



Pregabalin ile İntihar Girişimi Sonrasında Gelişen Bilateral Seröz Maküla Dekolmanı

Bilateral Serous Macular Detachment After Attempted Suicide with Pregabalin

© Burak Tanyıldız*, © Baran Kandemir*, © Mehmet Serhat Mangan**, © Aise Tangılntız***, © Eren Göktaş*, © Şaban Şimşek*

*İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Yirmi dört yaşında kadın hasta pregabalin ile intihar girişimi sonrasında 2 haftadır devam eden bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 20/40, sol gözde 20/50 idi. Bilateral görme keskinliği düşüklüğü seröz maküla dekolmanı ile ilişkililiydi. Optik koherens tomografi ile her 2 gözdeki foveal seröz dekolman tespit edildi. Topikal nepafenak %0,1 göz damlası 8 saatte bir damla olarak başlandı ve 4 hafta süreyle devam edildi. Başvurudan 1 ay sonra, bilateral seröz maküla dekolmanı tamamen geriledi ve EİDGK her 2 gözde 20/20'ye yükseldi. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu, literatürde bildirilen pregabalin intoksikasyonuna bağlı gelişen ilk bilateral seröz maküla dekolmanı olgusudur.

Anahtar Kelimeler: Optik koherens tomografi, pregabalin, seröz maküla dekolmanı, intihar

Abstract

A 24-year-old female presented with bilateral vision loss following attempted suicide with pregabalin. Her best-corrected visual acuity (BCVA) was 20/40 in the right eye and 20/50 in the left eye. The bilateral visual disturbance was associated with serous macular detachment. Fundus examination of both eyes showed foveal serous retinal detachment, which was confirmed by optical coherence tomography. Topical nepafenac 0.1% eye drops were started as single drop every 8 hours for 4 weeks. One month later, the serous macular detachment had regressed and BCVA increased to 20/20 in both eyes. To the best of our knowledge, this is the first reported case of bilateral serous macular detachment presumably caused by pregabalin intoxication.

Keywords: Optical coherence tomography, pregabalin, serous macular detachment, suicide

Giriş

Pregabalin, antiepileptik, analjezik ve anksiyolitik etkileri olan bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur.^{1,2} Bu etkiler, pregabalinin presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak hücre içine kalsiyum girişini düzenlemesi ve bunun sonucu olarak glutamat, norepinefrin, substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nörotransmitterlerin salınımının azalmasıyla ortaya çıkar.^{3,4}

Pregabalinin kötüye kullanımı ile ilgili yayınlar son yıllarda artış göstermiştir.^{5,6} Pregabalin yüksek dozlarda alındığında afektif bozukluk, somnolans, konfüzyon durumu, ajitasyon ve huzursuzluk gibi yan etkiler ortaya çıkarabilir.⁷

Pregabalinin yaygın görülen oküler yan etkileri arasında bulanık görme⁷, diplopi⁸ bulunmaktadır. Daha nadir olarak gözlerde ağrı, fotopsi, iritasyon gibi yan etkiler bildirilmiştir.⁷

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burak Tanyıldız, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 554 277 57 17 E-posta: buraktanyildiz@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8245-8389

Geliş Tarihi/Received: 02.03.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.05.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu olgu sunumunda oral pregabalin ile intihar girişimi sonrasında gelişen bilateral seröz maküla dekolmanı olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Yirmi dört yaşında kadın hasta 2 haftadır devam eden bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın alınan anamnezinden 2 hafta önce 15 tablet pregabalin (Lyrica, 300 mg; Pfizer, Tadworth; Birleşik Krallık) içerek intihar girişiminde bulunduğu, dış merkez acil servisine bilinci kapalı ve nöbet geçirir durumda götürüldüğü öğrenildi. Hastanın epikrizi incelenerek elde edilen verilere göre acil servisteki ilk muayenesinde kan basıncı: 100/60 mmHg, nabız: 165/dakika, solunum sayısı: 34/dakika, ateş: 36,8 °C saptanmış. Hemogram ve biyokimya değerleri normal sınırlarda bulunmuş. Yoğun bakım koşullarında takip edilen hastanın arteriyel kan gazı incelemesinde pH: 7,79, PaO₂: 45 mmHg, PaCO₂: 55 mmHg, HCO₃: 7,9 mmol/L, BE: -33,6 mmol/L saptanmış. Kandaki ilaç düzeyi değerlendirilememiş. Derin metabolik asidoz ve konvülsiyon tablosu bulunan hastaya intravenöz yolla hidrasyon, 20 ampul NaHCO₃ ve 0,05 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche) tedavisi başlanmış. Tedavi sonrasında arteriyel kan gazı incelemesinde pH: 7,41, PaO₂: 145 mmHg, PaCO₂: 31,8 mmHg, HCO₃: 18,8 mmol/L, BE: -3,3 mmol/L saptanmış. Takiplerinin 3. gününde hastanın genel durumunda düzelme görülmüş ve bilinci açılmış. Bu süreçte bulanık görme şikayetleri gelişen hasta, taburcu edilerek göz bölümüne konsülte edilmiş. Göz muayenesinde bilateral seröz eksüdatif maküla dekolmanı saptanması üzerine hasta ileri tetkik ve tedavi için kliniğimize yönlendirilmiş.

Kliniğimizde yapılan muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 20/40, sol gözde 20/50 idi. Ön segment muayenesi her 2 gözde doğaldı. Göz içi basınçları normal sınırlardaydı. Fundoskopik muayenesinde her 2 gözde fovea reflesinin kaybolduğu görüldü (Resim 1a, b). Fundus floresein anjiyografisinde her 2 gözde arka kutupta erken fazlarda başlayıp geç fazlarda devam eden hipofloresan odaklar saptandı (Resim 1c, d, e, f). Hastanın dış merkezde ve kliniğimizde çekilen optik koherens tomografi (OKT) görüntülerinde her 2 gözde subretinal sıvının olduğu tespit edildi (Resim 2a, b, c, d). Hastanın öyküsü ve muayene bulgularına dayanarak, hastada pregabalin intoksikasyonuna bağlı seröz maküla dekolmanının geliştiği düşünüldü. Tedavi olarak günde 3 kez topikal nepafenak %0,1 (Nevanac Alcon, Forth Worth, Teksas, Amerika Birleşik Devletleri) başlandı. Subretinal sıvı 1 ay sonunda tamamen geriledi (Resim 2e, f). Topikal tedavi kesildi. İlk başvurusundan 3 ay sonra yapılan muayenesinde EİDGK her 2 gözde 20/20 idi ve OKT'de subretinal sıvı görülmedi.

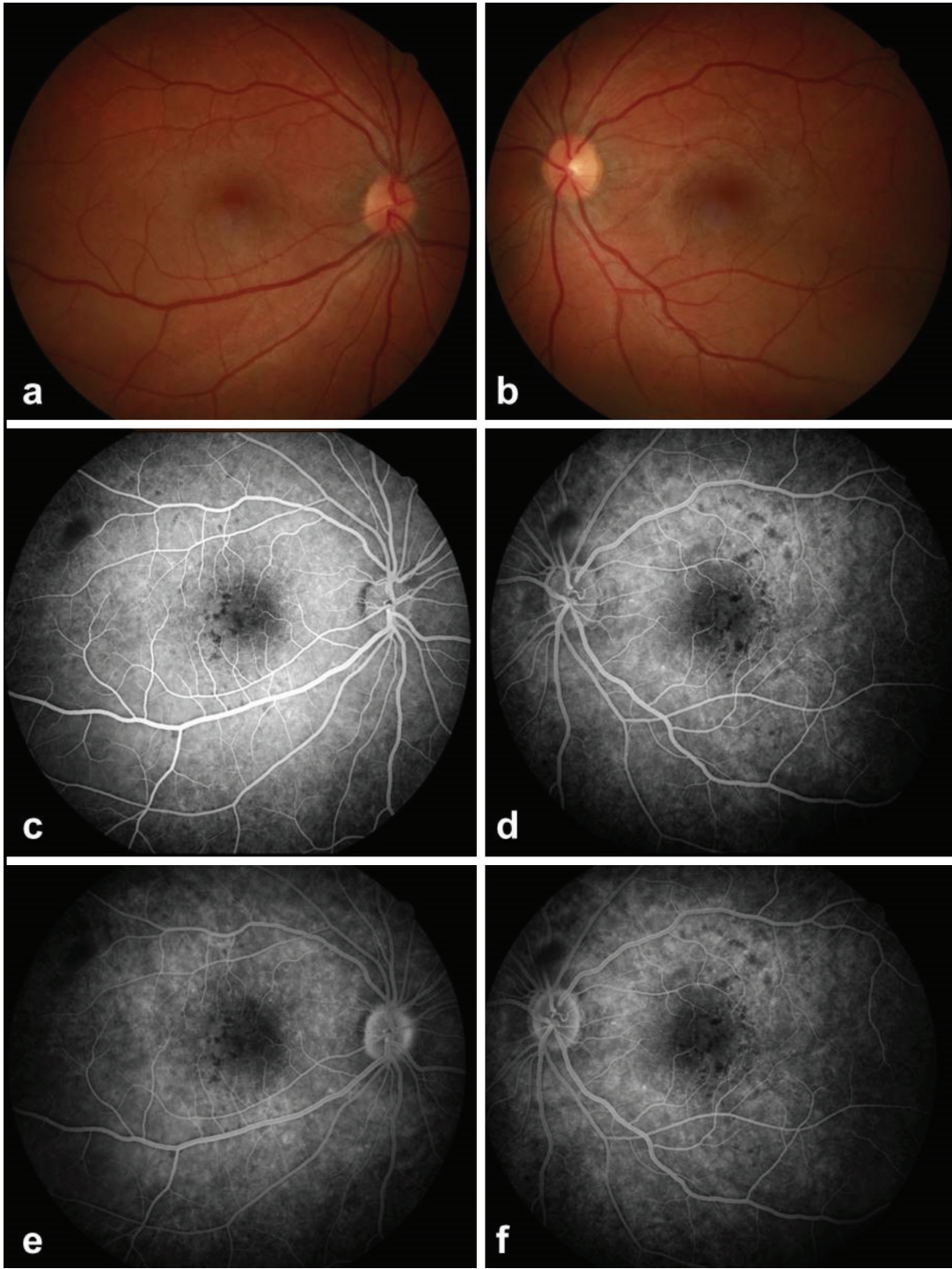
Tartışma

Pregabalin, GABA'nın yapısal bir analogudur. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitelerine

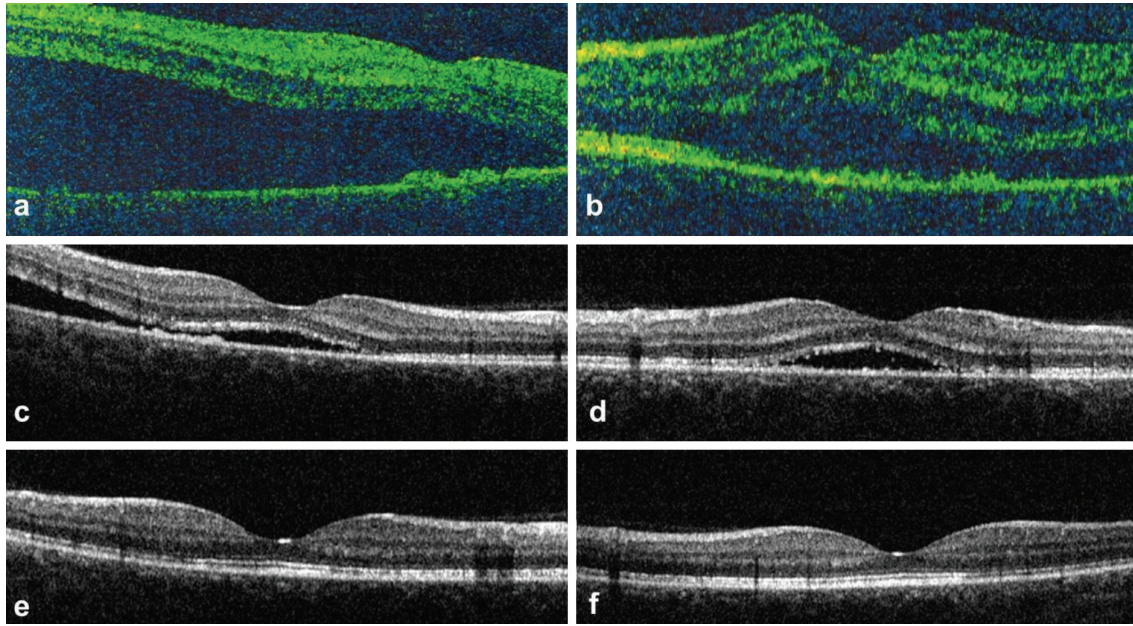
bağlanarak hücre içine kalsiyum akışını bloke eder ve bu şekilde glutamat, norepinefrin, substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptit gibi eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltır.⁹ Bu etki mekanizması ile pregabalin nöropatik ağrı, epilepsi ve anksiyete gibi bozukluklarda kullanılmaya başlanmıştır.^{9,10,11}

Sunduğumuz olgu pregabalin ile intihar girişimi sonrasında seröz maküla dekolmanı gelişmesi sebebiyle görme bulanıklığı şikayetleri yaşayan yirmi dört yaşında kadın bir hastaydı. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde belirgin bir özelliğin olmaması, yoğun bakımdaki tedavi sürecinde metabolik asidoz dışında belirgin bir sistemik patolojinin görülmemesi seröz dekolmanın pregabalinin etkisi sonucu ortaya çıktığını düşündürdü. Literatürde ülkemizden pregabalin, alkol ve marihuana ile intihar girişimi sonrasında unilateral hemorajik maküla infarktı gelişen bir olgu bildirilmiştir.¹² Yazarlar bu olgudaki maküla iskemisinin marihuana ilişkili arterit ve bozulmuş vasküler otoregülasyonla, pregabalin bağli gelişen sistemik hipotansiyona sekonder olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim olgumuzda fundus floresein anjiyografide görülen hipofloresan noktaların ve OKT'de görülen subretinal sıvının muhtemel ilaç etkisi sonucunda koroid damarlarında gelişen vasküler dolum defektiyle ve koroidal vasküler geçirgenliğinin artışıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ancak indosiyanın yeşili anjiyografisi ve geliştirilmiş derin görüntüleme mod OKT görüntülemelerinin yapılamaması nedeniyle koroid dolaşımı ve koroid kalınlığı hakkında yeterli veri elde edilemedi.

Pregabalinin terapötik kullanım endikasyonu oldukça geniştir. Periferik nöropatik ağrı, fibromiyalji, epilepsi, yaygın anksiyete bozukluğu ve parsiyel konvülsiyonlu hastalarda endikedir.⁷ Pregabalinin yanlış kullanımı ve kötüye kullanımı ile ilgili bildirilen yayınlar son yıllarda artış göstermiştir.^{5,13,14} Özellikle opioid kötüye kullanım öyküsü olanlarda pregabalin kötüye kullanım yatkınlığı da görülmüştür.¹⁴ Sonuç olarak kullanım endikasyonu bu kadar geniş olan pregabalinin yanlış kullanımına veya kötüye kullanımına bağlı göz üzerinde oluşabilecek yan etkiler literatürde kısıtlı olarak bildirilse de göz hekimleri olarak seröz maküla dekolmanı veya maküla infarktı saptadığımız olgularda ilaç kullanım saptadığımız olgularda ilaç kullanım öyküsünün ayrıntılı olarak sorgulanması gerekmektedir. Pregabalinin retina veya koroid üzerindeki doz bağımlı veya dozdan bağımsız etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Resim 1. Yirmi dört yaşında kadın hastanın kliniğimize ilk başvurusundaki renkli fundus fotoğrafı ve fundus floresein anjiyografisi; (a, b) renkli fundus fotoğrafında her 2 gözde subretinal sıvıya bağlı olarak fovea reflexinin kaybolduğu görülmektedir; (c, d) fundus floresein anjiyografisinde her 2 gözde arka kutupta erken fazlarda başlayıp; (e, f) geç fazlarda devam eden hipofloresan noktaların görünümü



Resim 2. Hastanın yoğun bakımdan taburcu edildikten sonra dış merkezde ve kliniğimizde çekilen optik koherens tomografi görüntüleri; (a, b) dış merkezde intihar girişiminden 3 gün sonra çekilen optik koherens tomografide sağ gözde daha belirgin olmak üzere her 2 gözde seröz dekolman gelişmiş olduğu görülmekte; (c, d) 1 hafta sonra kliniğimizde çekilen ilk optik koherens tomografide her 2 gözde subretinal sıvının başlangıç optik koherens tomografisine göre belirgin olarak azaldığı izlendi; (e, f) 1 ay sonra çekilen optik koherens tomografide subretinal sıvının tamamen çekildiği görüldü

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Burak Tanyıldız, Baran Kandemir, Mehmet Serhat Mangan, Aise Tangılntız, Eren Göktaş, Şaban Şimşek, **Konsept:** Burak Tanyıldız, **Dizayn:** Burak Tanyıldız, Baran Kandemir, **Veri Toplama veya İşleme:** Burak Tanyıldız, Eren Göktaş, **Analiz veya Yorumlama:** Burak Tanyıldız, Şaban Şimşek, **Literatür Arama:** Burak Tanyıldız, Mehmet Serhat Mangan, Aise Tangılntız, **Yazan:** Burak Tanyıldız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, Londborg PD, Bielski RJ, Zimbrow DL, Davidson JR, Liu-Dumaw M. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:533-540.
- Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2005;46:1926-1936.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha_2\delta$ ($\alpha_2\delta$) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007;73:137-150.
- Di Guilmi MN, Urbano FJ, Inchauspe CG, Uchitel OD. Pregabalin modulation of neurotransmitter release is mediated by change in intrinsic activation/inactivation properties of Ca^{2+} channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336:973-982.
- Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs*. 2014;28:491-496.
- Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:1185-1215.
- Lyrice® (pregabalin) Prescribing Information. Pfizer Pharmaceuticals LLC. New York, NY 10017. June 2012. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=561>.
- Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45:20-27.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha_2\delta$ ($\alpha_2\delta$) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007;73:137-150.
- Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136:150-157.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:771-782.
- Aktaş S, Tetikoğlu M, İnan S, Aktaş H, Özcür F. Unilateral hemorrhagic macular infarction associated with marijuana, alcohol and antiepileptic drug intake. *Cutan Ocular Toxicol*. 2017;36:88-95.
- Daly C, Griffin E, Ashcroft DM, Webb RT, Perry IJ, Arensman E. Intentional Drug Overdose Involving Pregabalin and Gabapentin: Findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007-2015. *Clin Drug Investig*. 2017;38:373-380.
- Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*. 2017;77:403-426.