

# Antidepresan Kesilmesine Bağlı Mani/Hipomani

Mehmet Güdük<sup>1</sup>,  
İlke Yeşer Erensoy<sup>2</sup>,  
Filiz Ersümer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Psikiyatrist, Özel Yedikule Psikiyatri Merkezi,  
İstanbul - Türkiye

<sup>2</sup>Psikiyatrist, Beşiktaş Sait Çiftçi Devlet Hastanesi,  
İstanbul - Türkiye

<sup>3</sup>Psikiyatrist, 75. Yıl Milas Devlet Hastanesi,  
Muğla - Türkiye

## ÖZET

Antidepresan kesilmesine bağlı mani/hipomani

Antidepresan kesilmesi sonrası "paradoksal" mani/hipomani, literatürde az sayıda olgu bildiriminde yer almakla birlikte, klinikte daha sık karşılaşıyor olması muhtemeldir. Sıklıkla trisiklik antidepresanlarla (TSA) bildirilmiş olup, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ve daha nadir olarak diğer antidepresanlarla da bildirilmiştir. Sertralin ve paroksetin kesilmesine bağlı bildirilmiş olgular olmakla birlikte, aynı hastada farklı dönemlerde hem sertralin hem de paroksetin kesilmesine bağlı gelişen manik dönem olarak literatürdeki bilinen tek örnek olması açısından ilginç olduğunu düşündüğümüz bir olgu tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Antidepresan kesilmesi, hipomani, mani, paroksetin, sertralin



## ABSTRACT

Mania/hypomania associated with antidepressant discontinuation

Although paradoxical mania/hypomania due to antidepressant withdrawal is rarely reported in the literature as case report, it is possible that it may be observed more commonly in the clinical settings. Paradoxical mania/hypomania is reported to be associated with tricyclic antidepressants as well as selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. Although paradoxical mania/hypomania due to sertraline and paroxetine withdrawal are reported individually, we will discuss a patient with paradoxical mania/hypomania due to withdrawal of both antidepressants administered at two different time periods, since this is the only case reported so far.

**Key words:** Antidepressant discontinuation, hypomania, mania, paroxetine, sertraline

Yazışma adresi / Address reprint requests to:

Psikiyatrist Mehmet Güdük,  
Özel Yedikule Psikiyatri Merkezi,  
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-510-7410

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

Geliş tarihi / Date of receipt:  
27 Temmuz 2012 / July 27, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
26 Ağustos 2012 / August 26, 2012

## GİRİŞ

Antidepresanlar çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde güvenle kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte, istenmeyen etkileriyle ilgili çok sayıda veri bulunmaktadır. Antidepresanlarla ilişkili önemli bir istenmeyen etki, kullanım esnasında ortaya çıkan duygudurum kaymalarıdır. Literatürde bu durumu inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (1). Bir başka durum ise, antidepresanların kesilmesi veya hızlı doz azaltılması sonrasında ortaya çıkan ve "kesilme sendromu" olarak da tanımlanan tablolardır. Kesilme belirtileri sıklıkla huzursuzluk, anksiyete, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, uyku bozukluklarını içermekte, nadir olarak duygudurum değişiklikleri, psikoz, deliryum gibi psikiyatrik tablolar da görülebilmektedir (2).

Literatürde genellikle olgu bildirimleri şeklinde yer

alan antidepresan çekilmesine bağlı duygudurum kaymaları ilk olarak TSA kullanımına bağlı olarak tariflenmiş, sonrasında diğer antidepresanların kullanımına bağlı olarak da benzer durumlar bildirilmiştir (3,4). Bu yazıda, antidepresan kesilmesine bağlı ortaya çıkan mani olgusu tartışılmıştır.

## OLGU

Yirmi bir yaşındaki kadın hasta, çok konuşma, aşırı hareketlilik, sinirlilik, tahammülsüzlük, uykusuzluk şikâyetleriyle yakınları tarafından Kars Devlet Hastanesi psikiyatri polikliniğine getirildi. Hastada, ailesine ve çevresindekilere yönelik sinirlilik, tahammülsüzlük, tanımadığı kişileri konuşmaya tutma, eskisine göre daha canlı renkte kıyafetleri tercih etme ve aşırı gösterişli makyaj yapma durumu tarif ediliyordu. Muayenesinde bilinci

açık, koopereydi ve yönelimi tamdı. Grandiyöz tutumdaydı ve psikomotor aktivitesinin artmış olduğu gözlemlendi. Duygulanımı canlı, duygudurumu iritabildi. Konuşma hızı ve miktarı artmıştı. Çağrışımları hızlanmıştı. Özgüvende artış vardı. Karşı cinse ilgide artış tarif ediliyordu. Psikotik bulgu saptanmadı. Bir haftadır mevcut olan şikâyetleri, üç aydır kullandığı sertralini (50 mg/gün) kestikten üç gün sonra başlamıştı. Manik dönem olarak değerlendirilen hasta, yatarak tedaviye alındı.

Özgeçmişinde, üç yıllık hastalık öyküsü olduğu, ilk olarak üç yıl önce keyifsizlik, moralsizlik, hiçbir şeyden zevk almama, içe kapanma şikâyetleriyle psikiyatriste başvurduğu, dört ay paroksetin kullandığı, tedaviden fayda gördüğü, ilacı kendiliğinden bıraktıktan üç gün sonra çok konuşma, aşırı hareketlilik, uykusuzluk, çok konuşma, sinirlilik, karşı cinse ilgide artış şikâyetlerinin başladığı, bir hafta süren şikâyetlerinin kendiliğinden yatıştığı öğrenildi. Bir yıl sonrasında depresif yakınmaları nedeniyle, tekrar paroksetin başlanarak 30 mg/güne çıkıldığı, beş ay kullanıp bıraktıktan dört gün sonra konuşma hızı ve miktarında artış, uykusuzluk, sinirlilik ve karşı cinse ilgide artış şikâyetlerinin yeniden başladığı, on gün süren şikâyetlerin kendiliğinden yatıştığı, üç ay sonrasında kendiliğinden paroksetin kullanmaya başladığı, iki ay kullandıktan sonra ilacın hekim tarafından doz azaltılarak kesildiği, bu süreçte herhangi bir sorun yaşanmadığı öğrenildi. Son başvurudan üç ay önce depresif yakınmalarla gittiği psikiyatristin isteğiyle sertralin 50 mg/gün almaya başlayan ve üç ay boyunca kullanan hasta, ilacı kendiliğinden bırakmasından üç gün sonra ortaya çıkan manik belirtiler nedeniyle ailevi ve mesleki ciddi problemler yaşamasının ardından getirilmişti.

Başka tıbbi hastalığı olmayan ve soygeçmişinde bir özellik bulunmayan hastanın yatış sonrasında yapılan tetkiklerinde herhangi bir bulgu saptanmadı. Risperidon 2 mg/gün tedavi başlandı. Belirtilerde hızlı düzelme gözlenmesinin ardından, yatışının onuncu gününde klinik salah halinde taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Bipolar bozuklukta antidepresan kullanımının %35 gibi oldukça yüksek bir oranda manik kaymayı tetiklediği bilinmektedir (1). Ayrıca, nadir olmakla birlikte,

antidepresan kesilmesine bağlı paradoksal olarak da duygudurum kaymalarının tetiklenebileceğini gösteren olgu bildirimleri bulunmaktadır. Antidepresanların azaltılması veya aniden kesilmesiyle oluşan ve bir tür “çekilme sendromu” olarak değerlendirilen duygudurum kaymalarının incelendiği bu bildirimlerde duygudurum yükselmesi, hipomani veya mani şeklinde farklı klinik tablolar tarif edilmektedir (1,3-6).

Antidepresan kesilmesine bağlı oluşan mani veya hipomani bildirimlerinin büyük çoğunluğu bipolar ve unipolar depresyon tanılı hastalarda tarif edilmiş olmakla birlikte, şizofreni ve OKB tanılı hastalarda da ortaya çıktığına dair birer olgu bildirimi literatürde mevcuttur (1,3,7).

Sadece olgu bildiriminde kalmakla birlikte bildirimlerin sayısının klinikte karşılaşılan olgu sayısının oldukça altında olduğu düşünülmektedir (3). Kaymaların genelde hafif şiddette ve kendiliğinden düzelme eğiliminde olması, iyileşme sürecinin bir özelliği olarak veya kendiliğinden oluşan epizot olarak değerlendirilmesinin, antidepresan kesilmesine bağlı olarak oluşan manik veya hipomanik kaymaların tanınmasını etkilediği belirtilmektedir (3,7,8).

Literatürde sıklığı araştırılan sadece iki çalışma bulunmakta olup, her iki çalışmada da sadece bipolar bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmaların ilkinde 39 hastada gözlenen 79 manik atağın 12’sinin (%15.2), antidepresan kesildikten sonraki on beş gün içinde ortaya çıktığı saptanmıştır (1,5). İleriye dönük izlem çalışması olan diğerinde de, 73 hastadan 6’sında (%8.2) kesilme sonrası mani gözlenmiştir (7). Unipolar depresyonda, ilaç kesilmesi sonrası ortaya çıkan duygudurum kaymalarının sıklığını araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı sistemlerine göre, ilaç kesilmesine bağlı ortaya çıkan manik veya hipomanik kaymalar bipolar bozukluk tanı grubu içinde değerlendirilmemekle birlikte, bu durumun “bipolar spektrum” içinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü ağırlık kazanmaktadır (9,10).

Antidepresanın azaltılmasına veya kesilmesine bağlı manik/hipomanik kaymaların ayırıcı tanısında antidepresan çekilme sendromunu, antidepresanın tetiklediği mani/hipomaniyi, ajite depresyonu ve hastalığın doğal

seyri sırasında ortaya çıkan mani/hipomaniyi göz önünde bulundurmak gerekir (1,5,7). Olgumuzda antidepresan çekilme sendromunun somatik belirtileri gözlenmediğinden ve çekilme sendromu esnasında görülebilecek duygudurum belirtileriyle kıyaslandığında daha şiddetli bir klinik izlendiğinden, mevcut tablo sadece çekilme sendromu ile açıklanamaz (1,7). Hastanın üç yıllık hastalık sürecinde, farklı dönemlerde farklı süreler boyunca paroksetin ve son olarak, üç ay boyunca sertralin kullanımını esnasında herhangi bir duygudurum belirtisinin olmaması, ilacın tetiklediği mani/hipomaninin genellikle tedavinin ilk 4-8 haftasında görülmesi ve manik dönemlerin her seferinde ilaç kesilmesini takiben ortaya çıkması, antidepresanın tetiklediği mani olasılığını dışlamaktadır. Olguda depresif belirti bulunmaması, grandiyozite, çağrışımlarda hızlanma, özgüven artışı gibi belirtilerin ön planda olması ve manik dönem için DSM-IV tanı ölçütlerini karşılıyor olması nedeniyle ajite depresyon tanısı dışlanmıştır. Hastada tedavi öncesi dönemde mani/hipomaniyi düşündürecek herhangi bir bulgu olmaması, hastalığın doğal seyri içerisinde ortaya çıkan mani/hipomani olasılığını azaltmaktadır. Bununla birlikte, hastanın antidepresan tedavisi altındayken manik kaymaya girip ilacı kesmiş olma olasılığı da hastanın ve ailesinin ilaç kesimlerinin hemen öncesine dair ayrıntılı olarak sorgulanması ve aynı dönemlere ait tıbbi kayıtlarda mani/hipomaniyi düşündürecek herhangi bir durum bulunmamasıyla dışlanmıştır.

Olgu bildirimlerinde, ilk olarak TSA'ların kesilmesine bağlı manik/hipomanik kaymalar bildirilmiş, sonrasında TSA dışındaki antidepresanların kullanımının artmasıyla, bu durumun sadece TSA ile ilgili olmayıp hemen tüm antidepresanlarla oluşabildiği görülmüş, zamanla başka sınıftaki antidepresanların kesilmesine bağlı manik/hipomanik kayma bildirimleri de artmıştır (1,2,4,5,8,11-13). İki kez paroksetin, hastaneye yatış öncesinde de sertralinin kesilmesiyle tetiklenen manik/hipomanik atak saptanmış olan olgumuz, farklı antidepresanların kesilmesine bağlı olarak meydana gelen duygudurum epizotları bakımından literatürdeki bilinen tek örnektir.

Literatürde yer alan olgularda kademeli kesilme de bildirilmiş olmakla birlikte, sıklıkla antidepresanın ani

şekilde kesilmesi sonrası ortaya çıkan bildirimler mevcuttur (1-3). Olgumuzda, paroksetinin iki kez ve sertralinin bir kez ani kesilmesiyle manik/hipomanik atak tarif edilmişken, psikiyatrist kontrolünde doz azaltılarak paroksetinin kesilmesiyle herhangi bir sorun bildirilmemiştir.

Antidepresan kesilmesine bağlı mani/hipomani oluşum mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olmakla beraber, açıklamaya yönelik çeşitli hipotezleri sürülmüştür. Noradrenerjik hiperaktivite modeli, kolinerjik-monoaminerjik etkileşim modeli, hiposerotonerjik mani modeli, REM uykusu geri tepmesi ve hiperdopaminerjik mani en çok incelenen hipotezlerdendir (1,4,5).

SSRI'lar kesilirken, sinaptik aralıkta oluşan serotonin azalması kesilme belirtilerinin oluşmasında önemli rol oynar. SSRI'ların yarı ömürleri ve kesilme hızları kesilme belirtilerinin oluşmasında önemlidir. Özellikle paroksetin ve sertralin gibi yarı ömrü daha kısa olan SSRI'larda kesilme sendromuna daha sık rastlanılır (14). SSRI kullanımı serotonin reseptörlerinde desensitizasyona yol açar ve sonuçta, reseptörlerde down-regülasyon oluşur. SSRI'nın ani olarak kesilmesiyle geri alım inhibisyonunun ortadan kalkması ve presinaptik serotonin geri alımıyla sinapslardaki serotonin konsantrasyonunda belirgin azalma oluşur. Bu hiposerotonerjik durumun kesilme belirtileriyle birlikte, kesilmeye bağlı olarak ortaya çıkan mani/hipomani ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (1,2). Hastada paroksetin ve sertralin gibi yarı ömrü kısa iki SSRI ile mani/hipomani görülmesi, ayrıca, her iki ilacın da aniden kesilmesiyle manik/hipomanik ataklar gözlenirken, paroksetinin doz azaltılarak kesilmesiyle benzer durumun yaşanmamış olması, antidepresan kesilmesine bağlı mani/hipomaninin mekanizmasını açıklamaya yönelik öne sürülen hiposerotonerjik mani modelinin olgumuzda açıklayıcı olabileceğini düşündürmüştür.

Bu konuyla ilgili geniş ölçekli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmakta olup, yapılacak izlem çalışmaları, sosyodemografik ve klinik özelliklerin antidepresan kesilmesiyle tetiklenen mani ve hipomani ile ilişkisinin anlaşılması ve risk faktörlerinin tanımlanmasında önemli veriler sağlayacaktır.

**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. Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:291-297.
3. Andrade C. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:987-993.
4. Narayan V, Haddad PM. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria. *J Psychopharmacol* 2011; 25:306-313.
5. Altıntoprak AE, Sertöz ÖÖ, Coşkunol H. Antidepresan kesilmesinin neden olduğu mani: Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:245-251.
6. Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): mechanism and theoretical significance. *Brain Res* 1984; 319:29-48.
7. Goldstein TR, Frye MA, Denicoff KD, Smith-Jackson E, Leverich GS, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Antidepressant discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:563-567.
8. Kora K, Kaplan P. Antidepresan ilaç tedavisinin kesimi ile tetiklenen hipomani/mani. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19:329-333.
9. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Chatenêt-Duchêne L, Lancrenon S. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73:65-74.
10. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 2001; 7:287-297.
11. MacCall C, Callender J. Mirtazapine withdrawal causing hypomania. *Br J Psychiatry* 1999; 175:390.
12. Fava GA, Mangelli L. Mania associated with venlafaxine discontinuation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:89-90.
13. Michael N, Erfurth A, Arolt V. A case report of mania related to discontinuation of bupropion therapy for smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:277.
14. Tamam L. Özgül serotonin geri alım engelleyicilerine bağlı kesilme sendromları. *Klinik Psikiyatri* 2001; 4:102-111.