

Efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal

I Made Daniel O. Suardiyasa*, Anita Elisabet Dundu†, Bernabas H. R. Kairupant

Abstract

Background: Antipsychotics are the primary therapy supported by the first scientific evidence to treat schizophrenia and other primary psychotic disorders.

Aim: To determine the side effects of glaucoma in the use of atypical antipsychotics and to identify the types of atypical antipsychotic drugs that can give glaucoma side effects.

Methods: This study is a literature review research, searching journal publications on Google Search, Google Scholar, PubMed, ClinicalKey using selected keywords. Articles or journals that fit the inclusion and exclusion criteria were taken for further analysis.

Result: Several cases of glaucoma side effects were found in the use of atypical antipsychotics such as ziprasidone, olanzapine and aripiprazole.

Conclusion: Several cases of glaucoma side effects occurred when using atypical antipsychotics such as ziprasidone, olanzapine and aripiprazole. Glaucoma cases occur in individuals who have risk factors and in eyes that have a tendency to develop glaucoma such as elderly individuals and have anatomical abnormalities in the trabecular flow.

Keywords: atypical antipsychotics, glaucoma, ziprasidone, olanzapine, aripiprazole

Abstrak

Latar Belakang: Antipsikotik merupakan terapi utama yang didukung oleh bukti ilmiah pertama untuk mengatasi skizofrenia dan gangguan psikotik primer lainnya.

Tujuan: Mengetahui efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal dan untuk mengidentifikasi macam-macam obat antipsikotik atipikal yang dapat memberikan efek samping glaukoma.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian literature review, penelusuran jurnal publikasi pada Google Search, Google Scholar, PubMed, ClinicalKey dengan menggunakan kata kunci yang dipilih. Artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi diambil untuk selanjutnya dianalisis.

Hasil: Ditemukan beberapa kasus terjadinya efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal seperti ziprasidone, olanzapine dan aripiprazole.

Kesimpulan: Beberapa kasus terjadinya efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal seperti ziprasidone, olanzapine dan aripiprazole. Kasus glaukoma terjadi pada individu yang memiliki faktor resiko dan pada mata yang memiliki kecenderungan terkena glaukoma seperti individu lansia dan memiliki kelainan anatomi pada aliran trabekular.

Kata Kunci: antipsikotik atipikal, glaukoma, ziprasidone, olanzapine, aripiprazole

Rekomendasi Kutipan:

Suardiyasa IMDO, Dundu AE, Kairupan BHR. Efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal. *J Kedokt Kom Tropik*. 2024;12(1):545-549.

* Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi ✉ isuardiyasa011@student.unsrat.ac.id

† Bagian Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Pendahuluan

Antipsikotik merupakan terapi utama yang didukung oleh bukti ilmiah pertama untuk mengatasi skizofrenia dan gangguan psikotik primer lainnya.¹ Selama bertahun-tahun, pengobatan antipsikotik yang tersedia telah berkembang dengan banyak obat baru.² Berdasarkan cara kerjanya, obat antipsikotik dapat dikelompokkan menjadi dua generasi, yakni generasi pertama (menghambat reseptor dopamin D2) dan generasi kedua (menggabungkan efek antagonis pada dopamin dan serotonin). Antipsikotik dapat memicu efek samping pada penggunaannya, termasuk pada pasien yang rentan terhadap glaukoma.² Banyak penelitian menunjukkan bahwa banyak antipsikotik atipikal mungkin memiliki tindakan antimuskarinik dan mungkin berperan dalam meningkatkan glaukoma. Antipsikotik generasi kedua mungkin mempunyai beberapa implikasi pada variasi TIO.

Berdasarkan keterangan di atas, penulis ingin untuk mengetahui efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal dan mengidentifikasi macam-macam obat antipsikotik atipikal yang dapat memberikan efek samping glaukoma.

Metode

Penelitian ini termasuk penelitian literature review yang merupakan rangkuman menyeluruh beberapa studi penelitian yang ditentukan berdasarkan tema tertentu. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan pencarian khusus artikel ilmiah seperti *Google Search*, *Google Scholar*, *PubMed* dan *clinical key*. Pencarian dilakukan dengan memasukkan kata kunci berupa antipsikotik pada glaucoma OR obat antipsikotik dan glaucoma OR *antipsychotic atypical in glaucoma* OR *antipsychotic atypical drugs and glaucoma*. Literatur yang didapatkan kemudian diskrining menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Ada 1.904 jurnal yang ditemukan lewat internet, lalu 1.528 jurnal dieklusi dikarenakan judul yang tidak sesuai dengan penelitian. Dari 376 artikel jurnal dilakukan skrining, dan 371 tidak didapatkan full-text dan adanya duplikasi, sehingga lima artikel jurnal dilakukan review pada penelitian ini. Literatur penelitian yang

memenuhi syarat akan dibaca keseluruhannya untuk memastikan literature penelitian tersebut dapat digunakan untuk menjawab rumusan masalah dan tujuan penelitian.

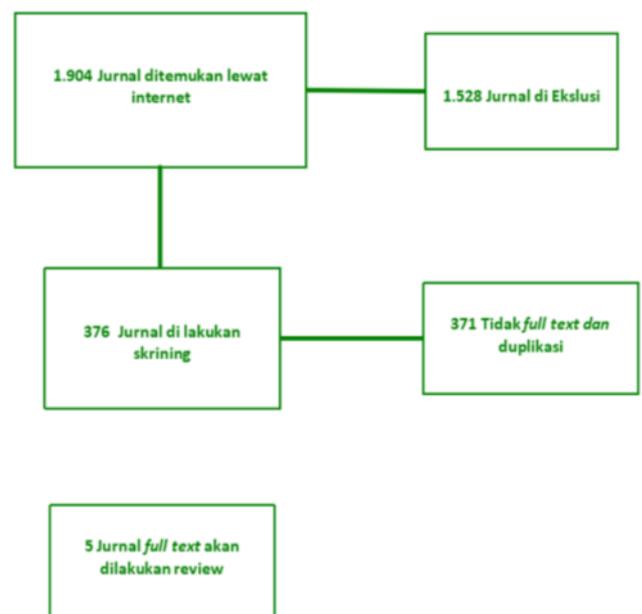
Hasil

Pada penelitian ini didapatkan literature sebanyak 1.740 *Google Search*, 42 *PubMed*, 122 *ClinicalKey* dengan kata kunci tersebut dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan tema literature review (Gambar 1).

Pada penelitian ini diperoleh lima artikel yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi dan telah ditinjau dalam Tabel 1, yang terdiri dari 3 penelitian *systematic literature review* dan 2 penelitian studi kasus. Literatur yang dicantumkan membahas mengenai penelitian pada efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal.

Pada literature pertama oleh Ciobanu.² Analisis *cross-sectional* terhadap 28 pasien skizofrenia yang menjalani terapi antipsikotik menarik bahwa Peningkatan TIO (*tension intraocular*) hanya ditemukan pada pasien yang menjalani terapi AAP (antipsikotik atipikal), terutama pada semua pasien yang menggunakan ziprasidone.

Pada literatur kedua oleh Vallée³ tahun 2021, AAP mempunyai efek hipotensi namun berdampak kecil pada proses glaukoma. Obat antipsikotik generasi kedua, termasuk clozapine, quetiapine, dan



Gambar 1. Skema pencarian literature.

Tabel 1. Ringkasan artikel yang memenuhi kriteria penelitian

Peneliti/Tahun	Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Ciobanu AM, et al./2021	Psychopharmacological treatment, intraocular pressure and the risk of glaucoma: A review of literature	<i>Systematic literature review</i>	Analisis cross-sectional terhadap 28 pasien skizofrenia yang menjalani terapi antipsikotik menarik bahwa Peningkatan TIO (Tension Intraocular) hanya ditemukan pada pasien yang menjalani terapi AAP (Antipsikotik Atipikal), terutama pada semua pasien yang menggunakan ziprasidone. Dari hasil ini, dapat disimpulkan bahwa ziprasidone memiliki efek yang signifikan pada TIO pada pasien skizofrenia yang menjalani terapi AAP.
Vallée A, et al./2021	Lithium and atypical antipsychotics: The possible wnt/ β pathway target in glaucoma	<i>Systematic literature review</i>	Hanya sedikit penelitian yang mempelajari lithium sebagai cara terapi alternatif untuk mengobati pasien glaukoma. Namun demikian, litium, dalam dosis rendah, tampaknya bermanfaat untuk mengobati glaukoma dengan menargetkan stres oksidatif, peradangan, dan jalur glutamatergik. Kerja litium terutama terlibat melalui interaksi negatifnya dengan GSK-3 β , penghambat utama jalur WNT/ β -catenin. Pada glaukoma, WNT/ β -catenin diturunkan regulasinya untuk memungkinkan stimulasi stres oksidatif, peradangan, dan jalur glutamatergik. Merangsang jalur WNT/ β , melalui penghambatan GSK-3 β , litium, bisa menjadi cara terapi inovatif pada glaukoma. Dalam praktik klinis saat ini, litium digabungkan dengan AAP. AAP mempunyai efek hipotensi namun berdampak kecil pada proses glaukoma.
Achiron A, et al./2015	Acute angle closure glaucoma precipitated by olanzapine	<i>Study case</i>	Seorang pasien wanita berusia 78 tahun dengan demensia tipe Alzheimer tiba di unit gawat darurat mata. suami mencatat bahwa pasien memulai olanzapine 5 mg per hari 7 hari sebelum timbulnya gejala. Dilatasi pupil, pemicu dari AACG, dapat diinduksi oleh stimulasi simpatik atau inhibisi parasimpatis. Beberapa jenis antipsikotik sebelumnya dilaporkan dapat menyebabkan AACG, namun tidak ada laporan sebelumnya tentang AACG yang diinduksi oleh antipsikotik atipikal olanzapine. Efek antikolinergik rendah dari olanzapine cukup kuat untuk menyebabkan kejadian AACG pada pasien kami, yang secara anatomi rentan karena aksi pendek panjang (22,3mm), lensa brunescens tebal (3,46mm), dan pseudoexfoliation.
Jain NS, et al./2021	Psychotropic drug-induced glaucoma: A practical guide to diagnosis and management	<i>Systematic literature review</i>	Aripiprazole dikaitkan dengan penutupan sudut subakut pada wanita paruh baya dengan faktor predisposisi konfigurasi anatomi plateau iris dan penggunaan duloxetine secara bersamaan.
Alarfaj MA, et al./2021	Olanzapine-induced acute angle closure	<i>Study Case</i>	Seorang pasien laki-laki berusia 59 tahun dengan skizofrenia mengalami glaukoma sudut tertutup akut akibat olanzapine, yang jarang terjadi. Ia datang ke IGD Oftalmologi dengan keluhan nyeri pada mata kanan dan penurunan penglihatan sejak 3 hari terakhir. Pasien telah diberi resep olanzapine (5 mg) sekali sehari selama seminggu sebelum kedatangannya.

risperidone, telah terbukti menyebabkan hipotensi dengan menghambat reseptor alfa-1. Iloperidone, obat AAP, menunjukkan afinitas pengikatan terhadap reseptor serotoninergik (5-HT_{2A}, 5-HT₆, dan 5-HT₇), dopaminergik (D₂, D₃, dan D₄), dan adrenergik (α ₁ dan α _{2C}) di SSP.

Pada literatur ketiga oleh Achiron,⁴ seorang pasien wanita berusia 78 tahun dengan demensia tipe Alzheimer tiba di unit gawat darurat mata. suami mencatat bahwa pasien memulai olanzapine 5 mg per hari 7 hari sebelum timbulnya gejala. Dilatasi pupil, pemicu dari AACG, dapat diinduksi oleh stimulasi simpatik atau inhibisi parasimpatis. Beberapa jenis antipsikotik sebelumnya dilaporkan dapat menyebabkan AACG, namun tidak ada laporan sebelumnya tentang AACG yang diinduksi oleh antipsikotik atipikal olanzapine. Efek antikolinergik rendah dari olanzapine cukup kuat untuk menyebabkan kejadian AACG pada pasien kami, yang secara anatomi rentan karena aksi pendek panjang (22,3 mm), lensa brunescens tebal (3,46 mm), dan pseudoexfoliation.

Pada penelitian keempat oleh Jain,⁵ aripiprazole dikaitkan dengan penutupan sudut subakut pada wanita paruh baya dengan faktor predisposisi konfigurasi anatomi plateau iris dan penggunaan duloxetine secara bersamaan.

Pada penelitian kelima oleh Alarfaj,⁶ seorang pasien laki-laki berusia 59 tahun dengan skizofrenia mengalami glaukoma sudut tertutup akut akibat olanzapine, yang jarang terjadi. Ia datang ke IGD Oftalmologi dengan keluhan nyeri pada mata kanan dan penurunan penglihatan sejak 3 hari terakhir. Pasien telah diberi resep olanzapine (5 mg) sekali sehari selama seminggu sebelum kedatangannya.

Diskusi

Perkembangan pengobatan psikofarmakologis telah menyebabkan tersedianya banyak obat baru. Namun penggunaan obat-obatan psikiatri dapat menimbulkan efek samping seperti penambahan berat badan, masalah pencernaan, atau gejala mirip Parkinson. Efek samping ini telah dilaporkan. Penggunaan antipsikotik, terutama antipsikotik generasi pertama, tidak memiliki korelasi dengan peningkatan tekanan intraokular sehingga mungkin tidak menimbulkan risiko glaukoma, meskipun

perhatian khusus harus diberikan saat menggunakan ziprasidone.¹

Produksi ROS berperan besar dalam patofisiologi glaukoma. Risperidone, yang memiliki farmakologi antipsikotik kanonik, dapat mengontrol respons proinflamasi dengan mengurangi OS pada pasien skizofrenia. Risperidone dapat menurunkan ekspresi iNOS dan merangsang aktivitas SOD di area otak. Hal ini menunjukkan bahwa risperidone dan AAP lainnya dapat mengurangi OS pada glaukoma. Di antara AAP, clozapine dan olanzapine juga dapat menurunkan OS. Namun, hanya ada sedikit penelitian yang menyelidiki hubungan antara AAP dan jalur WNT/ β -catenin pada glaukoma dengan bertindak sebagai OS dan dengan demikian, pada produksi ROS. Obat-obatan yang memiliki sifat simpatomimetik atau parasimpatolitik dapat menyebabkan blok pupil, di mana kontak terbentuk antara tepi pupil dan lensa, sehingga mencegah aliran humor akuos dari dari bilik mata belakang ke bilik mata depan melalui pupil, mengakibatkan peningkatan gradien tekanan di antara ruang. Tekanan tinggi di bilik mata belakang yang memperburuk pembengkakan diafragma lensa-iris menyebabkan penyempitan sudut irido-kornea dan peningkatan TIO. Pasien dengan faktor risiko anatomi seperti sudut bilik mata depan yang sempit, bilik mata ruang anterior, dan hipermetropia dengan panjang aksial lebih rentan mengembangkan AACG, terutama dalam keadaan gelap ketika pupil berada dalam posisi semi-dilatasi posisi. Pelebaran pupil, pencetus AACG, dapat terjadi diinduksi oleh stimulasi simpatis atau penghambatan parasimpatis. Beberapa antipsikotik yang khas adalah sebelumnya dilaporkan menginduksi AACG, namun tidak ada sebelumnya AACG yang diinduksi oleh antipsikotik atipikal olanzapine telah didokumentasikan. Olanzapine, turunan thienobenzodiazepine, adalah agen antipsikotik generasi kedua dengan lebih tinggi afinitas untuk serotonin 5-HT_{2A} daripada untuk dopamin D₂ reseptor dopamin D₂ dan efek anti-kolinergik yang lemah. Pasien yang diobati dengan olanzapine mengalami peningkatan serum tingkat anti kolinergik dan mengalami anti kolinergik efek samping seperti air liur, sembelit, gangguan kemih, dan takikardia/palpitasi, meskipun lebih rendah dibandingkan dengan antipsikotik atipikal lainnya obat, seperti clozapine. Namun, efek anti-kolinergik

yang rendah dari olanzapine sudah cukup untuk menginduksi kejadian AACG pada pasien kami, yang secara anatomis cenderung karena tembakan aksial panjang (22,3 mm), lensa brunescens tebal (3,46 mm) dan pengelupasan kulit semu.²

Olanzapin adalah antipsikotik atipikal atau generasi kedua yang bekerja melalui kombinasi antagonisme dopamin dan serotonin tipe 2, dengan efek antikolinergik yang lemah. Blok pupil yang disebabkan oleh efek antikolinergik yang lemah terkait dengan olanzapine. AAC yang diinduksi oleh obat dapat disebabkan oleh 2 mekanisme utama blok pupil dan perpindahan diafragma lensa-iris ke anterior tanpa blok pupil.⁴ Olanzapine memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor serotoninergik 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, dan 5-HT₆, afinitas sedang terhadap reseptor dopaminergik D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, dan muskarinik M₁-M₅, afinitas rendah terhadap reseptor adrenergik. Reseptor α ₁ dan α ₂, dan afinitas tertinggi terhadap reseptor histamin H₁.³ Antagonis reseptor histamin H₁ dan H₂ memiliki aktivitas antikolinergik yang dapat menimbulkan glaukoma.^{6,7} Sejumlah besar laporan menunjukkan bahwa agonis dan antagonis serotonin dapat menyebabkan peningkatan dan penurunan TIO ketika diberikan secara oral, topikal pada mata atau ketika disuntikkan langsung ke bilik mata depan,⁸ aripiprazole terutama dapat dikaitkan dengan kombinasi agonis/antagonisme parsial pada reseptor D_{2R} dan serotonin 5-HT_{1A}, bersama dengan antagonisme pada reseptor serotonin 5-HT_{2A}.⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan secara literature review, bisa disimpulkan bahwa ditemukan beberapa kasus terjadinya efek samping glaukoma pada penggunaan antipsikotik atipikal seperti *ziprasidone*, *olanzapine* dan *aripiprazole*, dari mekanisme kerja antipsikotik atipikal ini yaitu antagonist pada reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan Antagonis reseptor histamin H₁ dan H₂. Kasus glaukoma terjadi pada individu yang memiliki faktor resiko dan pada mata yang memiliki kecenderungan terkena glaukoma seperti individu lansia. Pada penelitian lainnya di temukan bahwa risperidone dapat menurunkan OS pada glaukoma, namun mengenai mekanisme ini perlu dilakukan pengkajian lebih lanjut. Pengenalan dini terhadap kemungkinan efek samping dan penghentian obat

tersebut merupakan tindakan yang harus segera dilakukan oleh psikiater bersamaan dengan merujuk pasien ke dokter mata untuk evaluasi menyeluruh.¹⁻⁴

Daftar Pustaka

1. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3):341-56
2. Ciobanu AM, Dionisie V, Neagu C, Bolog OM, Riga S, Popa-Velea O. Psychopharmacological treatment, intraocular pressure and the risk of glaucoma: A review of literature. *J Clin Med*. 2021;10(13).
3. Vallée A, Vallée JN, Lecarpentier Y. Lithium and atypical antipsychotics: The possible wnt/ β pathway target in glaucoma. *Biomedicines*. 2021;9(5):1-20.
4. Achiron A, Aviv U, Mendel L, Burgansky-Eliash Z. Acute angle closure glaucoma precipitated by olanzapine. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(10):1101-2.
5. Jain NS, Ruan CW, Dhanji SR, Symes RJ. Psychotropic drug-induced glaucoma: A practical guide to diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2021;35(3):283-9. doi:10.1007/s40263-020-00790-w
6. Alarfaj MA, Almater AI. Olanzapine-induced acute angle closure. *Am J Case Rep*. 2021;22(1):4-6.
7. Minhas OB. Mata pikiran: komplikasi mata dari pengobatan psikotropika. 2016;1-7.
8. De Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the mechanism of action of aripiprazole: translational insights into antipsychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism. *CNS Drugs*. 2015;29(9):773-99.