

# Tianeptin Bağımlılığı: Bir Olgu Sunumu

Nergis Lapsekili<sup>1</sup>, K. Fatih Yavuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Psikiyatrist, Çorlu Asker Hastanesi Psikiyatri Kliniği,  
Çorlu, Tekirdağ - Türkiye*  
<sup>2</sup>*Psikiyatrist, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye*



## ÖZET

Tianeptin bağımlılığı: Bir olgu sunumu

Antidepresan kullanımıyla ilgili olarak, genellikle rastlanan klinik problemler, hastanın ilacı söylenenden daha düşük dozda alması ve istenilenden daha erken tedaviyi sonlandırmasıdır. Antidepresanlarla çekilme belirtilerinin olması uzun zamandır bilinen bir bilgidir fakat tolerans ve kompulsif ilaç kullanımı gibi bağımlılığın diğer özellikleri oldukça nadirdir. Tianeptinin nörobiyolojik özellikleri, birçok nörotransmitter sisteminin dinamik etkileşimini içermektedir. Glutamaterjik sistem üzerine etkilerinin, bu molekülün tetiklediği olaylar zincirinde ve antidepresan etkinliğinde anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu makalede de, "tianeptin bağımlılığı" tanısı konmuş olan bir vaka üstünden tianeptinin kötüye kullanıma potansiyeli özellikle glutamaterjik sistem üzerine olan etkileri üstünde durularak açıklanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Antidepresan, bağımlılık, tianeptin

## ABSTRACT

Tianeptine abuse: a case report

Common clinical problems associated with antidepressant therapy, are usage of a lower dose than recommended and cessation of the drug prematurely by the patients themselves. Withdrawal symptoms have been known for a long time, but other features of addiction, such as tolerance and compulsive drug use are very rare. The neurobiological properties of tianeptine involve a dynamic interplay between numerous neurotransmitter systems. The effects of tianeptine on the glutamatergic system can provide a key action in the cascade of events triggered by this compound and its antidepressant efficacy. In this article, with particular emphasis on the effects of tianeptine on the glutamatergic system, the abuse potential of the drug was explained through a case with "Tianeptine addiction" diagnosis.

**Key words:** Antidepressant, addiction, tianeptine

Yazışma adresi / Address reprint requests to:

Psikiyatrist Nergis Lapsekili,  
Çorlu Askeri Hastanesi Psikiyatri Kliniği,  
Çorlu, Tekirdağ - Türkiye

Telefon / Phone: +90-282-651-1051

Faks / Fax: +90-282-652-1846

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
nergislapsekili@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
27 Şubat 2013 / February 27, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
10 Mart 2013 / March 10, 2013

## GİRİŞ

Antidepresanlarla çekilme belirtilerinin görülmesi uzun zamandır bilinen bir bilgidir, fakat tolerans ve kompulsif ilaç kullanımı gibi bağımlılığın diğer özellikleri ile oldukça nadir karşılaşılır (1,2). Genellikle rastlanan klinik problemler, hastanın ilacı söylenenden daha düşük dozda alması ve istenilenden daha erken tedaviyi sonlandırmasıdır. Birçok antidepresanın farmakodinamik özelliği ve ilaç alımından sonra, akut hoş giden bir etkinin oluşmaması teorik olarak bağımlılığı olası kılmamaktadır.

Bağımlılık, en belirgin özelliği kompulsif madde kullanımını olan bir sendrom olarak tanımlanabilir. Antidepresan ilaçların bağımlılık yapmadığı kabul edilmekle birlikte, literatürde bu görüşü desteklemeyen sonuçlar da bulunmaktadır. Haddad'ın (3) antidepresanların bağımlılık yapıp yapmadığı ile ilgili gözden geçirme çalışmasında, 1963'ten bu yana İngilizce olarak

yayınlanmış olgu sunumları taranmıştır ve antidepresan kullanımı konusunda Amerikan Psikiyatrik Bozuklukları Tanı ve Sınıflandırma Sistemi'ne (DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) göre madde bağımlılığı ölçütlerini karşılamakta olan 21 olgu olduğu bildirilmiştir.

Tianeptinin depresyonda etkinliği ortaya konmuş olmakla birlikte, bu etkisini monoamin hipoteziyle açıklamak mümkün görünmemektedir. Çünkü tianeptin SSGİ'lerinden (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) farklı olarak, serotonin geri alımını arttırmaktadır. Aslında tianeptin, depresyonun etiolojisinin ve antidepresanlarla tetiklenen santral mekanizmaların karmaşıklığını farketmemize katkıda bulunmuştur. Literatürde, tianeptin kullanımı bağımlılık düzeyinde olan olgular bildirilmiştir (4-6). Bu makalede de, "tianeptin bağımlılığı" tanısı konmuş olan bir olgu üstünden, tianeptinin kötüye kullanıma potansiyeli, özellikle glutamaterjik sistem üzerine olan etkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

## OLGU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, kliniğimize tianeptin etken maddeli ilacı yüksek miktarda kullandığı ve bırakmadığı yakınması ile başvurdu. Yaklaşık 10 yıl önce anne-babasının ayrılmasından sonra hastanın sosyal içe çekilme, uyku ve iştah bozuklukları ile ağlama yakınmaları olmuş. Psikiyatri uzmanına başvurusunda, depresif bozukluk tanısı almış ve venlafaksin 75 mg/gün ile tedaviye başlanmış. Ancak hasta, mide bulantısı ve baş dönmesi yaptığı gerekçesiyle bu tedaviye uyum sağlayamamış. Sonrasında essitalopram 10 mg/gün ile tedavi sürdürülmüş ve bu tedaviden fayda görmüş. Ancak, yine yan etkileri nedeniyle tedaviyi kendisi sonlandırmış. Bundan sonra 3 yıl kadar psikiyatrik başvurusu bulunmayan hastanın 3 yıl sonra, sosyal ortamlarda yoğun sıkıntı yaşama, bundan dolayı kaçınma ve toplum içine girememeye, değersizlik hissi, toplum içinde işe yaramazlık yakınmaları ile tedavi arayışı olmuş. Ödönemde, günde 3 kere 12.5 mg şeklinde tianeptin tedavisi başlanmış. Hasta, tedaviden oldukça fayda gördüğünü, kendisini çok rahat hissettiğini, çok vurdumduymaz olduğunu, çok iyimser ve mutlu olduğunu, daha önceki antidepresan deneyimlerinde olduğu gibi yan etkiler yaşamadığını ve ilaç alması ile almaması arasında çok fark olduğunu ifade etmekteydi. İlaç almadığı zamanlarda kendisini değersiz-yetersiz bulma ve kişiliksiz görme düşünceleri olurken, aldığı zamanlarda ise rahat ve kendine güvenli oluyormuş. Ancak yaklaşık 4 ay sonra ilacı aynı dozda kullandığında, aynı etkiyi görmemeye başlamış. İlaç almadığında ise terleme, el ve ayak başta olmak üzere sıcak basması, aşırı halsizlik, ağızda kuruluk, tedirginlik ve korku hali meydana geliyormuş. Bunlar olduğunda bir tablet daha alıyormuş. Bu şekilde giderek artan dozlarda 750 mg/gün dozuna kadar çıkmış. Hasta istediği etkileri elde etmek için yüksek dozda ilaç almakla birlikte, yüksek dozda aldığı da ilacın gaz yaptığını, sık sık idrar yapma ihtiyacının olduğunu ve iştahsızlığının bulunduğunu ifade etmekteydi. Tüm parasını ilaca vermeye başlamış olan hasta, iş görüşmelerine ve sosyal ortamlara mutlaka 10-15 tane ilaç alarak gidiyormuş. İlaç almazsa işe alınmayacağını ya da arkadaşlarının onu bir daha görmek istemeyeceklerini düşünüyormuş. Bırakma denemeleri olmuş.

Ancak en fazla 3 gün dayanabilmiş. Yoksunluk yaşadığından tekrar başlamış. Hasta, kendi isteği ile ilaç kullanımını bırakmak için tedaviye başvurmuştur.

Hastanın öyküsünde herhangi bir madde bağımlılık ya da kötüye kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Tianeptini bırakmadığı yakınması ile başvuran hasta, "tianeptin" bağımlılığı tanısıyla tedavi edilmek üzere kliniğimize yatırıldı. Tedavisinde, öncelikle tianeptin kesildi ve anksiyetesi ve yoksunluk belirtilerini azaltmak amacıyla diazepam 20 mg/gün başlandı. Hastanın laboratuvar tetkikleri (tam kan, rutin biyokimyasal tetkikleri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri) normal düzeylerdeydi. Hastanın yatışının ve tedavisinin ikinci gününde aşırı açlık hissi, ağızda kuruluk, bulantı ve sıcak basması yakınmaları oldu. Yaklaşık bir hafta içinde bu yakınmalar azaldı. Diazepam dozu da azaltılmaya başlandı ve tedricen azaltılarak kesildi. Hasta "tianeptin bağımlılığı" ve "sosyal fobi" tanılarıyla paroksetin 20 mg/gün tedavisiyle taburcu edildi. Takip görüşmelerinde tianeptine bağlı yakınmasının kalmadığını ve tianeptin kullanımının olmadığını ifade eden hastanın, "sosyal fobi" hastalığı ile ilgili kaçınmaların devam etmesi nedeniyle paroksetin tedavisi 30 mg/gün dozuna çıkarıldı.

## TARTIŞMA

Bağımlılığın başlıca özelliği, bağımlı olunan maddenin kompulsif tarzda kullanımınıdır. Hem DSM-IV ve hem de ICD-10'da (International Classification of Diseases: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması) bağımlılık tanısında kompulsif tarzda madde kullanımı ve kişinin maddeye bağlı olarak yaşadığı önemli problemlere rağmen madde kullanmayı sürdürmesine vurgu yapılmaktadır. Bu yazıda sunulmuş olan olguda, yoksunluk ve tolerans gelişmiş olması, madde kullanımını kontrol edememesi ve başarısız bırakma girişimleri nedeniyle "tianeptin bağımlılığı" tanısı almıştır.

Antidepresanların kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyelleri ile ilgili yazılmış yazılarda, özgeçmişinde alkol veya madde kötüye kullanımı bulunan kişilerde dikkatli kullanılmalara vurgu yapılmaktadır (5). Ancak bağımlılık ölçütlerini karşılayan olguların bir kısmının özgeçmişinde alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu ya da Eksen 2'de kişilik bozukluğu tanısı olmakla

birlikte, bizim olgumuzda olduğu gibi öyküsünde böyle özellikler bulunmayan olgularda bağımlılık bildirilmiştir (4,7).

Tianeptinin etkinliği ve tolerabilitesi, depresyon hastalarında açık olarak gösterilmiştir (8). Tianeptinin etki mekanizması, antidepresan etkinliğinde hızlı monoamin modülasyonu hipotezinin doğruluğunu sorgulamamıza neden olmuştur. Tianeptin, sonuçta, antidepresan etkinliği ortaya çıkaran hücrel adaptasyon basamaklarını tetiklemektedir. Bu adaptasyon basamakları içinde, tianeptinin glutamat reseptör alt tiplerinin fosforilasyonunu sağlaması özellikle önemli görünmektedir (9). Reagan ve arkadaşlarının (10) yaptıkları çalışmada, tianeptinin amigdalanın bazolateral ve santral çekirdeklerinde NMDA reseptörleri üzerinden nöronların uyarılabilirliğini modüle ettiği gözlemlenmiştir.

Glutamaterjik ve dopaminerjik sistemler arasında, psikostimülan ilaçların sonuç etkisini belirleyen birçok etkileşim olur. Stimülan maruziyetine cevap olarak oluşan glutamat-dopamin etkileşiminin transsinaptik ve intrasellüler mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, stimülan kötüye kullanımının patofizyolojisini hücrel ve moleküler düzeyde anlama çabalarımıza katkıda bulunmaktadır (11). Hareketin düzenlenmesindeki başlıca santral sinir sistemi yapısı olan striatum, glutamaterjik ve dopaminerjik inervasyondan zengindir. Amfetamin ve kokain gibi psikostimülanlar,

glutamaterjik ve dopaminerjik transmisyonun aktivitesini değiştirerek, deney hayvanlarında davranışsal değişikliklere neden olurlar (12).

Kokain ve diğer stimülanların farmakolojisi araştırıldığında, dopaminin önemine ilave olarak glutamatın da madde bağımlılığı gelişimindeki önemine işaret edilmektedir (12). Dopaminerjik sinir gövdelerine ve sinir uçlarına giden glutamaterjik nöronlar hipokampus, amigdala ve korteksten yola çıkar. Glutamaterjik agonistlerin dopaminerjik sinir gövdelerine veya sinir uçlarına uygulanmasının dopamin salınımında artışa yol açtığı gösterilmiş ve stimülan uygulamasından sonra görülen striatumdaki nöronların eksitasyonundaki artış, inen kortikostriatal glutamaterjik yolaktaki aktivasyona bağlanmıştır (11).

Literatürde belirtilen birkaç olgu haricinde, antidepresanların bağımlılık yapmadığı kabul edilmektedir (13-15). Bu olgularda da antidepresanlara bağımlılığın en önemli nedeni olarak psikostimülan etkinlik gösterilmektedir. Tianeptinin nörobiyolojik özellikleri, birçok nörotransmitter sisteminin dinamik etkileşimini içermektedir. Glutamaterjik sistem üzerine etkilerinin, bu molekülün tetiklediği olaylar zincirinde ve antidepresan etkinliğinde anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Tianeptinin glutamat üzerinden olan bu etkisi, psikostimülan etkisinde ve dolayısıyla bağımlılık yapıcı etkisinde rol oynuyor olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Price JS, Waller PC, Wood SM. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clinical Pharmacol* 1996; 42:757-763.
2. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1593-1602.
3. Haddad P. Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J Psychopharmacol* 1999; 13:300-307.
4. Kısa C, Özen Bülbül D, Aydemir Ç, Göka E. Is it possible to be dependent to tianeptine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:776-778.
5. Saatcioglu Ö, Erim R, Çakmak D. A case of tianeptine abuse: a case report. *Turk Psikiyatri Derg* 2006; 17:72-75.
6. Vandel P, Regina W, Bonin B, Sechter D, Bizouard P. Abuse of tianeptine. A case report. *Encephale* 1999; 25:672-673.
7. Eşsizoglu A, Yaşan A, Bülbül İ, Karabulut E, Gürgen F. Öyküsünde alkol ve madde kullanımı bulunmayan hastada venlafaksin bağımlılığı: Bir vaka sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012; 25:376-378.
8. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 2008; 22:15-26.
9. Svenningsson P, Bateup H, Qi H, Takamiya K, Haganir RL, Spedding M, Roth BL, McEwen BS, Greengard P. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *Eur J Neurosci* 2007; 26:3509-3517.

10. Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci* 2007; 25:3109-3114.
11. Wang JQ, McGinty JF. Glutamate-dopamine interactions mediate the effects of psychostimulant drugs. *Addiction Biology* 1999; 4:141-150.
12. Kalivas PW. Cocaine and amphetamine-like psychostimulants: neurocircuitry and glutamate neuroplasticity. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9:389-397.
13. Ahmed SH, Haq I. Amineptine dependence. *J PakMed Assoc* 1994; 222-223.
14. Ben-Arie O, George G. A case of tranylcypromine (parnate) addiction. *Br J Psychiatry* 1979; 135:273-274.
15. Böning J, Fuchs G. Nomifensine and psychological dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19:386-388.