

Antidepresan İlaç Kesimi İle Tetiklenen Hipomanik/Manik Kayma

Dr. Kaan KORA¹, Dr. Pelin KAPLAN²

Özet / Abstract

Kullanılan antidepresif ilacın ani ya da yavaş kesimi ile tetiklenen hipomanik/manik dönemler klinikte gözlenen buna karşın hakkında az sayıda bildirim olduğu bir konu olarak durmaktadır. Bu yazıda daha önce başlanmış antidepresif ilacın yavaş kesimi sırasında manik dönemin ortaya çıktığı iki olgu sunulmaktadır. Olguların ikisinin de kadın olması, sağaltıma başlama nedeninin major depresif dönem olması, aile öykülerinde tek uçlu depresif bozukluk lehine yükünlük bulunması, her iki olguda da venlafaksin kullanılıyor olması, ilacın dozunun yavaş azaltılması sırasında yükselme belirtilerinin başlamış olması, kesilmeye ait fiziksel belirtilerin gözlenmemiş olması, ortaya çıkan tabloların sağaltımında antipsikotik ve duygudurum dengeleyici ilaçlara gereksinim duyulmuş olması bu olgularda saptanmış olan ortak özelliklerdir. Bu olgularda, antidepresif ilaç kullanımı ile tetiklenen hipomanik/manik kayma, ajite depresyon, fiziksel yoksunluk sendromu ve iki uçlu bozukluğun doğal gidişi içinde gelişen hipomanik/manik dönem olmak üzere dört tablo ayırıcı tanı açısından düşünülmektedir. İki uçlu bozukluğun etiyojisine ışık tutabileceği düşünülen, antidepresif ilaç kesimi ile tetiklenen hipomanik/manik tablolar bu olgu bildirimleri eşliğinde tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antidepresif ilaç, mani, hipomani, kesim

SUMMARY: Hypomania/Mania Induced by Cessation of Antidepressant Drugs

Although rarely reported, the induction of hypomanic/manic episodes due to sudden or gradual cessation of antidepressant drugs is a phenomenon observed in clinical settings. Herein we present 2 patients that had manic episodes induced by gradual cessation of antidepressant drugs. Common features of both cases were as follows: patients were female; a major depressive episode was the reason for starting treatment; familial loading for unipolar depressive disorder; venlafaxine was administered for treatment of the episode; mood elevation symptoms while gradually decreasing the medication dose; absence of physical symptoms related to withdrawal; antipsychotic and mood stabilizing drugs were required for the treatment of the episode. In both cases 1) a hypomanic/manic episode induced by the use of antidepressants, 2) agitated depression, 3) physical withdrawal syndrome, and 4) spontaneous episodes in the natural course of the illness were the 4 different states that were taken into consideration for differential diagnosis. Hypomanic/manic episodes induced by cessation of antidepressant drugs are thought to shed light on the etiology of bipolar disorder, which this report discusses with reference to the case reports.

Key Words: antidepressive drug, mania, hypomania, cessation

Geliş Tarihi: 12.01.2007 – Kabul Tarihi: 01.04.2008

¹Doç., Marmara Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., ²Uzm., Özel Göztepe Hastanesi, İstanbul.
Dr. Kaan Kora, e-posta: koral@superonline.com

GİRİŞ

Hipomanik/manik kayma riskinin antidepresif ilaç kullanan duygudurum bozukluğu, özellikle iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda %10-40 arasında görüldüğü ve bu açıdan dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Goldberg ve Truman 2003, Fava ve Mangelli 2003, Sherese ve Milev 2003). Antidepresif ilaç kullanırken hipomanik/manik bir kayma yaşayan ve o zamana kadar iki uçlu bozukluk tanısı konmamış hastalar yaygın olarak kullanılan tanı sınıflandırma sistemlerine göre henüz iki uçlu olarak kabul edilmemekle birlikte (Dünya Sağlık Örgütü 1992, Amerikan Psikiyatri Birliği 1994), giderek artan sayıda araştırmacı bu hastaları iki uçlu olarak tanımlamaktadır (Ghaemi ve arkadaşları 2001, Akiskal ve arkadaşları 2003, Chun ve Dunner 2004, Berk ve Dodd 2005). Kullanılan antidepresif ilacın dozu veya kullanım süresi gibi değişkenlerin tetikleme ile ilişkisi henüz kesin olarak ortaya konmamakla birlikte, ailede iki uçluluk öyküsü, daha önceki antidepresif ilaç denemelerinin fazla olması gibi değişkenlerin tetiklenme riskini arttırdığı bildirilmektedir (Goodwin ve Jamison 1990, Goldberg ve Truman 2003). En sık trisiklik antidepresif ilaçlarla bildirilmekle beraber, tüm antidepresif ilaçların hipomani/manik kaymaya yol açabileceği de artık kabul edilmektedir (Fava ve Mangelli 2003, Sherese ve Milev 2003). Kaymanın kendiliğinden atak geçirmesi önceden beklenen kişilerde mi ortaya çıktığı; kişiyi ileride yeni ataklar geçirmeye eğilimli hale getirip getirmediği, ve ilaçla her karşılaşmada bir kayma olup olmayacağı soruları ise yanıt beklemektedir (Post 2000).

Buna karşın, kullanım sırasında gözlenen sıklıkta olmasa da, antidepresif ilacın dozunun azaltılması sırasında veya ilaç kesimini takiben gelişen hipomanik/manik kayma da klinik ortamda gözlenen bir durumdur. Ancak literatürde yer alan bildirimlerin klinik ortamda gözlenmediğinden çok daha az sayıda olduğu düşünülmektedir. Farkedilmemesi, başka etkenlere atfedilmesi, ya da tamamen farklı bir tablo olarak ele alınması bu konuda neden beklenenden çok daha az sayıda bildirim olduğunu açıklıyor olabilir (Andrade 2004). Bu makalede, hipomani/mani oluşumunun biyokimyasal temellerine ve yeni koruyucu sağaltım yaklaşımlarına ışık tutması açısından da önemli olduğu düşünüldüğü için, antidepresif ilaç kesimine bağlı olarak ortaya çıkan hipomanik/manik kaymanın iki olgu bildirimini eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu 1

25 yaşında, kadın, bekar, 3 kardeşin ikincisi.

Ani başlangıçlı sinirlilik, tanımadığı kişilerle tartış-

maya girme, öfke patlamaları, uykusuzluk, çok konuşma, hızlı düşünme, cinsel istek artışı, aşırı para harcama, düşüncesizce karşı cinsle ilişkilere girme, moralinde hızlı değişkenlik yakınmaları ile acil polikliniğe başvurdu.

Yakınmasının öyküsünden, yakınmalarının yaklaşık 1 hafta kadar önce başladığı, şiddetinin giderek artmaya başladığı, uyku süresinin günde 3-4 saate kadar indiği ve bu yüzden işine devam edemediği öğrenildi. Hastalık öyküsünden, uzun zamandır hissettiği mutsuzluk, değersizlik, suçluluk duygularına eklenen intihar düşünceleri nedeniyle 2 yıl önce Marmara Üniversitesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Distimi ve çifte depresyon tanısı konan hastaya sertralin 50 mg/gün başlandığı, sağaltımı 1 yıl boyunca düzensiz olarak sürdürdüğü, sonunda ayaktan sağaltımın düzenli sürdürülemeyeceğine karar verilerek psikiyatri anabilim dalı yataklı servisine yatırılarak sağaltımına devam edildiği, yatış sırasında klomipramin 150 mg/gün başlandığı ve augmentasyon amaçlı olarak lityum 900 mg/gün eklendiği öğrenildi. Kısmi iyileşme ile birlikte taburcu olan ve takibine yeniden poliklinik biriminde devam edilen hastada, yan etkilerinden rahatsız olması ve daha fazla iyileşme gözlenmemesi sebebi ile klomipramin ve lityum sağaltımının kesilerek yerine venlafaksin başlandığı anlaşıldı. 75 mg/gün olarak başlanan venlafaksin dozunun sağaltımının 3. ayında 300 mg/güne çıkıldığı, 8 ay boyunca ilaç sağaltımına aynı dozda devam edildiği, 8. ay sonunda tam iyileşme sağlandığı için azaltılıp kesilmesine karar verildiği öğrenildi. Doz azaltmaya başlanmasının 3. haftasında ve hasta 75 mg/gün venlafaksin kullanmakta iken aşırı sinirli olma, konuşma ve hareket etme isteğinde artma, uyku ihtiyacında azalma gibi şikayetlerinin başladığı ve yukarıda belirtilen başvuru yakınmalarının eklenmesi ile birlikte acil polikliniğe başvurduğu öğrenildi.

Özgeçmişinde başka bir özellik tanımlanmayan hastanın, erkek kardeşinde alkol bağımlılığı ve bağımlılık sağaltımı için tekrarlayan hastane yatışları olduğu, kız kardeşinde de geçirilmiş major depresyon öyküsü bulunduğu öğrenildi.

Psikiyatrik muayenede duygudurumunun irritabiliteye kaydığı, düşünce hızının arttığı, fikir uçuşması olduğu, düşünce içeriğinde büyüklük temalı düşünceler dışında bozukluk bulunmadığı, uyku gereksiniminin azaldığı, psikomotor ajitasyonun bulunduğu saptanarak akut manik dönem tanısı konan hastaya valproat 1000 mg/gün başlandı, hastane yatışına gerek olmadığına karar verilerek ayaktan takibe alındı. 1. hafta sonunda belirtilerin şiddetinde değişme olmadığına karar verile-

rek risperidon 2 mg/gün eklendi. Sağaltımın 1. ayında hastanın tüm belirtilerinin yatıştığı ve işlevselliğinin normal düzeyine geri döndüğüne karar verildi. Risperidon kesilerek valproat ile sürdürüm sağaltımına devam etme kararı verildi.

Olgu 2

26 yaşında, kadın, bekar, iki kardeşin birincisi.

Hızlı konuşma, uyku ihtiyacında azalma, öfke patlamaları, bilgisini denediklerini düşündüğü için iş arkadaşlarından şüphelenme yakınmaları ile yakınları eşliğinde acil polikliniğe başvurdu.

Yakınma öyküsünden, son 2 gündür kendisini daha öfkeli hissetmeye başladığı, iş arkadaşları ve yakınları ile sık sık tartışmalara girmeye başladığı, son 2 gündür hiç uyumadığı, iş arkadaşlarının onun mesleki bilgisini ölçmek için çeşitli testler uyguladıklarını düşündüğü, sık sık evden çıkıp sokaklarda dolaştığı öğrenildi. Hastalık öyküsünden, ilk yakınmalarının bundan yaklaşık 8 ay önce isteksizlik, sürekli olarak kendini mutsuz ve yetersiz hissetme, sık sık iş ortamında başarısız olduğunu düşünme, dikkat ve konsantrasyon azalması sebebi ile ders çalışmama sürekli bitkinlik ve kendine bakımının azalması şeklinde başladığı, Marmara Üniversitesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvurduğu ve bu belirtilerle major depresif dönem tanısı konarak venlafaksin 75 mg/gün başlandığı öğrenildi. Belirtilerin şiddetinde değişiklik görülmemesi üzerine 2 ay içinde venlafaksin dozunun 225 mg/gün düzeyine çıkartıldığı belirtildi. Bu dozda belirtilerin azalmaya başlaması üzerine sağaltıma 6 ay boyunca aynı şekilde devam kararı alındığı ve 6. ay sonunda tam iyileşme sağlandığı için ilaç dozunun azaltılarak kesilmesine karar verildiği anlaşıldı.

Doz kesiminin 3. haftasında venlafaksin dozunun 75 mg/gün düzeyinde olduğu sırada hastanın başvuru yakınmalarının başladığı öğrenildi.

Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik bulunmamakla birlikte, hasta 12 yaşında iken babasının intihar sonucu öldüğü, diğer birinci derece yakınlarında herhangi bir psikiyatrik bozukluk bulunmadığı öğrenildi.

Psikiyatrik değerlendirmede duygudurumun irritableye kaydığı, düşünce akışının hızlanmış olduğu, düşünce içeriğinde büyüklük temalı fikirler ve referans sanrıları olduğu, psikomotor ajitasyonun bulunduğu, uyku gereksiniminin azaldığı, çelinebilirliğinin arttığı saptandı. Bu bulgularla akut manik dönem tanısı konarak olanzapin 10 mg/gün ve lityum 900 mg/gün şeklin-

de sağaltım başlandı. 1 ay sonunda manik döneme ait belirtilerin kaybolduğu gözlemlendi ve olanzapin kesilerek lityum ile sürdürüm sağaltımının devam etmesine karar verildi.

TARTIŞMA

İki uçlu depresyonun sağaltımındaki en önemli noktalardan biri de, hiç şüphesiz ki, antidepresif ilaçlara bağlı gelişen hipomanik/manik kayma riskidir. Sıklıkla bu kaymanın sağaltımın ilk haftalarında daha fazla olduğu bildirilmektedir (Wada ve arkadaşları 2006). İki uçlu bozukluğu olan hastalar daha sık olmakla birlikte tek uçlu tekrarlayıcı depresif bozukluğu olan kişilerde de görülmektedir (Goodwin ve Jamison 1990). Öte yandan hipomanik/manik kayma yaşayan her hastanın iki uçlu bozukluk yelpazesi içinde kabul edilmesi gerektiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (Ghaemi ve arkadaşları 2001, Akiskal ve arkadaşları 2003, Chun ve Dunner 2004, Berk ve Dodd 2005).

Kadınların (Post 2000), gençlerin ve hastalık başlangıç yaşı erken olanların (Goodwin ve Jamison 1990, Goldberg ve Truman 2003), birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanların (Goldberg ve Truman 2003, Wada 2006) kayma riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak bir başka çalışmada da yaş ve kayma riski arasında bir bağlantı kurulamamıştır (Goodwin 1990).

Antidepresif ilaç sağaltımının azaltılması veya kesimini takiben hipomanik/manik kayma görülmesi ise, literatürde uzun zamandır yer almasına karşın, olgu bildirimleri düzeyinde kaldığı için üzerinde fazla çalışılmamış bir konu olarak kalmaktadır (Mirin 1981, Nelson ve arkadaşları 1983, Dilsaver ve Greden 1984, Pickar ve arkadaşları 1984, Rothschild 1985, Altıntoprak ve arkadaşları 2006). Genellikle hafif geçmesi ve kendiliğinden düzelmesi, depresyonun iyileşme fazı olarak yorumlanabilecek bir süreç olması, ya da zamansal açıdan ilaç kesimi ile bağlantı kurulamaması ve kendiliğinden çıkan bir manik/hipomanik dönem olarak yorumlanması klinisyenlerin bu konudaki farkındalığını azaltıyor olabilir (Goldstein 1999, Andrade 2004).

Literatürde görülme sıklığının bildirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmaya da sadece iki uçlu duygudurum bozukluğu hastaları alınmıştır. Shriver ve arkadaşları (1998) 39 hastanın toplam 79 hastalık döneminin 12'sinin (%15.2) antidepresif ilaç kesimi ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Bu konuda yapılmış tek ileriye dönük, açık, sistematik olarak risk faktörlerinin de değerlendirildiği çalışmada ise Goldstein ve arkadaş-

ları. (1999), 73 hastanın 6'sında (%8.2) antidepresif sağaltımın kesilmesini takiben hipomanik/manik kayma saptamışlardır.

Bu olgularda ilk olarak ele alınması gereken, iki uçlu hastalığın doğal gidişi ve beklenen diğer durumlarla ayırıcı tanının güç olabileceğidir. Antidepresif ilaç kullanımı ile tetiklenen hipomanik/manik kayma, ajite depresyon, fiziksel yoksunluk sendromu ve iki uçlu bozukluğun doğal gidişi içinde gelişen hipomanik/manik dönem olmak üzere 4 tablo ayırıcı tanıda yer almaktadır (Goldstein ve arkadaşları 1999).

Antidepresif ilaç kullanımına bağlı tetiklenen manik dönemlerin tipik olarak antidepresan yanıtla yaklaşık aynı zamanda yani ilk 4-8 hafta içinde ortaya çıkması beklenmektedir (Altshuler ve arkadaşları 1995). Her iki olguda da manik dönemin ortaya çıkışının sağaltımın 6. ayından sonra olması bu olasılığı zayıflatmaktadır. Üstelik her iki olguda da ilaç daha düşük dozda kullanıldığı sırada manik dönem başlamıştır.

Yine her iki olgunun manik dönem için DSM-IV (APA 1994) ölçütlerini karşılıyor olmaları, özellikle düşünce hızı artışı, büyüklük temalı fikirler ve uyku gereksiniminde azalma gibi belirtilerinin var olması ajite depresyon tanısından uzaklaştırmaktadır.

Bildirdiğimiz olguların her ikisinde de venlafaksin gibi kesim sırasında yoksunluk belirtilerinin görülme sıklığının yüksek olduğu bir ilaç kullanılmaktaydı. Ancak, klinik düzeyde bu tür belirtilerin veya kolinerjik aktivite artışına ait herhangi bir belirtinin görülmemiş olması, etiyojide öne sürülen modellerle aykırı düşse de, Goldstein'in (1999) verileri ile uyumlu gözükmektedir ve fiziksel yoksunluk sendromu olasılığını dışlamaktadır.

Ayrıca olgularda sağaltım öncesinde iki uçlu bozukluğu düşündürecek bir bulgu ya da hastalık dönemi bulunmamaktadır. Bu yüzden manik dönemlerin hastalığın doğal gidişi içinde ortaya çıkmış olma olasılığı da düşüktür. Dikkati çeken nokta, her iki olgunun soygeçmişinde de özellikle tek uçlu depresif bozukluk açısından yüklülük bulunması, iki uçluluğa ait herhangi bir işarete rastlanmamış olmasıdır.

Hastanın antidepresif ilaç sağaltımı sürerken hipomanik/manik kaymaya girmesi yüzünden ilaç kesiminin gerçekleşmiş olabileceği, ve bunun klinisyen tarafından yanlışlıkla antidepresif ilacın kesimine bağlı olarak gelişmiş bir durum şeklinde yorumlanabileceği ayırıcı tanıda gözetilmesi gereken bir faktördür (Andrade 2004). Bildirdiğimiz her iki olguda da ilaç kesimine klinisyen

tarafından karar verilmiş olması, kesim kararının verildiği değerlendirmelerde herhangi bir yükselme belirtisinin bulunmaması, aynı dozda sürdürülen 6 aylık sağaltım sonunda ve doz azaltılması sırasında manik dönem belirtilerinin ortaya çıkmış olması bu olasılığı zayıflatmaktadır.

İlaç etkisinden farklı olarak aslında yoksunluk dönemi içinde yer alan başka biyolojik mekanizmaların da kaymayı tetiklediği düşünülmektedir. Bu dengesizlik durumunun duyarlı kişilerde tetikleyici rolü olması (Goodwin ve Jamison 1990), manik dönem oluşumu için ileri sürülen mekanizmalar dışında da açıklamaları olması gerektiğini akla getirmektedir. Noradrenerjik hiperaktivite ve kolinerjik-monoaminerjik etkileşim modelleri üzerinde en fazla düşünülen ve desteklenen teoriler olmakla birlikte hiposerotonerjik mani, REM uyku geri tepmesi, hiperdopaminerjik mani gibi çeşitli hipotezler bulunmaktadır (Sherese ve Milev 2003, Goldstein ve arkadaşları 1999). Noradrenerjik hiperaktivite teorisi, trisiklik antidepresan kesimini takiben, norepinefrin metabolizması göstergesi olan plazma ve üriner MHPG (3- metoksi - 4 hidroksifenil etilen glikol) seviyelerinin yükselmesine dayanmaktadır. Bu bulgu 7 hastada gösterilmiş olup, klinikte sadece birinde hipomanik davranışlar gösterilmiştir (Sherese ve Milev 2003). Kolinerjik-monoaminerjik etkileşim teorisi de yine antikolinerjik aktivitesi olan antidepresanların kesimi sonrası görülebilecek hipomani/mani tablolarını açıklamaktadır. Bu tür ilaçların kesimiyle kolinerjik inhibisyon yerini, kolinerjik uyarılmaya bırakmaktadır. Bunu takiben, homeostazı sağlamak amacıyla monoaminerjik sistem aktifleşir. Kolinerjik uyarılma hafiflediğinde, monoaminerjik sistemin de down-regulasyonu beklenirken, bazı durumlarda bu gerçekleşmez; görece monoaminerjik fazlalığı olur; bu da hipomanik/ manik tabloya yol açar. Her iki teori de antikolinerjik aktivitesi olan ilaçların kullanımıyla oluşmuş olgulara dayanmaktadır ve bu kısıtlılık yaratmaktadır (Sherese ve Milev 2003). Bildirdiğimiz iki olguda da antikolinerjik aktivitesi yüksek olan venlafaksin kullanılmış olması da bu modeli destekleyen ilginç bir tesadüftür.

Literatürde, karşılaşılan durumların bazısında ek bir sağaltıma gerek duyulmadan yükselme belirtilerinin kendiliğinden yatıştığı bildirilmektedir (Charney ve arkadaşları 1982, Dilsaver ve Greden 1984, Ghadirian 1986). Bazı olgularda, bu yazıda bildirilenlerde olduğu gibi, ek olarak duyudurum dengeleyici ya da antipsikotik ilaç kullanımı ile tablo kontrol altına alınabilmiştir (Sherese ve Milev 2003, Andrade 2004). Kaymanın etiyojisinin yoksunlukla ilişkilendirilebilecek bir diğer durum da, ke-

sılmış olan antidepresif ilacın yeniden başlandığı bazı olgularda kayma belirtilerinin gerilemiş olmasıdır (Nelson ve arkadaşları 1983, Goldstein ve arkadaşları 1999).

Antidepresif ilaç kesimine bağlı hipomanik/manik kayma klinik ortamda daha az rastlanır bir durum olması sebebi ile henüz geniş ve kontrollü çalışmalarla

araştırılma olasılığı düşük bir konu olarak durmaktadır. Yaygınlığının, yordayıcılarının araştırıldığı geniş ölçekli çalışmalar ile birlikte iki uçlu bozukluğun hassas dengesi ile ilgili bilgilerimize ve yeni koruyucu sağaltım yaklaşımlarına yön verebilecek yeni bulgulara ulaşmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF ve ark. (2003) Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord*, 73: 65-74.

Altıntoprak AE, Sertöz ÖÖ, Coşkunol H (2006) Antidepresan kesilmesinin neden olduğu mani: bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Klinik Psikiyatrinoloji Bülteni*, 16: 245-251.

Altshuler LL, Post RM, Leverich GS ve ark. (1995) Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 152: 1130-1138.

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. Ed: E Koroğlu). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.

Andrade C (2004) Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry*, 65: 987-993.

Berk M, Dodd S (2005) Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses*, 65: 39-43.

Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE ve ark. (1982) Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 141: 377-386.

Chun BJ, Dunner DL (2004) A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord*, 6: 32-42.

Dilsaver SC, Greden JF (1984) Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): Is withdrawal-induced cholinergic overdrive causally significant? *J Clin Psychopharmacol*, 4: 174-175.

Dünya Sağlık Örgütü (1992) ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. (Çev. Ed: MO Öztürk, B Uluğ, Çev: F Çuhadaroğlu, I Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1993.

Fava GA, Mangelli L (2003) Mania associated with venlafaxine discontinuation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6: 89-90.

Ghadirian AM (1986) Paradoxical mood response following antidepressant withdrawal. *Biol Psychiatry*, 21: 1298-1300.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK (2001) The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract*, 7: 287-97.

Goldberg JF, Truman CJ (2003) Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord*, 5: 407-20.

Goldstein TR, Frye MA, Denikoff KD ve ark. (1999) Antidepressant discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 563-7.

Goodwin FK, Jamison KR (1990) *Medical Treatment of Acute Bipolar Depression. Manic Depressive Illness*, Oxford, Oxford University Press, s. 643-651.

Mirin SM, Schatzberg AF, Creasey DE (1981) Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry*, 138: 87-89.

Nelson JC, Schottenfeld RS, Conrad CD (1983) Hypomania after desipramine withdrawal. *Am J Psychiatry*, 140: 624-624.

Pickar D, Cowdry RW, Zis AP ve ark. (1984) Mania and hypomania during antidepressant pharmacotherapy. Clinical and research implications. *Neurobiology of Mood Disorders*, RM Post, JC Ballenger (Eds), Baltimore, Williams&Wilkins, s. 836-845.

Post RM (2000) *Mood Disorders: Treatment of Bipolar Disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. baskı, 1. cilt, BJ Sadock, VA Sadock (Eds), Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, s. 1417.

Rothschild AJ (1985) Mania after withdrawal of isocarboxazid. *J Clin Psychopharmacol*, 5: 340-2.

Sherese A, Milev R (2003) Switch to mania upon discontinuation of antidepressants in patients with mood disorders: a review of the literature. *Can J Psychiatry*, 48:258-64.

Shriver AE, Sachs GS, Baldassano CF (1998) Mania and hypomania following antidepressant discontinuation. New Research Program and Abstracts of the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, poster bildirisi, Toronto, Ontario, Canada.

Wada K, Sasaki T, Jitsuiki H ve ark. (2006) Manic/hypomanic switch during acute antidepressant treatment for unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*, 26: 512-5.