

Antidepresan Kesilmesinin Neden Olduğu Mani: Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A.Ender Altıntoprak¹, Özen Önen Sertöz¹, Hakan Coşkunol²

ÖZET:

Antidepresan kesilmesinin neden olduğu mani: Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

Çok uzun zamandır depresyon tedavisinde antidepresanlar başarıyla kullanılmaktadır. Literatür incelendiğinde, antidepresan kullanımı sırasında ortaya çıkan manik kayma ile ilgili birçok olgu sunumuna ve çalışmaya rastlanır. Benzer şekilde antidepresan ilacın ani olarak kesilmesini takiben ortaya çıkabilen çekilme reaksiyonu da klinisyenlerce iyi bilinen bir tablo olmasına karşın, antidepresanların ani kesilmesinin tetiklediği manik ya da hipomanik sendrom nisbeten daha az bilinmektedir. Nadir görülen bu fenomenin tanınması ve olgu bildirimlerinin çoğalması, bu duruma yatkınlığı olan hastaların önceden tahmin edilmesine, olası etyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Bu yazıda bir olgu bağlamında bu ilginç fenomen tartışılmış ve literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Antidepresan kesilmesi, antidepresan çekilmesi, mani

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:245-251

ABSTRACT:

Antidepressant-discontinuation induced mania: A case report and review of the literature

Antidepressants have been used successfully in the treatment of depression for a long time. In the literature there are various studies and case reports about manic shift occurred during antidepressant treatment. Although, it is well known that sudden discontinuation of an antidepressant drug may elicit a withdrawal reaction, mania or hypomania which can occur during sudden withdrawal of an antidepressant drug is rarely known. Recognizing this rarely known phenomenon and increasing number of in case reports will help the clinicians to predict patients who are inclined to manic shift and to understand probable etiological mechanisms. In this paper this interesting phenomenon was discussed in a case report and the literature was reviewed.

Key words: Antidepressant-discontinuation, antidepressant-withdrawal, mania

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:245-251

GİRİŞ

Antidepresan ilaç kullanımı sırasında hipomanik/manik atak gelişme riski yüksektir (1). Kullanılan ilacın dozu ya da kullanım süresi gibi değişkenlerin hipomanik/manik atakları tetiklemedeki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir (2). Bunun yanı sıra, antidepresan ilaçla tetiklenen hipomanik/manik atağın kendiliğinden atak geçirmesi olası kişilerde mi ortaya çıktığı, ayrıca ilaçla tetiklenmenin kişiyi ileride yeni ataklar geçirmeye eğilimli hale getirip getirmediği ve ilaçla her karşılaşmada hipomanik/manik bir kayma olup olmayacağı da yanıt bekleyen sorulardır (3).

Antidepresanların kesilmesi sırasında ortaya çıkan anksiyete ve ajitasyonun eşlik ettiği genel somatik ya da

gastrik huzursuzluk, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, uyku ve hareket bozuklukları gibi psişik ve davranışsal değişikliklerle karakterize “kesilme sendromu” daha sık gözlenen bir tablodur. Buna karşın, kesilme sendromuna bağlı olarak ortaya çıkan klinik belirti profili geniş bir yelpazeyi içermektedir. Literatürde antidepresan tedavinin ani kesilmesi ya da dozunun azaltılması sonrası ortaya çıkan “kesilme sendromu” bulgularının dışında, bu klinik yelpaze içinde yer aldığı düşünülen psikoz, deliryum, psikotik bulgulu mani, mani, hipomani ve duygudurum kalkınması şeklindeki klinik görünümle çoğunlukla olgu sunumları şeklinde yer almaktadır (4-7).

Son yayınlarda antidepresan ilacın ani kesilmesi ya da azaltılmasının tetiklediği kesilme sendromları içinde mani, hipomani olgularının daha nadir görül-

¹Uzm. Dr., ²Prof. Dr., Psikiyatri AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. A. Ender Altıntoprak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Bornova, İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-388-0006
Faks / Fax: +90-232-343-0305

Elektronik posta adresi / E-mail address: enderalintoprak@hotmail.com
enderaltintoprak@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 11 Ekim 2006 / October 11, 2006

düğü vurgulanmakta ve bu durumun cinsiyet, hastalık tanısı, yaş ve antidepresan ilacın özellikleri gibi olası risk faktörleri ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmaktadır (1,6).

Literatür incelendiğinde, antidepresan ilacın ani kesilmesini takiben ortaya çıkan kesilme belirtilerine ilişkin ilk olgu 1959 yılında imipraminle bildirilmiş ve bu bildirimlerin artmasını takiben çok sayıda araştırma, kontrollü çalışma yapılarak konu hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilmiştir (7). Oysa, antidepresan tedavinin kesilmesi sırasında ortaya çıkan duygudurum kalkınması (8), hipomani (9-14) ve mani (9,15,16,5,14,17) klinik görünümü sergileyen antidepresan çekilme sendromu ile ilgili az sayıda olgu bildirimine ve araştırmaya rastlanmaktadır (1,6).

Antidepresan kesilmesine bağlı ortaya çıkan mani/hipomani olgularıyla ilgili ilk sunumlar trisiklik antidepresanlarla (TSA) ilgilidir. Olgu bildirimlerinin artmasıyla bu durumun sadece TSA'lara özgü olmadığı, neredeyse tüm antidepresanların ani kesilmesini, hatta bazı olgularda azaltılmasını takiben hipomanik/manik bulguların ortaya çıktığı görülmüştür (6,18).

Bu yazıda, bir olgu bağlamında antidepresan ilaç kesilmesinin tetiklediği mani/hipomani tablosu literatürdeki olgu bildirimleri, araştırma yazıları ve bu fenomene ilişkin etyolojik hipotezler gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Olgu

A, 21 yaşında, lise mezunu, düzenli bir işi olmayan, erkek hasta. Olgu kliniğimize uzun süredir çeşitli antidepresan ilaçlar kullanmasına rağmen bir türlü düzelmeyen depresyonunun tedavisi için başvurmuştu. İlk psikiyatrik muayenesinde; yaşını gösterdiği, öz bakımının orta düzeyde olduğu, yöneliminin tam, psikomotor etkinliğinin azalmış olduğu saptandı. Konuşması yavaşlamıştı ve sorulara cevap vermekte zorlanıyordu. Uzun süredir tedavisini üstlenen hekime güvenini kaybettiği için polikliniğe başvurmuştu. Psikiyatrik görüşmesinde depresif duygudurum, anhedoni, uykuya dalma güçlüğü, dikkatini toplamada yetersizlik, halsizlik, iştahsızlık, yaşama karşı isteksizlik bulguları saptandı. Hiç kimseyle konuşmak ve evden dışarı çıkmak istemiyordu. Bilişsel işlevleri yeterli, çağrışımları düzgündü. Herhangi bir psikotik belirti ve madde kullanım öyküsü saptanmadı.

Öykü derinleştirildiğinde, yaklaşık dört yıl önce benzeri yakınmalar nedeniyle depresyon tanısı konarak sitalopram 20 mg/gün tedavisine başlandı; ancak tedavinin beşinci gününde manik sendrom ortaya çıkması üzerine antidepresan tedavinin sonlandırıldığı ve manik semptomların iki üç gün içinde kendiliğinden düzeldiği ancak depresif yakınmalarının sürdüğü öğrenildi. Kullandığı antidepresanlarla yakınmaları düzelmedikçe ilaç dozları arttırılmış ve tedaviye yeni antidepresanlar eklenmişti. Bu nedenle son dört aydır günde 150 mg amitriptilin; 112,5 mg klomipramin; 60 mg fluoksetin kullanmaktaydı. Başvurusuna kadar herhangi bir duygudurum düzenleyici kullanmamıştı.

Aile öyküsü incelendiğinde annesinin yineleyici major depresif bozukluk nedeniyle tedavi altında olduğu, şizofreni tanısıyla takip edilmekte olan bir amcasının olduğu öğrenildi.

Yapılan organik incelemelerinde tiroid fonksiyon testlerinin, biyokimyasal değerlerinin, elektroensefalografisi ve beyin tomografisinin normal olduğu saptandı.

Hastanın kullandığı yüksek doz antidepresanların azaltılarak tedavisine duygudurum dengeleyici eklenmesi planlandı; bu nedenle kullandığı amitriptilin dozu 75 mg/gün, klomipramin dozu 75 mg/gün, fluoksetin dozu 40 mg/güne indirildi. İlaç dozlarının azaltılmasından 10 gün sonra kontrole geldiğinde dikkat çekici baskıları olan bir tişört giymişti ve saçlarını alışılmadık tarzda jöle ile taramıştı. Aşırı neşeli ve kendinden emin hali hemen fark ediliyordu. Baskılı ve kesilmesi zor konuşması vardı. Görüşmede, aşırı neşeli halinin üç gün önce başladığı ve ani bir kararla evleri dolaşarak satış yapacağı pazarlama işine girdiği öğrenildi. Yeni başladığı işinde çok başarılı olup çok para kazanacağına ve kendisine kırmızı bir Ferrari alacağına ilişkin planları vardı. Annesiyle görüşüldüğünde geç saatlere kadar yüksek sesle müzik dinlediği, isteklerine para yetiştirilemediği, uykusuz olmasına rağmen erkenden işe gittiği; girdiği işte henüz yeni olmasına karşın herkese işi öğretmeye kalkıştığı öğrenildi. Psikotik bulgu saptanmadı. Hastanın semptomları manik atak olarak değerlendirildi ve antidepresan ilaçların tamamı kesildi. Bu manik atak 5 mg/gün olanzapin ve 900 mg/gün lityum tedavisi ile üç hafta içinde tamamen yatıştı. Birinci ayın sonunda olanzapin kesilerek tedavisine sadece lityum ile devam edildi. Hasta, lityum profilaksisi ile yaklaşık üç yıldır manik ya da depresif atak yaşamamıştır.

Tartışma

Psikotropoların kesilmesine bağlı hastalığın tekrarlama-sı ya da ilacın çekilme belirtilerinin ortaya çıkması sık karşılaşılan bir durumdur. Benzer şekilde, unipolar depresyonda idame antidepresan ilacın kesilmesiyle depresyonun, bipolar bozuklukta ise duygudurum dengeleyicilerinin kesilmesi ile manik atağın alevlendiği iyi bilinmektedir (19).

Literatürde antidepresan ilacın kesilmesine bağlı ortaya çıkan mani tablosuna ilişkin olgu bildirimlerinin 1998 yılına kadar unipolar depresyon tanılı hastalarla sınırlı kaldığı, daha sonra bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, şizofrenik bozukluk tanılı hastalarda da bu durumun tanımlandığı görülmektedir (1,6,19). Tablo 1'de bu olgular özetlenmiştir. Olgu bildirimlerinin yanı sıra antidepresan ilacın kesilmesine bağlı oluşan mani/hipomani sıklığı iki çalışmayla araş-

Tablo 1: 1 Literatürde yer alan antidepresan ilaç kesilmesinin tetiklediği mani/hipomani olgular*

| | Antidepresan ilaç | Hastalık tanısı | Antidepresan ilacın kesilme şekli | Antidepresan ilacın kesilmesine bağlı oluşan ruhsal tablo | Tedavi | Mani/hipomaninin yatışma süresi |
|--------------------------------------|---|---|--|---|--|------------------------------------|
| Mirin ve ark. (1981) | Amitriptilin n=5 İmipramin n=1 Protriptilin n=1 | Bipolar I Bzk n=1 Unipolar Bzk n=6 | Ani olarak ilaç kesimi n=3 Kademeli ilaç kesimi n=4 | Hipomani n=5 Mani n=2 | Antipsikotik n=3 Lityum n=1 İlaçsız n=3 | 5-28 gün |
| Charney ve ark. (1982) | Amitriptilin n=1 Desipramin n=2 | M. Dep. n=1 Bipolar II Bzk n=2 | Ani olarak ilaç kesimi n=2 Kademeli ilaç kesimi n=1 | Hipomani n=3 | İlaçsız n=1 Antidep. Yeniden başlanması n=2 | n=1 2 hf n=2 süre belirtilmemiş |
| Dilsaver ve Greden (1984) | İmipramin n=2 | Unipolar dep. n=2 | belirtilmemiş | Hipomani n=2 | İlaçsız n=2 | - |
| Ghadirian AM (1986) | TCA n=2 | Bipolar I Bzk n=1 M. Dep n=1 | Ani olarak ilaç kesimi n=2 | Hipomani n=2 | İlaçsız n=2 | 1 hf n=2 |
| Corral ve ark. (1987) | Desipramin n=1 | Unipolar Bzk | İlaç dozunun azaltılması | İki kez oluşan Duygudurum kalkınması | İlkinde desipramin doz artırımı, ikincide antidepresan değişikliği, Klomipramin başlanması | İlki 3 gün İkincisi 9 gün |
| Dilsaver SC (1989) | İmipramin n=1 | M. Dep. | Kademeli ilaç kesimi | hipomani | Tedavi belirtilmemiş | 3 hf |
| Kusalic ve Ghadirian (1990) | İmipramin n=1 | Bipolar I Bzk | Ani ilaç kesimi | hipomani | Klomipramin | 1 hf |
| Szabadi E (1992) | Fluvoksamin n=1 | OKB | Kademeli ilaç kesimi | hipomani | tedavisiz | 1 gün |
| Ceccherini-Nelli ve ark. (29) (1993) | Amitriptilin n=1 İmipramin n=1 | Şizofrenik Bzk n=1 M. Dep n=1 | Ani ilaç kesimi | hipomani | belirtilmemiş | Belirtilmemiş |
| Galynker ve ark (1993) | Doksepin n=1 | Bipolar I Bzk | Ani ilaç kesimi | mani | Doksepinin yeniden başlanması | 14 gün |
| MacCall ve Callender (1999) | Mirtazapin n=1 | Bipolar I Bzk | Ani ilaç kesimi | Hipomani | ? | 6-7 hf |
| Benazzi F (2002) | Sertralin n=1 | Bipolar II Bzk | Kademeli ilaç kesimi | Psikotik bulgulu mani | antipsikotikler | 4 hf |
| Fava GA ve Mangelli L (2003) | Venlafaksin n=1 | Bipolar Bzk remisyon | Ani ilaç kesimi | mani | Venlafaksinin yeniden başlanması | 10 gün |
| Ali ve Milev (2003) | Nortriptilin n=1 | Bipolar I Bzk | ani ilaç kesimi | mani | Valproat+risperidon | Belirtilmemiş |

* Pub Med veritabanında (National Library of Medicine, 1980-2005) antidepresan ilaç kesilmesine bağlı oluşan mani/hipomani tablosuyla ilgili olgu bildirimleri derleme ve araştırma yazıları gözden geçirilmiştir. Yayın taraması için antidepressant withdrawal, antidepressant discontinuation, mood elevation, antidepressants, mania/hypomania anahtar kelimeleri kullanılmıştır. OKB: Obsesif kompulsif bozukluk, M. Dep: Major depresyon

tırılmıştır (20,19). Shriver ve arkadaşları (1998) yaptıkları çalışmada, 39 hastada gözlenen toplam 79 manik atağın 12'sinin (%15.2) antidepresan ilacın kesilmesini takiben 15 gün içinde ortaya çıktığını saptamışlardır (3). Benzer desenli diğer çalışmada 73 bipolar bozukluk tanılı hastanın ileriye dönük izleminde, 6 (%8.2) hastada antidepresan ilaç dozunun azaltılmasını takiben ortalama 13.5 gün içinde mani/hipomani geliştiği belirtilmiştir (19).

Goldstein ve arkadaşları (1999) bu olguların antidepresanın tetiklediği mani, antidepresan çekilmesine bağlı fizyolojik belirtiler, ajite depresyon ve hastalığın normal seyri sırasında ortaya çıkan manik ataktan ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (19). Goldstein ve arkadaşları (1999), Ali ve Milev'in (2003) ayırıcı tanıya yönelik yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmiştir (19,1).

Ali ve Milev (2003) kendi olgu örnekleri bağlamında literatürde yer alan duygudurum bozukluğu tanılı hastalarda antidepresan tedavinin kesilmesine bağlı oluşan mani olgularını tarayarak; bu hastaların kullandığı antidepresan ilacın türü, kullanım süresi, kesilme biçimi, hastaların sosyodemografik özellikleri, ailelerinde psikiyatrik hastalık olup olmaması gibi değişkenleri incelemişler ve bu durumu açıklamak için ileri sürülen etyolojik mekanizmaları tartışmışlardır (1). Sonuç olarak, bipolar duygudurum bozukluk tanılı hastaların laboratuvar ve aile öyküsüne ait yeterli veri bulunamadığından sosyodemografik verilere ilişkin olası risk etmenlerini saptayamadıklarını, buna karşın unipolar depresyon tanılı hastalarda bu fenomenin daha çok TSA kesilmesiyle ortaya çıktığını ve hastalar arasında kadın olgularının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışmadan önemli olabilecek bulgular elde ettiklerini, ancak bu verilerin etyolojyi anlamada yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. Türkiye'de bu konuda yapılan olgu bildirimleri araştırıldığında Kora ve Kaplan'nın (2003) antidepresan kesilmesinin tetiklediği iki mani olgusuna ait bildirimle rastlanmıştır. Bu iki olgunun da kadın olduğu ve depresyon nedeniyle venlafaksin kullanırken ilaç dozunun azaltılmasını takiben ikinci ve üçüncü haftada manik belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir (21).

Antidepresan kesilmesine bağlı hipomanik/manik bulguların ortaya çıkması farklı yazarlara göre beş maddede açıklanmaya çalışılmıştır.

Kolinerjik-Monoaminerjik Etkileşim Modeli

Dilsaver ve Greden'in (1984) ileri sürdüğü bu hipotez, üzerinde en fazla çalışılan modeldir. Özellikle TSA'ların sahip oldukları antimuskarinik etkiler nedeniyle uzun süre bu ilaçlara maruz kalmanın, hem kolinerjik baskılayıcı (inhibitör) sistemde hem de monaminerjik aktive edici sistemdeki kolinerjik reseptör duyarlılığında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (12). Takiben dopaminerjik ve noradrenerjik reseptörler gibi monoaminerjik reseptörlerin de duyarlılığı azalmaktadır. Antidepresan ilaç dozunun azaltılmasıyla kolinerjik aşırı uyarılma oluşarak kolinerjik-monoaminerjik sistem aktive olmaktadır. Kolinerjik aşırı uyarım azalmaya başladığında, buna paralel olarak genellikle monoaminerjik sistemde de "downregülasyon" oluşmaktadır. Ancak bazı hastalarda sistemin downregülasyona uğramadığı ve monoaminerjik sistemin fazla çalışarak hipomani ya da mani tablosuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Bir çok kanıt bu hipotezi desteklese de trazodon ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi zayıf kolinerjik özellikleri olan ilaçların doz azaltılması ya da kesilmesi ile oluşan hipomanik/manik tabloyu açıklamamaktadır. Bu nedenle kolinerjik-monoaminerjik etkileşimin yanı sıra başka mekanizmaların da benzer etkiye neden olabileceği düşünülmektedir (1).

Hiposerotonerjik Mani

Zajacka ve arkadaşlarının (1997) ileri sürdüğü bir modeldir (22). Sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonunu hangi yolla olursa olsun arttıran tüm antidepresanlara uygulanabileceği savunulmaktadır. Trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin - noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve trazodon, presinaptik serotonin geri alım reseptörlerini bloke ederek presinaptik aralıkta serotonin artışına neden olmaktadır (22). MAOI'leri ise monoamin oksidaz-A enzimini inhibe ederek serotoninin artmasına neden olurlar. Uzun süre bu tip antidepresanlara maruz kalındığında postsinaptik reseptörlerde downregülasyon olmaktadır. Antidepresanın kesilmesi ile presinaptik reseptörlerin blokajdan kurtularak daha hızlı bir biçimde sinaptik aralıktan serotonin geri almaya başladığı ve bunun sonucunda sinaptik aralıkta serotonin seviyesinin hızla düştüğü ileri sürülmektedir (22). MAOI'lerinin kesilmesi ile enzim yeniden aktifleşerek sinaptik aralıktaki serotonin miktarının azalmasına

neden olmaktadır. Serotonin miktarındaki azalma post-sinaptik reseptörlerde hızla upregülasyona neden olur, bu durum nöronal ağlarda serotonin iletiminin ve dolaşımıyla nöronal ateşlenme hızının artmasıyla sonuçlanır. Bu hipotez henüz yeterince araştırılmamıştır (22).

Noradrenerjik Hiperaktivite

Charney ve arkadaşlarının (1982) ileri sürdüğü bir hipotezdir (10). TSA'ların kesilmesi ile ortaya çıkan yoksunluk bulgularının birçoğunu açıkladığı öne sürülmektedir. Ancak araştırmacılar noradrenalin metabolizmasını yansıttığı kabul edilen idrar ve plazma 3-metoksi-4-hidroksifeniletlen glikol (MHPG) düzeyinin TSA tedavisi kesilen 7 hastanın tamamında yüksek bulunmasına karşın sadece bir hastada hipomani belirtilerinin ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu nedenle MHPG düzeyini, dolayısıyla noradrenalin etkinliğini semptomatolojiyle ilişkilendirmek güç görünmektedir (10).

REM Uykusu Geridönüşü (Rapid Eye Movement Sleep Rebound)

“Paradoksal uyku”, “aktif uyku” “desenkronize uyku” ve “rüya uykusu” olarak da adlandırılan REM uykusunda asetil kolin seviyesi yükselmektedir (23). Bir kaç hayvan ve insan çalışmasında, non-REM uykusunda yüksek dozda atropin ve diğer antikolinergik ajanlara yanıt olarak yüksek voltajlı yavaş dalga örüntüsünün

geliştiği gösterilmiştir (1). Bu durum REM uykusunun gelişmesini sağlayan kolinerjik ajanların etkisine zıt bir etkidir. REM uykusunda kortikal asetilkolin salınımı artar; bu durum EEG’de desenkronizasyona ve davranışsal uyanıklığa yol açar (1). Bu yüzden antikolinergik ajanların kesilmesinin REM dönemi uykusuna hızlı bir geri dönüşe neden olduğu düşünülmektedir. McGrath ve arkadaşları (1993) artmış REM uykusunun yeterli olarak uyku süresinin kısalmasına ya da sonunda yavaş dalga uykusunun azalmasına neden olduğunu belirtmektedirler. Her iki durumun da hipomani/maninin ortaya çıkmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir (24).

Hiperdopaminerjik Mani

Bazı çalışmalar kronik MAOI tedavisinin dopamin otoreseptör duyarlılığını tetiklediğini bildirmektedir (1). Kronik MAOI tedavisinin dopamin otoreseptöründe agonistik etkiye neden olarak dopamin etkinliğini azalttığı belirtilmiştir. Rothschild (1985) MAOI’lerinin kesilmesi ile agonistik reseptör etkinliğinin ortadan kalktığını, bunun sonucunda da hiperdopaminerjik bir durum ortaya çıktığını ve otoreseptörlerce dopamin alımının azaldığını savunmaktadır (25). Bu mekanizmanın sadece MAOI’leri için değil, TSA tedavinin kesilmesi sırasında ortaya çıkan mani tablosunu ve hatta amfetamin yoksunluğu sırasında ortaya çıkan psikozları açıklamakta da uygun bir hipotez olduğu ileri sürülmektedir (25).

Tablo 2: Antidepresan ilacın kesilmesine bağlı oluşan manik atağın ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken özellikler

| | |
|---|---|
| Hastalığın doğal seyri esnasında oluşan mani | Antidepresan ilacın kesilmesinden sonra manik semptomların ortaya çıkış süresi değişkendir, bulgular genellikle ağır seyreder, antidepresan ilacın tekrar başlanması ile tablo alevlenebilir, tedavide duygudurum dengeleyicileri (DD) tek başına ya da anti-psikotik ve benzodiyazepin ile birlikte kullanılmaktadır. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü sıklıkla bulunmaktadır. |
| Antidepresan ilacın tetiklediği mani | Antidepresan ilacın başlanmasını takiben 4-8 hafta içinde manik semptomların ortaya çıkması beklenir, tablo hafif-orta şiddette seyreder. Antidepresan ilacın yeniden başlanması ile manik tablo düzelmediği gibi daha da kötüleşebilir. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü sıklıkla yoktur. |
| Antidepresan ilacın çekilme sendromu | Genellikle ilacın ani kesilmesini takiben saatler, günler içinde semptomlar ortaya çıkar, somatik semptomların hakim olduğu tablo antidepresan ilacın yeniden başlanması ile 24 saat içinde genellikle yatışır. Antidepresan yokluğunda semptomların 1-3 hafta içinde yatışması beklenir. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü sıklıkla yoktur. |
| Antidepresan ilacın kesilmesine bağlı oluşan mani | Antidepresan ilacın kullanım süresi genellikle 8 haftadan daha uzundur. Mani şiddeti hastalığın doğal seyri esnasında ortaya çıkan maniye oranla daha hafif olmakla beraber değişkendir, sadece antidepresan ilacın yeniden başlanması ya da klasik antimaniik tedavi ile tablonun yatıştığı gözlenmektedir. Ailede psikiyatrik hastalık öykü varlığı değişkendir. |
| Ajite depresyon | Depresyon belirtileri ve disforik duygudurum tabloya hakimdir. Maninin çekirdek semptomları gözlenmemektedir. Antidepresan tedavinin kesilmesi ile belirtiler ağırlaşabilir, ilacın tekrar başlanması ile belirtilerin yatışması beklenir. |

Bu tablo, Goldstein ve ark. (1999) ve Ali ve Milev (2003) makalelerinden yararlanılarak oluşturulmuştur (1, 19).

Sunulan olgu literatürde bildirilen olgular arasında en yüksek dozda antidepresana maruz kalan hastadır. Olgu kliniğimize uzun süredir çeşitli antidepresan ilaçlar kullanmasına rağmen bir türlü düzelmeyen depresyonunun tedavisi için başvurmuştu. Antidepresan tedaviye yanıtız olarak değerlendirilen olguda ilaç değişikliği düşünülerek o zamana kadar kullanmakta olduğu antidepresan ilaçların dozları azaltıldı. İlaç dozlarının azaltılmasını takip eden 10 gün içinde manik tablo geliştiği gözlemlendi. Manik tablo 5 mg/gün olanzapin ve 900 mg/gün lityum ile 3 hafta içinde tamamen yatıştı. Erken başlangıç gösteren ve tedaviye dirençli depresyon olgularında bipolar bozukluk gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (26). Hatta, erkek olmanın ve hastalığın erken başlangıç göstermesinin tanının depresyondan bipolar bozukluk-I'e dönüşümü için risk faktörleri olduğu bildirilmekte; bunun yanı sıra kadın olmanın, hastalık başlangıcının geç olmasının ve mani için pozitif aile öyküsünün bulunmasının depresyonun bipolar bozukluk-II'ye dönüşümü için risk etmenleri olduğu tanımlanmaktadır (27). Tüm bu risk etmenleri ve major depresif bozukluk tanılı hastaların %40-50'sinin zaman içinde bipolar bozukluğa dönüştüğü göz önüne alındığında (28), olgunun psikiyatrik hastalık yönünden yüklü öyküsünün olması, ergenlik döneminde antidepresan tedaviye dirençli depresyonlarının olması, antidepresan ilaç kullanmaktayken manik bulguların ortaya çıkması ve lityum profilaksisinden yararlanması olgunun tanısının bipolar bozukluk-I olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca DSM'ye göre hangi koşulda olursa olsun mani tablosunun ortaya çıkması bipolar bozukluk tanısı koymayı gerektirmektedir.

Bir çok yönü ile olgu literatürde antidepresan ilacın kesilmesine bağlı oluşan mani olgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu bağlamda olguda gözlenen manik belirtilerin ayırıcı tanısında Goldstein ve arkadaşlarının (1999) vurguladığı beş klinik tablo ile ayırıcı tanı yapma gerekliliği doğmaktadır (19). Olgu uzun süredir (başvuru öncesi yaklaşık 3 yıldır) antidepresan ilaç kullanmaktaydı, bu özelliği tek başına antidepresan ilacın tetiklediği maniyeye uymamaktadır. Hastada ilacın azaltılmasını takiben hiçbir somatik çekilme belirtisi gözlenmemiştir. Manik belirtiler antipsikotik ve duygudurum dengeleyici ile düzelmiştir. Antidepresan çekilme sendromunda duygudurum belirtilerinin daha nadir gözlemlendiği ve kısa sürdüğü belirtilmektedir (19,1,6). Bu yönüyle de hastanın tab-

losunu sadece antidepresan ilacın fizyolojik çekilme belirtileri ile açıklamak mümkün görünmemektedir. Ajite depresyon açısından değerlendirildiğinde, olguda öfori, grandiyozite, amaca yönelik etkinliklerde artma gibi maninin çekirdek belirtilerinin olması, depresif hiçbir belirtinin olmaması bu tanıdan da uzaklaştırmıştır. Olgunun tanısının bipolar I bozukluk olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, ayırıcı tanıda ortaya çıkan manik tablonun hastalığın doğal seyri esnasında ortaya çıkan maniden (spontan mani) ayırt edilmesi kanımızca daha önemlidir. Spontan maninin ne zaman ortaya çıkacağını kestirmek genellikle mümkün olmamakla birlikte, antidepresan ilacın kesilmesiyle manik belirtilerin çıkışı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da ileri sürülmektedir (6). Olgu bu açıdan değerlendirildiğinde, uzun süredir antidepresan ilaç kullanmasına rağmen (ilk depresif atağı olduğunu düşündüğümüz depresif dönemde sitalopram tedavisi ile manik kayma öyküsü mevcut) manik atak yaşaması, manisinin antidepresan ilaç dozlarının azaltılmasını takiben 10 gün içinde belirmesi, 3 hafta gibi kısa bir süre içinde duygudurum dengeleyici ve düşük doz antipsikotik ile tamamen yatışması, hastada gözlenen mani belirtilerinin hastalığın doğal seyrine değil antidepresan ilacın azaltılmasına bağlı olduğu yönünde kanaat geliştirmemize neden olmuştur.

Sunulan olgu antidepresanların kesilmesi sırasında ortaya çıkan mani bildirimlerini desteklemektedir. Süre açısından manik belirtilerin ortaya çıkışı literatürdeki olgularla benzerlik göstermektedir. Yapılan ayırıcı tanıya yönelik tetkiklerde (Beyin tomografisi, EEG, tiroid fonksiyon testleri, biyokimya, hemogram) organik herhangi bir patolojiye işaret edecek bulguya rastlanmamıştır. Organik tetkiklerinin normal sınırlarda olması, manik semptomların herhangi bir organik patolojiye bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak antidepresan kesilmesi sırasında ortaya çıkan mani, hastalığın doğal gidişi sırasında ortaya çıkan maniden, antidepresanların tetiklediği maniden ve kesilme sendromunun psikolojik ve fizyolojik belirtilerinden ayırt edilmesi gereken bir durumdur. Bu durumun gerçek sıklığı ve patofizyolojisi bilinmemektedir. Literatürde antidepresan kesilmesine bağlı oluşan mani/hipomani tablosunun antidepresan çekilme sendromu klinik yelpazesi içinde yer aldığı, fakat antidepresanların fizyolojik ve psikolojik çekilme belirtilerinden farklı bir klinik tablo olduğu yönündeki görüş olgu bil-

dirimleri ve yapılan çalışmalarca destek görmektedir. Bunun yanı sıra antidepresan ilaç kesilmesine bağlı mani/hipomani olgularının izlemeleri sırasında ne kadarının bipolar bozukluğa dönüşeceklerinin; tedavide antidepresanların yeniden başlanması ya da duyudurum den-

geleyicisi eklenmesinin uygun yaklaşımlar olup olmayacağı yanıt bekleyen sorulardır. Bu alanda yapılacak uzun izlem çalışmaları ve olgu bildirimlerinin bu fenomenin açıklanmasına ve yukarıdaki soruların yanıtlanmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1. Ali S, Milev R. Switch to mania upon discontinuation of antidepressants in patients with mood disorders: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 258-264
2. Goodwin FK, Jamison KR. Medical Treatment Of Acute Bipolar Depression. In: Manic Depressive Illness. New York Oxford: Oxford University Press, 1990; s: 643-651
3. Post RM. Treatment of Bipolar Disorders. In: BJ Sadock, VA Sadock, eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000; s: 1417
4. Lejoyeux M, Rodiere-Rein C, Ades J. Withdrawal syndrome from antidepressive drugs. Report of 5 cases. *Encephale* 1992; 18:251-255
5. Benazzi F. Psychotic mania in bipolar II depression related to sertraline discontinuation [letter]. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 584-585
6. Andrade C. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 987-993
7. Tamam L. Özgül Serotonin Geri Alım Engelleyicilerine Bağlı Kesilme Sendromları. *Klinik Psikiyatri* 2001; 4:102-111
8. Corral M, Sivertz K, Jones BD. Transient mood elevation associated with antidepressant drug decrease. *Can J Psychiatry* 1987; 32: 764-767
9. Mirin SM, Schatzberg AF, Creasey DE. Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 87-89
10. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Landis H. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 377-386
11. Nelson JC, Schottenfeld RS, Conrad CD. Hypomania after desipramine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 624-625
12. Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): mechanism and theoretical significance. *Brain Res* 1984; 7: 29-48
13. MacCall C, Callender J. Mirtazapine withdrawal causing hypomania [letter]. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 390
14. Ghadirian AM. Paradoxical mood response following antidepressant withdrawal. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1298-1300
15. Kusalic M, Ghadirian AM. Paradoxal mood changes during pharmacotherapy of bipolar patients[letter]. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1183-1184
16. Galynker II, Rosenthal RN, Perkel, Shwartz A. Doxepin withdrawal mania [letter]. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 122-123
17. Fava GA, Mangelli L. Mania associated with venlafaxine discontinuation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:89-90
18. Michael N, Erfurth A, Arolt V. A case report of mania related to discontinuation of bupropion therapy for smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:2
19. Goldstein TR, Frye MA, Denicoff KD, Smith-Jackson E, Leverich GS, Bryan AI, Ali SO, Post RM. Antidepressant-discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:563-567
20. Shriver AE, Sachs GS, Baldassano CF. Mania and hypomania following antidepressant discontinuation. In: New Research Program and abstracts of the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association Toronto-Canada, Abstract Book 1998; abstract no: 161:111
21. Kora K, Kaplan P. Antidepresan İlaç Tedavisinin Kesimi ile Tetiklenen Hipomani/Mani. 39. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitapçığı, Antalya, 2003 ; Poster Bildirimi PS-PF-12. s: 359-361
22. Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 291-297
23. Sarter M, Bruno JP. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience* 1999; 95: 933-952
24. McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Nunes EN, Quitkin FM. Paradoxical mood shifts to euthymia upon withdrawal of antidepressant agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 224-225
25. Rothschild AJ. Mania after withdrawal of isocarboxazid. *J Clin Psychopharmacol*. 1985; 5:340-342
26. Smith DJ, Harrison N, Muir W, Blackwood DH. The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework. *J Affect Disord* 2005; 84:167-178
27. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005; 84:149-157
28. Benazzi F. Intra-episode hypomanic symptoms during major depression and their correlates. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:289-294
29. Ceccherini-Nelli A, Bardellini L, Cur A, Guazzelli M, Maggini C, Dilsaver SC. Antidepressant withdrawal: prospective findings. *Am J Psychiatry* 1993; 150:165