihotocima klopazinom i olanzapinom također je zabilježena u pacijenata sa shizofrenijom nakon što su prestali pušiti^{24,25}.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati pridonosi li i u kojoj mjeri ovisnost o nikotinu u pacijenata sa

shizofrenijom kliničkoj ekspresiji bolesti, evaluiranoj kroz prosječnu dob prve hospitalizacije i težinu kliničkih simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a (engl. *Positive and Negative Symptom Scale*). Dosadašnje studije koje su istražile povezanost između kliničkih značajki shizofrenije, poput dobi nastupa bolesti i PANSS psihopatologije, i ovisnosti o nikotinu, rezultirale su proturječnim rezultatima^{3,20,26-30}, a vezano uz nisku zastupljenost ovisnosti o nikotinu u pacijentica u nekim populacijama, velik je broj istraživanja uključio samo muške pacijente u analizu^{20,27}. U naše smo istraživanje uključili ispitanike oba spola, a s obzirom na poznate razlike u značajkama shizofrenije, kao i u obilježjima ovisnosti o nikotinu između spolova (primjerice, muškarci oboljevaju ranije od shizofrenije, imaju težu kliničku sliku i lošiju prognozu te češće razvijaju ovisnost o nikotinu)³¹⁻³⁵, sve su analize napravljene zasebno u pacijenata i pacijentica. Pretraživanjem znanstvene literature nismo pronašli niti jednu studiju koja je ispitala korelaciju između kliničkih značajki shizofrenije i ovisnosti o nikotinu u hrvatskoj populaciji.

ISPITANICI I METODE

U istraživanju je sudjelovalo 265 pacijenata s potvrđenom dijagnozom shizofrenije postavljenom prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje-IV (engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders; DSM-IV*) koji su hospitalizirani na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka (N = 177) ili u Psihijatrijskoj bolnici Rab (N = 88). Njihove demografske i kliničke značajke prikazane su u tablici 1. Dob prve hospitalizacije u sklopu koje je postavljena dijagnoza shizofrenije uzeta je u obzir kao približna dob početka bolesti, a evaluaciju ocjenske ljestvice PANSS-a proveli su specijalisti psihijatri pomoću kliničkog intervjua u akutnoj fazi bolesti tijekom posljednje hospitalizacije. Ocjenska ljestvica PANSS-a sastoji se od 30 čestica od kojih je 7 za pozitivne simptome, 7 za negativne simptome te 16 za opće simptome, koji obuhvaćaju kognitivne i afektivne simptome. Vrijednosti ispitanih simptoma ocjenjuju se ocjenom od 1 do 7 (1 označava odsustvo simptoma; 7 označava najjaču manifestaciju određenog simptoma), a ukupni simptomi PANSS psihopatologije

predstavljaju zbroj vrijednosti svih pozitivnih, negativnih i općih simptoma³⁶. Na temelju anamnestičkih podataka pacijenti su podijeljeni u skupinu pušača, koji puše najmanje jednu cigaretu dnevno u periodu duljem od godine dana, i skupinu nepušača, koji nikada tijekom života nisu pušili cigarete. Bivši pušači su isključeni iz istraživanja. Svi pacijenti koji su sudjelovali u istraživanju su kontinuirano uzimali antipsihotičnu farmakoterapiju. Istraživanje je provedeno u skladu s najnovijom revizijom Helsinške deklaracije, a uz potporu Etičkih povjerenstava Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Psihijatrijske bolnice Rab i Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Statistička obrada podataka

Kao mjere središnjice i raspršenja korištene su aritmetička sredina i standardna devijacija. Pomoću hi-kvadrat (χ^2) testa ispitana je razlika u učestalosti ovisnosti o nikotinu između spolova. Upotrebom jednosmjerne analize varijance (ANOVA) testirana je moguća povezanost kliničkih značajki bolesti (približna dob prve hospitalizacije i težina pozitivnih, negativnih, općih i ukupnih simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a) s pojavom ovisnosti o nikotinu. Korištenjem multiple regresijske analize dodatno je ispitana jačina povezanosti ovisnosti o nikotinu s dobi prve hospitalizacije u muških pacijenata. U obradi podataka korišten je računalni program Statistica for Windows, inačica 12 (StratSoft, Inc. Tulsa, OK, USA), a *P* vrijednosti manje od 0,05 ($P < 0,05$) uzete su u obzir kao statistički značajne.

REZULTATI

Vrijednosti zbroja općih i ukupnih simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a značajno su se razlikovale između muškaraca i žena, dok se ostale kliničke varijable nisu razlikovale između spolova (tablica 1). Ovisnost o nikotinu, pronađena u otprilike dvije trećine pacijenata sa shizofrenijom (muškarci: 70,7 %, žene: 62,4 %) (tablica 1), dvostruko je češće zastupljena u odnosu na opću populaciju Republike Hrvatske^{37,38}. Suprotno očekivanju, nije uočena značajna razlika u učestalosti ovisnosti o nikotinu između pacijenata i pacijentica ($P > 0,05$). Kliničke značajke shizofrenije u odnosu na ovisnost o nikotinu prikazane su u tablici 2. Vrijedno-

sti zbroja simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a nisu se znatnije razlikovale između pušača i nepušača, niti kod pacijenata, niti kod pacijentica ($P > 0,05$), dok je ovisnost o nikotinu pokazala značajnu povezanost s dobi prve hospitalizacije isključivo u pacijenata. Uočeno je da muškarci koji puše obolijevaju značajno ranije u odnosu na muškarce nepušače ($25,3 \pm 6,8$ vs. $28,8 \pm 9,3$; $F = 5,15$, $P = 0,025$). Pušenje pridonosi dobi prve hospitalizacije u muških pacijenata s približno 4 % ($\beta = -0,21$; promjena multiplog $R^2 = 0,04$; $P = 0,024$).

U ovom istraživanju ispitali smo pridonosi li i u kojoj mjeri ovisnost o nikotinu kliničkim značajkama shizofrenije u hrvatskoj populaciji. Pronašli smo da pušenje pridonosi u manjoj mjeri ranijoj pojavi bolesti u muškaraca, ali ne utječe na težinu kliničkih simptoma niti u pacijenata niti u pacijentica.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Zbog visoke učestalosti konzumacije duhanskog dima pacijenti sa shizofrenijom predstavljaju osobito zanimljivu skupinu ispitanika za istraživanje ovisnosti o nikotinu¹⁻³. Pod pretpostavkom da bi pojava ovisnosti o nikotinu mogla modulirati kliničke značajke shizofrenog poremećaja, u ovom je istraživanju ispitan utjecaj pušenja na kliničku ekspresiju shizofrenije koja je evaluirana kroz prosječnu dob prve hospitalizacije (uzeta je u obzir kao približna dob početka bolesti) i težinu simptoma ocjenske ljestvice PANSS psihopatologije.

Iznenadujuće, jedina klinička značajka koja je pokazala povezanost s ovisnosti o nikotinu bila je dob prve hospitalizacije u muških pacijenata (tablica 2). Pronađeno je da muškarci koji puše obolijevaju od shizofrenije približno 3,5 godina ranije u odnosu na muškarce nepušače, iako se, doduše, učinak pušenja na dob prve hospitalizacije pokazao relativno slabim. Raniji nastup bolesti u pacijenata pušača u odnosu na nepušače prethodno je uočen na ukupnom uzorku pacijenata sa shizofrenijom u američkoj populaciji te među skupinom pacijentica u škotskoj populaciji^{26,39}. Moguće je da prekomjerna aktivacija mezolimbickog dopaminergičkog sustava nikotinom predstavlja naprosto "okidač" za raniju pojavu

simptoma shizofrenije u osoba kod kojih postoji već podložnost za bolest^{4,39}. Inače, zanimljivo je da nekoliko istraživanja provedenih u kineskoj populaciji ukazuje na mogućnost da postojanje ovisnosti o nikotinu na ukupnom uzorku pacijenata, ali i zasebno u muškaraca, značajno odgađa početak nastupa shizofrenije^{20,30,40}. Nedavna studija provedena u poljskoj populaciji implicira i važnu ulogu težine ovisnosti o nikotinu na dob nastupa shizofrenije; Misiak i suradnici⁴¹ tako su uočili značajno kasniju dob pojave prve psihotične epizode u teških pušača (Fagerstromov test za ovisnost o nikotinu ≥ 7) u usporedbi s blagim pušačima (Fagerstromov test za ovisnost o nikotinu < 7) i nepušačima. Prema nekim autorima pacijenti sa shizofrenijom započinju pušiti upravo u prodromalnoj fazi bolesti, kako bi ublažili neurokognitivne i neurofiziološke deficite koji se obično javljaju prije pojave prvih psihotičnih simptoma⁴¹⁻⁴³. Činjenicu da je u ovoj studiji pojava ovisnosti o nikotinu značajno pridonijela ranijem obolijevanju od shizofrenije u pacijenata, ali ne i u skupini pacijentica, unatoč tome što se niti zastupljenost pušača niti dob prve hospitalizacije nisu značajno razlikovali između muškaraca i žena (tablica 1), moguće je rastumačiti ulogom estrogena u kontroli i regulaciji dopaminergičke neurotransmisije. Tako su, primjerice, istraživanja na animalnim modelima i u humanoj populaciji pronašla da estrogen reducira ekspresiju dopaminergičkih receptora, posebice D2 skupine, i povećava aktivnost transportera za dopamin^{44,45}.

Studije provedene u američkoj, kineskoj, talijanskoj i turskoj populaciji impliciraju mogućnost da pušenje može ublažiti težinu PANSS psihopatologije^{3,20,27}, ali je i pogoršati^{26,28-30}. Zanimljivo, u našem istraživanju nismo pronašli značajan utjecaj pušenja niti na jednu skupinu simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a, unatoč tome što je većina dosadašnjih istraživanja ipak korelirala ovisnost o nikotinu s težinom kliničke slike shizofrenije, bilo samo s jednom vrstom simptoma (pozitivnim ili negativnim simptomima), bilo s obje vrste simptoma^{3,20,26-30}. U skladu s tim smatramo da rezultati analiza koje su ispitale povezanost kliničke PANSS psihopatologije i ovisnosti o nikotinu, a koji proizlaze iz ovog istraživanja, dodatno svjedoče u prilog heterogenoj manifestaciji učinka duhanskog dima na težinu simptoma shizofrenije. Neujedna-

čnost rezultata moguće je donekle objasniti različitim terapijom pacijenata; Xu i suradnici³⁰ u svojoj studiji veću težinu negativnih simptoma u pušača u odnosu na nepušače pripisuju visokoj zastupljenosti upotrebe tipičnih antipsihotika koji su pokazali mnogo manju učinkovitost u liječenju negativnih simptoma. Nepotpuni podaci o terapiji s kojima raspolažemo za naš uzorak pacijenata ukazuju na značajno veću zastupljenost atipičnih antipsihotika u odnosu na tipične antipsihotike. Teža klinička slika u pušača prema nekim autorima mogla bi biti posljedica istodobne ovisnosti i o drugim psihoaktivnim sredstvima (primjerice, alkoholu) za koju je uočeno da se također učestalije javlja u skupini pacijenata ovisnih o nikotinu^{26,29}. Nadalje, potrebno je istaknuti da kriteriji za razvrstavanje pacijenata u skupinu pušača i nepušača nisu bili ujednačeni u provedenim istraživanjima^{26,29,30}, a učestalost pojave ovisnosti o nikotinu pokazala je i značajne populacijske razlike; primjerice, zastupljenost pušača u američkoj i turskoj studiji iznosila je oko 70 %^{26,29}, što je slično u odnosu na naše istraživanje (tablica 1), u talijanskoj studiji pronađeno je svega 50 % pušača²⁸, dok je učestalost pušenja u studijama u kineskoj populaciji pokazala varijacije od 40 % (ukupni

uzorak pacijenata) do 80 %, u istraživanju koje je uključivalo samo muške pacijente^{20,30}.

Nadalje, novije studije ukazuju na važnost determinacije težine ovisnosti o nikotinu prilikom istraživanja njenog utjecaja na PANSS psihopatologiju^{20,27,46-48}. Zanimljivo istraživanje provedeno pred desetak godina u španjolskoj populaciji tako je pronašlo značajno niže vrijednosti ukupnih i općih simptoma PANSS-a u blagih pušača (Fagerstromov test za ovisnost o nikotinu < 7; medijan popušenih cigareta dnevno = 20) u odnosu na nepušače i teške pušače (Fagerstromov test za ovisnost o nikotinu ≥ 7; medijan popušenih cigareta dnevno = 40), pri čemu je uočeno da su teški pušači ujedno imali i najtežu kliničku sliku⁴⁶. Prilikom ispitivanja povezanosti ovisnosti o nikotinu sa simptomima ocjenske ljestvice PANSS-a na muškom uzorku pacijenata u dvije kineske studije nije uočen učinak pušenja kao zasebnog čimbenika na težinu negativnih simptoma bolesti, ali je pronađeno da veći broj popušenih cigareta dnevno pridonosi značajno nižim vrijednostima negativnih simptoma^{20,27}. Ništa manje zanimljivi rezultati proizlaze iz studije provedene u škotskoj populaciji koja je pak pronašla najveći zbroj pozitivnih simptoma kod teških pušača, dok je, izne-

Tablica 1. Demografska i klinička obilježja pacijenata

	Muškarci (N = 140)	Žene (N = 125)
Dob (godine)	40,6 ± 12,0	42,9 ± 11,8
Dob prve hospitalizacije	26,2 ± 7,6	27,6 ± 8,2
Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	26,6 ± 5,3	25,2 ± 5,6
Zbroj negativnih simptoma PANSS-a	29,5 ± 6,4	28,4 ± 6,9
Zbroj općih simptoma PANSS-a ^a	53,1 ± 7,8	50,7 ± 7,9
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a ^b	109,2 ± 15,1	104,3 ± 15,8
Pušači/nepušači	99/41	78/47

Muškarci vs. žene: ^a F = 4,00, P = 0,047; ^b F = 4.35, P = 0,039

Tablica 2. Kliničke značajke shizofrenije u odnosu na ovisnost o nikotinu

		Dob prve hospitalizacije	Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	Zbroj negativnih simptoma PANSS-a	Zbroj općih simptoma PANSS-a	Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a
muškarci	pušači	25,3 ± 6,8	26,3 ± 5,5	29,6 ± 6,6	52,1 ± 8,1	108,0 ± 16,3
	nepušači	28,8 ± 9,3	26,3 ± 4,8	29,0 ± 6,2	54,3 ± 6,7	109,6 ± 12,3
		F = 5,15; P = 0,025	F = 0,00; P = 0,988	F = 0,13; P = 0,719	F = 1,30; P = 0,259	F = 0,19; P = 0,668
žene	pušači	26,8 ± 7,5	24,4 ± 5,3	28,2 ± 6,8	50,1 ± 8,1	102,7 ± 15,1
	nepušači	28,1 ± 9,3	25,9 ± 6,2	29,3 ± 7,1	52,3 ± 7,8	107,5 ± 17,4
		F = 0,62; P = 0,431	F = 1,31; P = 0,255	F = 0,49; P = 0,485	F = 1,45; P = 0,231	F = 1,71; P = 0,194

nađujuće, najveći zbroj negativnih simptoma uočen upravo kod blagih pušača⁴⁷. Naposljetku, značajno niže vrijednosti zbroja negativnih simptoma u teških pušača u odnosu na nepušače, uz nepostojanje značajne razlike u težini negativnih simptoma između teških i blagih pušača te između blagih pušača i nepušača, nedavno su uočene u skupini pacijenata u malezijskoj populaciji⁴⁸.

Zaključno, rezultati našeg istraživanja nisu pokazali značajnu povezanost ovisnosti o nikotinu sa simptomima PANSS psihopatologije niti u pacijentima niti u pacijentica sa shizofrenijom, ali ukazuju na mogućnost da pušenje, doduše, isključivo u muških pacijenata, može u manjoj mjeri modulirati dob nastupa bolesti, pri čemu je pronađeno da muškarci koji puše obolijevaju približno 3,5 godina ranije u odnosu na muškarce nepušače. Relativno malen uzorak ispitanika, koji je uključivao samo kronične hospitalizirane pacijente, s težom kliničkom slikom i dužim trajanjem bolesti, važan je nedostatak ovog istraživanja. Potpuniji anamnestički podaci vezani uz ovisnost o pušenju (primjerice, podaci o dobi početka pušenja, broju popušanih cigareta dnevno ili pak primjena Fagerstromova testa za procjenu ovisnosti o nikotinu), uz detaljne podatke o vrsti i dozi antipsihotika koje pacijent koristi neophodni su u daljnjim istraživanjima.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-57.
- Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1182-91.
- Zhang XY, Liang J, Chen da C, Xiu MH, He J, Cheng W et al. Cigarette smoking in male patients with chronic schizophrenia in a Chinese population: prevalence and relationship to clinical phenotypes. *PLoS One* 2012;7:e30937.
- Kelly C, McCreadie R. Cigarette smoking and schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:5327-31.
- Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006;21:219-23.
- Dani JA. Roles of dopamine signaling in nicotine addiction. *Mol Psychiatry* 2003;8:255-6.
- de Leon J, Diaz FJ. Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings. *Hum Genet* 2012;131:877-901.
- Zhang XY, Chen DC, Tan YL, Luo X, Zuo L, Lv MH et al. Smoking and BDNF Val66Met polymorphism in male schizophrenia: a case-control study. *J Psychiatr Res* 2015;60:49-55.
- Lee HS, Kim SH, Lee HJ, Kim L, Lee SK, Jang DW et al. Gender-specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002;114:593-7.
- Yoshimasu K, Kiyohara C. Genetic influences on smoking behavior and nicotine dependence: a review. *J Epidemiol* 2003;13:183-92.
- De Luca V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1522-6.
- Kawai A, Nishino S, Kurita M, Mitomo M, Numata Y, Sato T et al. DRD2 polymorphism and smoking habits in Japanese males with schizophrenia. *Jichi Medical University Journal* 2012;35:49-55.
- Drew AE, Derbez AE, Werling LL. Nicotinic receptor-mediated regulation of dopamine transporter activity in rat prefrontal cortex. *Synapse* 2000;38:10-6.
- Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003;24:75-82.
- Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:145-71.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:138-58.
- Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21:371-5.
- Rasmussen K, Czachura JF. Nicotine withdrawal leads to increased firing rates of midbrain dopamine neurons. *Neuroreport* 1995;7:329-32.
- Linert W, Bridge M, Huber M, Bjugstad KB, Grossman S, Arendash GW. In vitro and in vivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: relevance to Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Biochim Biophys Acta* 1999;1454:143-52.
- Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Haile CN, Wu GY, Cao LY et al. Nicotine dependence, symptoms and oxidative stress in male patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2020-4.
- Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883-95.
- van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169-72.
- Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit* 2008;30:35-40.

24. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:141-3.
25. Derenne JL, Baldessarini RJ. Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report. *Am J Ther* 2005;12:469-71.
26. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
27. Zhang XY, Xiu MH, Chen da C, Yang FD, Wu GY, Lu L et al. Nicotine dependence and serum BDNF levels in male patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:301-7.
28. Iasevoli F, Balletta R, Gilardi V, Giordano S, de Bartolomeis A. Tobacco smoking in treatment-resistant schizophrenia patients is associated with impaired cognitive functioning, more severe negative symptoms, and poorer social adjustment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1113-20.
29. Ekinci O, Ekinci A. Cigarette smoking in patients with schizophrenia in Turkey: relationships to psychopathology, socio-demographic and clinical characteristics. *Düşünen Adam* 2012;25:321-9.
30. Xu YM, Chen HH, Li F, Deng F, Liu XB, Yang HC et al. Prevalence and correlates of cigarette smoking among Chinese schizophrenia inpatients receiving antipsychotic mono-therapy. *PLoS One* 2014;9:e88478.
31. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003;98:23-31.
32. Canuso CM, Pandina G. Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:178-90.
33. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:295-342.
34. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:916198.
35. Cosgrove KP, Wang S, Kim SJ, McGovern E, Nabulsi N, Gao H et al. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. *J Neurosci* 2014;34:16851-5.
36. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
37. Turek S, Rudan I, Smolej-Narancić N, Szivovicza L, Cubrić-Turek M, Zerjavić-Hrabak V et al. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (the First Croatian Health Project). *Coll Antropol* 2001;25:77-96.
38. Loubeau PR. Selected aspects of tobacco control in Croatia. *Cent Eur J Public Health* 2009;17:47-52.
39. Kelly C, McCreddie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751-7.
40. Ma X, Li C, Meng H, Du L, Wang Q, Wang Y et al. Premorbid tobacco smoking is associated with later age at onset in schizophrenia. Premorbid tobacco smoking is associated with later age at onset in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;178:461-6.
41. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Assessment of cigarette smoking status with respect to symptomatic manifestation in first-episode schizophrenia patients. *Compr Psychiatry* 2015;58:146-51.
42. Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001;42:393-402.
43. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Knobler HY, Lubin G, Yazvitzky R et al. Cognitive performance of male adolescents is lower than controls across psychiatric disorders: a population-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.
44. Chavez C, Hollaus M, Scarr E, Pavey G, Gogos A, van den Buuse M. The effect of estrogen on dopamine and serotonin receptor and transporter levels in the brain: an autoradiography study. *Brain Res* 2010;1321:51-9.
45. Di Liberto V, Mäkelä J, Korhonen L, Olivieri M, Tselikh T, Mälkiä A et al. Involvement of estrogen receptors in the resveratrol-mediated increase in dopamine transporter in human dopaminergic neurons and in striatum of female mice. *Neuropharmacology* 2012;62:1011-8.
46. Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *Br J Psychiatry* 2005;186:215-21.
47. Krishnadas R, Jauhar S, Telfer S, Shivashankar S, McCreddie RG. Nicotine dependence and illness severity in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;201:306-12.
48. Yee A, Bt Nek Mohamed NN, Binti Hashim AH, Loh HS, Harbajan Singh MK, Ng CG et al. The effect of nicotine dependence on psychopathology in patients with schizophrenia. *Biomed Res Int* 2015;2015:730291.