

# Tianeptin (İlaç Kötüye) Kullanımına Bağlı Toksik Lökoensefalopati: Olgu Sunumu

İlknur Güçlü Altun<sup>1</sup>, Harika Köşlük Gürler<sup>2</sup>, Banu Özen Barut<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye.

## Abstract

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyaz cevherin detaylı görüntülenmesi sonucu lökotoksik sendromlar ayrıntılı tanımlanabilmektedir. Toksik lökoensefalopati (TL), lökotoksik ajanlara bağlı serebral beyaz cevher bozukluğudur ve klinik spektrumu oldukça geniştir. Birçok ajanın bu tabloya neden olabileceği bildirilmiştir. Literatürde de benzer örneği olan tianeptin kullanımı sonucu oluşan genç yaşta toksik lökoensefalopati tablosu sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Lökoensefalopati, tianeptin, toksik

## Giriş

Toksik lökoensefalopati (TL), lökotoksik ajanlara maruz kalmanın neden olduğu serebral beyaz cevher bozukluğudur. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) öncesinde beyinde toksik bozukluklar nöropatolojik olarak tanımlanırdı. MRG ile beyaz cevherin detaylı görüntülenmesi bir dizi lökotoksik sendromu ortaya çıkardı. TL hafif, geçici bilişsel işlev bozukluğundan konfüzyon, koma ve ölüme kadar giden geniş klinik çeşitliliği içerir ve maruziyet meydana geldikten çok sonra ortaya çıkabilir<sup>1</sup>.

Akut toksik lökoensefalopati (ATL), tedaviden sonra veya hastalık seyrinin erken döneminde toksinin kesilmesinin ardından düzelebilen potansiyel olarak geri dönüşümlü bir durumdur; MRG’de, ATL değişken olarak FLAIR / T2WI üzerinde anormal sinyale sahiptir, ancak anormallikler tipik olarak normal görünen beyaz maddeye (NAWM) göre DWI’de hiperintensite ve eşlik eden ADC haritalarında hipointensite olarak görülebilir. ATL tipik olarak periventriküler beyaz cevherden subkortikal beyaz cevhere uzanan yolları yaygın olarak simetrik bir dağılımda etkiler. Vakaların az bir kısmında, atipik tutulum alanları bazal gangliyonlar, talamus, beyin sapı, kapsula interna ve serebellumu içerir<sup>2</sup>.

ATL’nin kesin patofizyolojik mekanizması bilinmemekle birlikte, ön histolojik kanıtlar, çeşitli endotel hasarlarının daha sonra ve genellikle intramiyelinelik ödemle sonuçlandığını göstermektedir<sup>3,4</sup>. Yetişkinlerde ATL’nin en yaygın nedenleri arasında kemoterapötik ajanlar, immüno-supresan tedavi, yasa dışı ilaç kullanımı ve özellikle opioid aşırı kullanımından kaynaklanan aşırı ilaç kullanımı yer alır.

Benzodiazepin ve bazı antidepresanların aşırı ve kötüye kullanımının toksik lökoensefalopatiye neden olduğu literatürde bildirilmiştir. Burada genç yaşta tianeptin kötüye kullanımı ile ilişkili ATL olduğu düşünülen bir olgu paylaşılmıştır.

## Olgu Sunumu

23 yaşında kadın hasta 2020 Haziran’ında bilinç kaybı nedeniyle acil servise getirildi. Hastanın yakınlarından; odasından çıkmaması ve sürekli uyuması üzerine yanına gidildiğinde ağzından köpük geldiği, morardığı ve uyandırılmadığı öğrenildi. Hastanın tıbbi geçmişinde intihar öyküsünün olduğu, düzensiz bir şekilde ne kadar süre ve ne kadar dozda olduğu tam öğrenilemeyen pregabalın, mir-tazapine ve tianeptin kullanımının olduğu öğrenildi. Alkol ya da madde kullanımı bildirilmedi.

Acile başvurduğunda hastanın bilinci kapalı, solunumu zayıf ve oksijen saturasyonu düşük olduğundan entübe edilerek yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın pupilleri izokorik, bilateral ışık refleksi ve okulosefalik refleksi alınıyordu. Ağrılı uyarana yanıt ve patolojik refleksi yoktu.

Hastanın ciddi aspirasyon pnömonisi saptandı ve yoğun bakımda entübe olarak takip edildi. Biyokimyasal parametrelerinde Glukoz:203mg/dl üre:23 mg/dl kreatinin:0.23 mg/dl AST:83 U/L ALT:74 U/L Na:144 mmol/L K: 3.7 mmol/L Ca:7.7 mg/dl vardı, kan tablosunda lökosit ve CRP yüksekliği hakimdi. Hastada toksikoloji çalışması yapılamadı. Beyin görüntülemesinde kranial BT ‘sinde yay-

**Corresponding Author:** İlknur Güçlü Altun **e-mail:** ilknurguclu@yahoo.com

**Received:** 06.08.2021 • **Accepted:** 09.11.2021

**Cite this article as:** Altun IG, Gurler HK, Barut BO. Tianeptin (ilaç kötüye) kullanımına bağlı toksik lökoensefalopati: olgu sunumu. Eurasian J Tox. 2021;3(3):52-55.

gın ödem gözlemlendi. Yatak başı EEG'sinde jeneralize 2-3 Hz delta frekansında yavaş dalga aktivitesi izlendi, zemin aktivitesi izlenmedi. (Figür 1) Hastanın genel durumu nedeniyle MRG yapılmadığından düzenli EEG takipleriyle kontrolü yapıldı. Daha sonra hastanın kliniğinde gözlerinin sağa deviyeye olduğu sol kolunda klonik atımların eşlik ettiği fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbetlerin eşlik etmesi üzerine levetirasetam yükleme ve idame tedavisi başlandı. Hastanın EEG'leri non konvulziv status epileptikus kriterlerini tam olarak karşılamamakla birlikte nöbetlerinin sık tekrarlama üzerine status dozunda sedasyon yapıldı ve kontrol EEG'sinde zemin aktivitesinin düzeldiği görüldü. (Figür 3) Hastanın taşikardi ve ajitasyonu nedeniyle tedavisine klonazepam eklendi. Genel durumunda biraz düzelme saptanan ve uyanıklığı sağlanan hastanın çekilen beyin MRG sonucu toksik lökoensefalopatinin karakteristik beyaz cevher hasarını gösterdi. (Figür 2) Yaklaşık 3 aylık yoğun bakım takibinin sonunda hastanın nörolojik muayenesinde uyanık, sözel iletişime girdiği, tetraparezik, derin tendon reflekslerinin canlı olduğu tespit edildi. Trakeostomi ile takip edilen hastanın halen fizik tedavi ve rehabilitasyon süreci devam etmektedir.

## Tartışma

Radyolojik olarak kraniyal MRG ile toksik lökoensefalopati tanısı alan bu olguda hastanın kullandığı ilaçlardan yola çıkarak bu kliniğe en olası neden olabilecek ajanın tianeptin olduğu düşünülmüştür<sup>5</sup>.

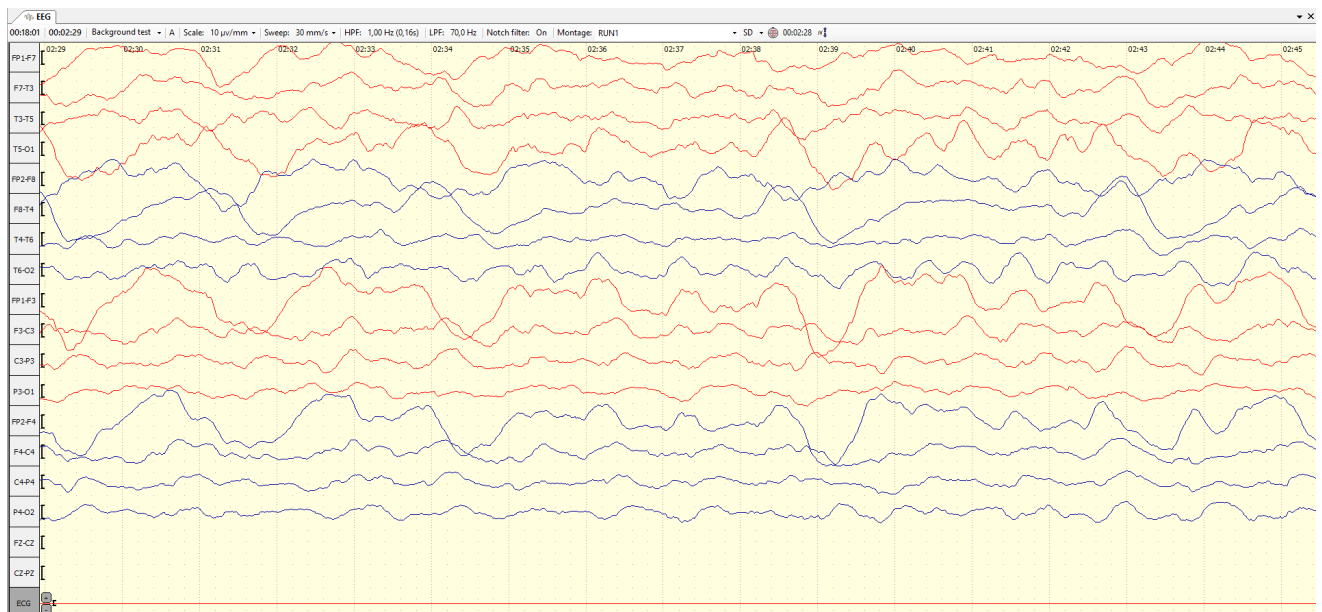
Tianeptin, serotonin alımını artıran, dopamin sinyalinin artıran, glutamat sinyalinin modüle eden ve mu ( $\mu$ ) ve delta<sup>δ</sup> opioid reseptörlerini uyaran atipik bir trisiklik antidepressandır<sup>6,7,8</sup>.

Tianeptin anksiyolitik ve öforik etkileri nedeniyle de kullanılabilir<sup>9</sup>. Tianeptin bağımlılığı ve anksiyete, terleme, miyalji, titreme ve depresyondan oluşan bir yoksunluk sendromu tanımlanmıştır. Tianeptin aşırı doz ölümleri, 4.000 ila 18.000 ng / mL arasında değişen serum konsantrasyonları ile ilişkilidir<sup>10</sup>.

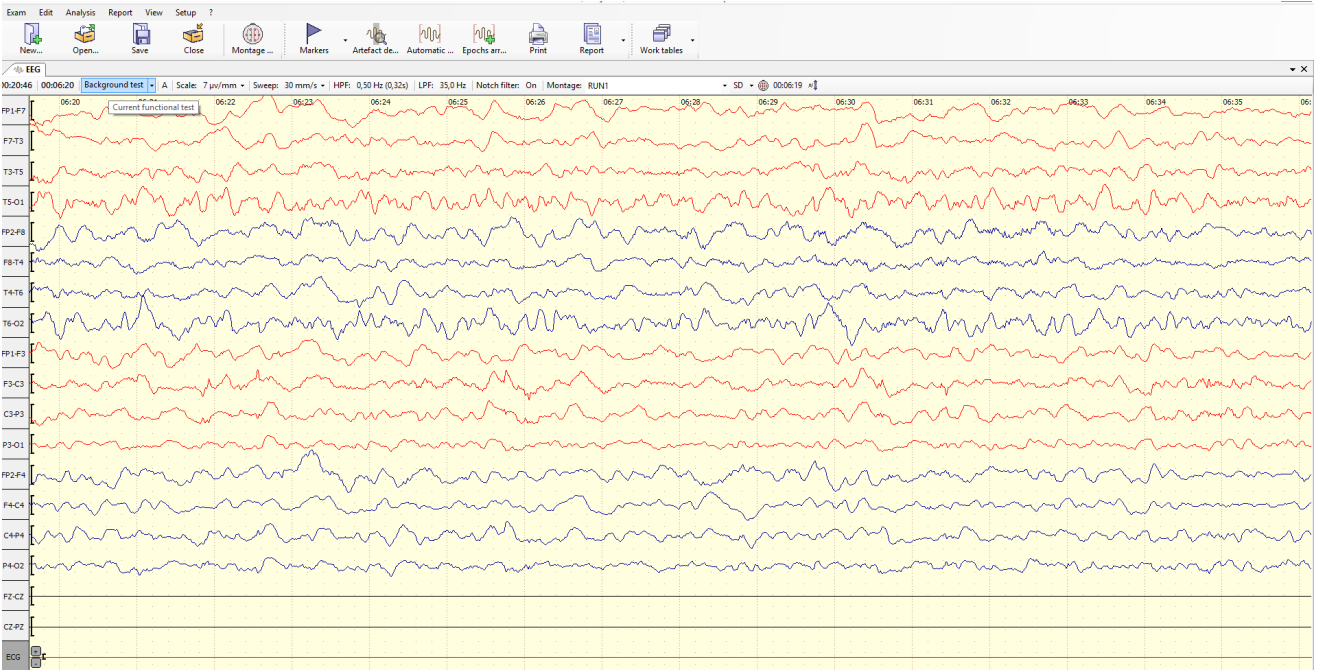
Literatürde benzer bir vakanın tianeptin düzeyinin aşırı yüksek saptandığı ve hastanın kabulünden 19 gün sonra öldüğü bildirilmiştir<sup>11</sup>. Bu olguda olduğu gibi bilinç kaybı tablosu ile başvurmuştur ve kraniyal görüntüleme supratentoryal simetrik beyaz madde tutulumu izlenmiştir. Her iki olgunun klinik ve kraniyal görüntüleme bulguları benzerdir, literatürdeki olgudan farklı olarak bu olguda toksikolojik çalışma yapılamamıştır ve hastanın prognozu daha iyi seyretmiştir.

Bu olguda tianeptinin uzun süre, yüksek doz kullanımına; pregabalin ve mirtazapinin eklenmesiyle bilinç kaybı gelişen ve epileptik nöbetler ile seyreden klinik tabloya dikkat çekilmiştir. Bu vakada toksikoloji paneli çalışılmadığından nedensellik tam olarak ortaya konamasa da, olgunun literatürdeki vaka ile benzerliği tianeptine bağlı toksik lökoensefalopati tanısını desteklemektedir. Hastanın GABA üzerinden etki eden pregabalin ve SSRI olan mirtazapin kullanımının toksik etkiyi pekiştirmiş olabileceği düşünülmüştür.

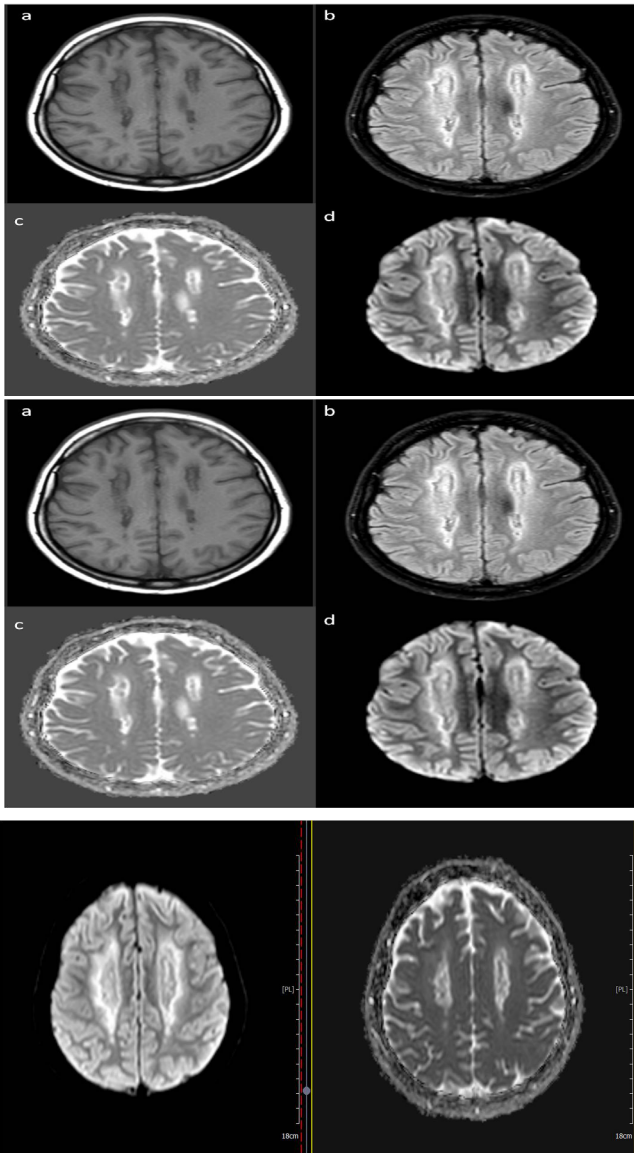
Toksik lökoensefalopati hipoksiye bağlı lökoensefalopati ile karışabilir de nörogörüntüleme bulguları ile ayırt edilebilir. Geri döndürülebilir bileşenlerden bağımsız olarak difüzyon üzerindeki anormalliklerin dağılımını FLAIR üzerindeki dağılımla karşılaştırarak hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) ve toksik lökoensefalopatinin ayırt edilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca FLAIR üzerindeki kortikal hiperintensiteler HIE'yi akut toksik lökoensefalopatinin sadece periventriküler beyaz cevher bulgularından ayırır.



**Figure 1.** EEG'de jeneralize 2-3 Hz delta frekansında yavaş dalga aktivitesi izlendi, zemin aktivitesi izlenmedi. (01.07.2020)



**Figür 2:** Kontrol EEG'de 5-6 Hz teta aktivitesinden oluşmuş zemin aktivitesi izlendi. (12.07.2020)



**Figür 3:** Beyin MRG toksik lökoensefalopatinin karakteristik beyaz cevher hasarını göstermektedir.

Diğer geri döndürülebilir tablo olan posterior reversibl ensefalopati sendromunda tipik olarak FLAIR’de korteks veya subkortikal beyaz madde etkilenir ve nadiren azalmış difüzyon içerir, toksik lökoensefalopatide ise periventrüküler beyaz maddenin simetrik tutulumu sözkonusudur Tianeptin, depresif sendromların tedavisi için 25 ülkede onaylanmış atipik bir antidepresandır. Toplumdaki ve yatan hasta servislerinde psikiyatri hastaları arasında Tianeptin kötüye kullanımı son yıllarda giderek artan bir şekilde rapor edilmektedir. Literatürde cinsiyet ve yaş aralığı açısından değişik bulgular bildirilmekle birlikte ölümle sonuçlanan vakalar nadir değildir. Tianeptin kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilişkili en belirgin fenomen, daha fazla ilaç kötüye kullanımını sürdüren, belirgin öfori ve çekilme semptomlarıdır<sup>7,8</sup>.

Eroin gibi yasadışı toksik maddeler, opioid gibi birçok ilaç ve kemoterapi ajanları akut toksik lökoensefalopati ile ilişkilendirilmiştir. Klinik açıdan toksik lökoensefalopatiden şüphelenildiğinde kranial görüntülemenin tanı değeri önemlidir. Tianeptin, kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyeli olan bir ilaçtır. Önceden madde kötüye kullanımı öyküsü olan hastalara tianeptin reçetesi yazılırken dikkatli olunmalıdır ve tedavi süresince ilaç kötüye kullanımı için yakından izlenmelidir. Bu olgu tianeptin ve diğer antidepresanların kötüye kullanımına bir halk sağlığı sorunu olarak dikkat çekmek istenmiştir.

## Kaynaklar

1. Filley CM, McConnell BV, Anderson CA. The Expanding Prominence of Toxic Leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017 Fall;29(4):308-318.
2. Koxsel Y, Ozutemiz C, Rykken J, Ott F, Cayci Z, Oswood M, McKinney AM. "CHOICES": An acronym to aid in delineating potential causes of non-metabolic, non-infectious acute toxic leukoencephalopathy. *Eur J Radiol Open*. 2019 Jun 28;6:243-257.
3. McKinney A.M. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2009;193(1):192–206.
4. Ozutemiz C. Acute toxic leukoencephalopathy: etiologies, imaging findings, and outcomes in 101 patients. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2019;40(2):267–275.
5. Rimkus Cde M. Toxic leukoencephalopathies, including drug, medication, environmental, and radiation-induced encephalopathic syndromes. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2014;35(2):97–117.
6. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, vd. Tianeptinin (Stablon) nörobiyolojik özellikleri: monoamin hipotezinden glutamaterjik modülasyona. *Mol Psychiatry* 2010; 15 : 237–49.
7. Springer J, Cubala WJ. Psikiyatri hastalarında Tianeptin kötüye kullanımı ve bağımlılığı: literatürdeki 18 vaka raporunun gözden geçirilmesi. *J Psychoactive Drugs* 2018; 1 : 1–6.
8. Lauhan R, Hsu A, Alam A, Beizai K. Tianeptine Abuse and Dependence: Case Report and Literature Review. *Psychosomatics*. 2018 Nov;59(6):547-553.
9. Dresse A, Rosen JM, Brems H, Masset H, Defrance R, Salvadori C. Gıdanın tianeptin ve ana metabolit kinetiği üzerindeki etkisi. *J Clin Pharmacol* 1988; 28 : 1115–9.
10. Baselt RC. İnsanda toksik ilaçların ve kimyasalların dağılımı. 7. baskı. Foster City, CA: Biyomedikal Yayınları; 2004.
11. Goodnough R, Li K, Fouladkou F, Lynch KL, Shah M, Smollin CG, Blanc PD. Notes from the Field: Toxic Leukoencephalopathy Associated with Tianeptine Misuse - California, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly. Rep*. 2018 Jul 13;67(27):769-770