

Yeni Kuşak Antidepresan ve Antipsikotiklerin Göz Yüzeyine Etkileri

Ocular Surface Effects of New Generation Antidepressant and Antipsychotics

Dr. İhsan KANIK,^a
Dr. Gamze ÖZÇÜRÜMEZ,^a
Dr. Cem KÜÇÜKERDÖNMEZ,^a
Dr. Dilek D. ALTINÖRS,^a
Dr. Yonca Aydın AKOVA^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 16.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 11.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İhsan KANIK
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, ANKARA
ihspankanik@myynet.com

ÖZET Gözyaşı, göz yüzeyinden hücre atıklarının temizlenmesinde, kornea epitelinin oksijenlenmesinde, enfeksiyonların gelişiminin önlenmesinde önemli role sahiptir. Gözyaşının temel sekresyonu konjunktivada yer alan Krause ve Wolfring yardımcı gözyaşı bezleriyle sağlanır. Refleks salgılamının temel kaynağı ise gözyaşı bezleridir. Gözyaşının sekresyonunda görev alan lakrimal bez, meibomian bezi, konjunktival goblet hücreleri ve diğer yardımcı gözyaşı bezlerinin innervasyonu parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Kuru göz sendromu orta ve ileri yaşta yaygın biçimde görülen bir hastalıktır. Sjögren sendromu, romatoid artrit ve diğer romatolojik hastalıkların yokluğunda bile sıklıkla izlenir. Romatolojik hastalıklar, antipsikotik veya antidepresan gibi antikolinergik etkiye sahip ilaçlar veya çevre, kuru göze neden olan faktörler arasında yer alır. Antidepresan ve antipsikotik ilaçların temel etkileri muskarinik reseptör blokajı seviyesindedir. Antihistaminikler, fenotiazinler, anksiyolitikler de benzer mekanizmalar nedeniyle gözyaşının sekresyonunu azaltırlar. Bu ilaçların yan etkileri arasında azalmış gözyaşı salınımı, azalmış korneal refleks, konjunktival irritasyon, akomodasyon bozukluğu, bulanık görme, diplopi, sekonder aç kapanması, fotofobi sayılabilir. Antipsikotik ilaçlardan klozapin de antikolinergik etki en yüksek seviyede izlenirken; ziprasidon ve aripiprazol de bu yan etki minimaldir. Antidepresan ilaçlardan amitriptilinin antikolinergik yan etkisi diğer trisiklik antidepresanlara oranla daha yüksektir. Maprotilin de bu antikolinergik yan etki daha az oranda görülür. Şiddetli göz kuruluğu olan hastalarda antipsikotik, antidepresan ilaç seçiminde antikolinergik yan etkiye dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan ilaçlar; antipsikotik ilaçlar; kuru göz sendromu

ABSTRACT The tear film has important role in clearing debris from the ocular surface, oxygenation of the corneal epithelium and prevention of infections. The basal tear secretion comes mainly from Krause and Wolfring accessory lacrimal glands which are located in the conjunctiva. However, the main source of reflex tearing are the lacrimal glands. The innervation of the lacrimal, meibomian, accessory glands and conjunctival goblet cells that are responsible for the tear film secretion is supplied by parasympathetic nervous system. The dry eye syndrome is common in mid-aged and elderly. The prevalence of Sjögren syndrome is frequent even if rheumatoid arthritis and other rheumatologic diseases are not present. Rheumatologic diseases, anticholinergic drugs including antipsychotic medications, antidepressants and environmental factors are important predispositions for dry eye. Major role of antidepressant and antipsychotic agents is at the level of muscarinic receptor inhibition. Antihistamines, phenothiazines and anxiolytic drugs suppress the tear secretion by the same mechanism. Decreased lacrimation and corneal reflex, conjunctival irritation, accommodative problems, blurred vision, diplopia, secondary angle closure and photophobia are the main adverse effects of these drugs. Among antipsychotic drugs, while clozapine has the maximum inhibitory effect on these receptors, ziprasidone and aripiprazol has a minimum inhibitory effect. Amitriptyline is the one with greater anticholinergic side effects among the tricyclic antidepressants. For the choice of antidepressant and antipsychotic drugs in severe dry eye syndrome, anticholinergic side effects of these drugs must be considered.

Key Words: Antidepressive agents; antipsychotic agents; dry eye syndromes

Gözyaşının oküler yüzeyin canlılığının devamındaki önemi büyüktür. Meibomian bezleri, goblet hücreleri, Krause ve Wolfring yardımcı gözyaşı bezleri gözyaşının fonksiyonel bütünlüğünün sağlanmasında rol oynar. Bu bezlerin innervasyonu parasempatik nörotransmitterler tarafından sağlanır. Çeşitli çevresel ve kişisel faktörlerin yanı sıra parasempatik sistem üzerine etkili ilaçlar da kuru göze neden olabilir. Bu ilaçlar arasında trisiklik antidepressanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, benzodiazepin türevi ilaçlar, defenilmetan türevi ilaçlar sayılabilir. Bu derlemede bu ilaçların göz yaşı salınımı üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

■ GÖZ YÜZEYİ İNNERVASYONU

Gözyaşı kornea ve konjonktivadaki hücre atıklarının temizlenmesinde, kornea epitelinin oksijen ihtiyacının karşılanmasında, gözün dış yüzeyinin enfeksiyonlardan korunmasında önemli rol oynar. Göz kapaklarının hareketi esnasında oluşan sürtünmeyi azaltır.¹

Gözyaşının temel salınımı konjonktivada yer alan Krause ve Wolfring yardımcı gözyaşı bezleri ile sağlanır. Bu salgı bezlerinin sağladığı gözyaşı normal koşullarda gözyaşı fonksiyonlarının yerine getirilmesinde yeterlidir. Refleks salgılamasının temel kaynağı gözyaşı bezleridir. Refleks gözyaşı salgılanması konjonktiva, kornea ve burun mukozasının uyarılması sonucu afferent ileti yolu olarak trigeminal sinirin kullanılmasını takiben gelişir. Sekresyona yol açan efferent uyarı, fasiyal sinir yolu ile gelen parasempatik iletidir. Ağlamada olduğu gibi psikolojik gözyaşı salgılanması, merkezi sinir sisteminin uyarılmasıyla gerçekleşir. Frontal lob bazal ganglionlarından, hipotalamustan ve talamustan kaynaklanan afferent uyarının ponstaki lakrimal nükleusu uyarılmasıyla gözyaşı salgılanmasına yol açacak olan efferent uyarı ortaya çıkarılır.

Korneanın sensörial veya nöral reseptörlerinin innervasyonu kornea epitelinin bütün katları boyunca yerleşen serbest sinir uçları sayesinde gerçekleşir. Korneanın innervasyonu miyelinize olmayan veya küçük çaplı miyelinize aksonlarla sağlanır. Bu iki lif tipi ağrı uyarısının algılanması ile ilişkilidir. Bu aksonlardan substans P ve kalsito-

nin geniyle ilişkili peptit (CGRP) salınır. Aksonların hasarı veya aktivasyonu sonucu salınan bu mediatörler vasküler alandan immünolojik hücrelerin oküler yüzeye geçişini sağlayarak sinirsel enflamasyona yol açar. Böylece kuru gözün iritasyon semptomları ortaya çıkar.²

Lipid salınımı yapan meibomian bezlere giden aksonlar granüler veya agranüler veziküller içerirler. Sensörial uyarı substans P ve CGRP salınımına yol açar. Bu bezler parasempatik uyarılara sahiptirler. Parasempatik nörotransmitterlerden nöropeptit Y, vazoaaktif intestinal peptit (VIP) meibomian bez çevresinde gösterilmiştir.

Konjonktivada yer alan yardımcı gözyaşı bezleri sinirsel innervasyona sahiptirler. Konjonktival yüzeyde yer alan goblet hücreleri pterigoplatin gangliondan kaynaklanan parasempatik kolinerjik muskarinik uyarılara sekresyonla cevap verir. Goblet hücrelerinin membranlarında M3 muskarinik reseptörler gösterilmiştir. Ayrıca konjonktivada M1 ve M2 muskarinik reseptörler yer alır.³

Küçük çaplı aksonlar maksiller sinirin inferio-medialinde lokalize parasempatik ganglionlardan ayrılır. Bu aksonlar lakrimal bez, meibomian bezi, konjonktival goblet hücreleri ve diğer yardımcı gözyaşı bezlerinden gözyaşının salınımını sağlar. Pterigoplatin gangliondan ayrılan postganglionik sekretuar kol muskarinik reseptörleri uyarır.

Lakrimal bezin asini, duktus ve kan damarlarının innervasyonunda sempatik ve parasempatik sinir sistemi rol oynar. Parasempatik kolinerjik sinirler refleks gözyaşı salınımına yol açar. Sekretuar epitel hücrelerinin bazolateral bölümünde yer alan M3 asetilkolin reseptörleri bu salınımdan sorumludur.^{4,5}

Gözyaşının yaklaşık %25'i buharlaşarak kaybolur. Kalan %75'i ise lakrimal drenaj sistemi ile burun boşluğuna pompalanır.

Kuru göz sendromu orta ve ileri yaşta yaygın biçimde görülen bir hastalıktır. Sjögren sendromu, romatoid artrit ve diğer romatolojik hastalıkların yokluğunda bile sıklıkla izlenir. Kardiyovasküler hastalıklar, ilaç tedavisi, yaşam tarzı ve çevre kuru göz sendromunun etyopatogenezinde rol oynayabilecek çeşitli faktörler arasındadır.² Kuru göz sendromunun sıklığı özellikle yaşa bağlı olarak artar.^{7,8}

İLAÇLARA BAĞLI GELİŞEN KURU GÖZ SENDROMU

Sistemik hastalıklara bağlı olarak ilaç kullanımı sonucu kuru göz sıklığında artış izlenebilir. Özellikle antipsikotik ilaçlar antikolinerjik etkileri nedeniyle yaygın oküler yan etkiler oluştururlar. Antihistaminikler, fenotiazinler, anksiyolitikler, trisiklik antidepresanlar gözyaşının salınımını azaltırlar. Diğer yan etkiler arasında azalmış kornea refleksi, konjonktival irritasyon, kuru göz, akomodasyon bozukluğu, bulanık görme, diplopi, sekonder açı kapanması, fotofobi sayılabilir.^{9,10}

ANTİKOLİNERJİK ETKİ

Antidepresan ve antipsikotik ilaçların temel etkileri muskarinik reseptör blokajı seviyesindedir. Bu blokaja bağlı göz yüzeyinde kuruluğun yanı sıra kuru müköz membranlar, azalmış terleme, kabızlık, üriner retansiyon, taşikardi gibi bulgular izlenebilmektedir. Klozapin bu etkilerin belirgin izlendiği bir ilaçtır. Olanzapin ve kuetiapinde ise bu etkiler daha azdır.

Ziprasidon ve aripiprazol ise antikolinerjik etkilerin en az izlendiği ilaçlardır.¹¹ Ziprasidon ile yapılan en son çalışmalarda şizofreni ve bipolar hastalık tanısı ile tedavi alan hastalarda antikolinerjik yan etki izlenmemiş ve ekstrapiramidal yan etkilere, postural hipotansiyona daha az rastlanmıştır.¹² Risperidon ile olanzapinin anksiyete, ajitasyon, kuru göz gibi yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki ilaç kullanımında da gözyaşı kullanımı ihtiyacının minimal olduğu ve her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ Atipik antipsikotik tedavide antikolinerjik aktiviteyi inceleyen bir çalışmada klozapin, olanzapin ve kuetiapinin muskarinik reseptörlere önemli derecede ilgisi ispatlanmıştır.¹⁶ Demans nedeniyle tedavi alan hastalarda olanzapin, hidrosizin ve mirtezapin kullanan hastalarda diğer ilaçlara göre en yüksek düzeyde antikolinerjik yan etki izlenmiştir.¹⁷

Trisiklik antidepresan alan hastalarda sık görülen bir yan etki görme keskinliğinde azalmadır. Bu sıklıkla sikloplejik etkiye bağlıdır. Bunun dışında fotofobi, azalmış gözyaşı salınımı, diplopi, azalmış kornea refleksi, konjonktival irritasyon da görülebilir.

TABLO 1: Muskarinik asetilkolin reseptörlerine antidepresanların afinitesi.

İLAÇ	AFİNİTE
Amitriptilin	5.5
Protriptilin	4.0
Klomipramin	2.7
Trimipramin	1.7
Doksepin	1.3
İmipramin	1.1
Nortriptilin	0.7
Desipramin	0.5
Maprotilin	0.2
Atropin	55.0

Trisiklik antidepresanların muskarinik asetilkolin reseptörlerine afinitesi Tablo 1'de gösterilmiştir.⁹

Trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri antidepresan ilaçların alt tipleridir. Etki mekanizmalarına göre değişik yan etki spektrumuna sahip trisiklik antidepresan ilaçların arasında amitriptilin, nortriptilin, klomipramid, desipramid, doksepin, trimipramin, imipramin sayılabilir. Oküler yan etkilerinin dışında ağız kuruluğu, üriner retansiyon, kabızlık, ortostatik hipotansiyon, anksiyete oluşturabilirler.¹⁸ Mirtazapin kullanımında diğer trisiklik antidepresanlara göre daha az oranda antikolinerjik yan etki izlenir.¹⁹ Benzodiazepin türevi ilaçlar (diazepam, medazepam, oksazepam vb.), karbamatlar (meprobamat, mebutamat vb.), difenilmetan deriveleri (hidrosizin, kaptodiamin) anksiyolitik ilaçların alt tipleri olup antidepresanlarla benzer mekanizma üzerinden kuru göz sendromuna neden olurlar.²⁰⁻²³

SONUÇ

Çeşitli hastalıklarla birlikteliği sıklıkla izlenebilen kuru göz sendromunun teşhis ve tedavisinin yapılması oküler yüzey hastalıklarının önlenmesinde büyük önem taşır. Antikolinerjik yan etkiye sahip antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanılması kuru göz semptomlarının oluşmasına veya mevcut semptomların artmasına neden olabilir. Bu nedenle kuru göz sendromu mevcut olan, oküler yüzey değişiklikleri izlenen hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve seçilecek ilaç grubunun buna yönelik planlanmasında oftalmolojik açıdan büyük fayda vardır.

KAYNAKLAR

1. Tabbara KF, Wagoner MD. Diagnosis and management of dry-eye syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:61-75.
2. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81.
3. Toshida H, Nguyen DH, Beuerman RW, Murakami A. Evaluation of novel dry eye model: preganglionic parasympathetic denervation in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4468-75.
4. Hodges RR, Dartt DA. Regulatory pathways in lacrimal gland epithelium. *Int Rev Cytol* 2003;231:129-96.
5. Ding C, Walcott B, Keyser KT. Sympathetic neural control of the mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1513-20.
6. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
7. Apostol S, Filip M, Dragne C, Filip A. Dry eye syndrome. Etiological and therapeutic aspects. *Oftalmologia* 2003;59:28-31.
8. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369-73.
9. Remick RA. Anticholinergic side effects of tricyclic antidepressants and their management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:225-31.
10. Herridge CF. A retrospective assessment of the long-term effects of dothiepin. *Int Pharmacopsychiatry* 1975;10:208-12.
11. Monkul ES, Akdede BB. Yeni kuşak antipsikotiklerden aripiprazol: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15:198-203.
12. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev* 2007;13:137-77.
13. Martin H, Slyk MP, Deymann S, Cornacchio MJ. Safety profile assessment of risperidone and olanzapine in long-term care patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4:183-8.
14. Mulsant BH, Gharabawi GM, Bossie CA, Mao L, Martinez RA, Tune LE, et al. Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1708-14.
15. Ren XS, Huang YH, Lee AF, Miller DR, Qian S, Kazis L. Adjunctive use of atypical antipsychotics and anticholinergic drugs among patients with schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:65-71.
16. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Kirshner MA, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2006;88:63-72.
17. Chan WY, Setter SM, Sclar DA, Salek S, Corbett C, Henriksen AL. The use of anticholinergic medications in homebound elderly patients with dementia. *Consult Pharm* 2006;21:391-9.
18. Tunca Z. [Antidepressant treatment: what we have to know about drug choice, using principles, side effects, drug - drug interactions, and special situations] *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:68-71.
19. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs* 1999;57:607-31.
20. Dubois D. Toxicology and overdose of atypical antipsychotic medications in children: does newer necessarily mean safer? *Curr Opin Pediatr* 2005;17:227-33.
21. Jeppesen KV, Fledelius HC. Femoxetine and eye function. A study of possible anticholinergic side effects. *Pharmacopsychiatry* 1985;18:231-4.
22. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin* 1992;2:73-96.
23. Schatzberg AF. Clinical efficacy of reboxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 10:31-8.