



### Olası Paroksetin Tedavisinin Kesilmesi İle İlişkili İlk Atak Mani

First Episode Mania Probably Associated with Discontinuation of Paroxetine Treatment

Birmay Çam

Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, MANİSA

*Cukurova Medical Journal 2015;40 (Ek Sayı 1):12-17.*

#### ABSTRACT

Antidepressant-induced mania has been reported with all major antidepressant classes in a subgroup of about 20-40% of bipolar patients. Mania/hypomania due to antidepressant withdrawal is rarely reported in the literature as case report. Mania/hypomania due to antidepressant withdrawal is reported to be associated with tricyclic antidepressants as well as selective serotonin reuptake inhibitors. This article offered mania occurring after discontinuation of treatment with paroxetine male patient. Mania associated with antidepressant discontinuation of the differential diagnosis, possible mechanisms, and the treatment has been discussed in the literature. Clinicians should be cautious mania/hypomania associated with antidepressant withdrawal. To do follow-up studies and case reports will help to clarify this table.

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

#### ÖZET

Antidepresan ilaç kullanan duygudurum bozukluğu olan hastalarda hipomanik/manik kayma riskinin %20-40 arasında olduğu bildirilmektedir. Antidepresan ilaçların azaltılması yada kesilmesi ile ortaya çıkan hipomani/mani ise olgu sunumlarıyla sınırlıdır. Daha çok trisiklik antidepresanların kesilmesi ile ortaya çıkmakla beraber seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kesilmesi ile de bildirilmiştir. Bu yazıda paroksetin tedavisinin kesilmesini takiben mani tablosu ortaya çıkan erkek hasta sunulmuş, antidepresan kesilmesi ile ortaya çıkan maninin ayırıcı tanısı, olası mekanizmaları, tedavisi literatür ışığında tartışılmıştır. Klinisyenler antidepresan kesimi ile ilişkili mani/hipomani açısından dikkatli olmalıdır. Bu alanda yapılacak izlem çalışmaları ve olgu bildirimleri bu tablonun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

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

#### GİRİŞ

Antidepresan ilaç kullanan duygudurum bozukluğu olan hastalarda hipomanik/manik kayma riski %20-40 arasında bildirilmektedir<sup>1,2</sup>. Literatürde trisiklik antidepresanlarla daha fazla olmakla beraber tüm antidepresan ilaçların hipomanik/manik kaymaya neden olabileceği ileri sürülmektedir<sup>3</sup>. Erken başlangıç yaşı, ailede bipolar bozukluk öyküsü, tedaviye direnç, çoklu

antidepresan kullanımı gibi değişkenler antidepresanla tetiklenen hipomani/mani riskini arttırmaktadır<sup>1</sup>.

Psikotrop ilaçların kesilmesine bağlı ilacın çekilme belirtileri ortaya çıkabilmekte yada hastalık tekrarlayabilmektedir. Unipolar depresyonda idame antidepresan ilacın kesilmesiyle depresyonun, bipolar bozuklukta ise duygudurum dengeleyicilerinin kesilmesi ile manik atağın alevlendiği bilinmektedir<sup>4,5</sup>. Antidepresan ilaçların

azaltılması yada kesilmesi ile hipomanik/manik kayma da gelişebildiği bildirilmiştir. Antidepresan ilaç kesilmesine bağlı hipomani/mani olguları ile ilgili ilk sunumlar trisiklik antidepresanlarla olmakla beraber daha sonra bu durumun diğer antidepresanların azaltılması yada kesilmesini takiben de ortaya çıktığı görülmüştür<sup>2,4,5,6,7,8</sup>. Literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda antidepresan kesilmesine bağlı mani görülme sıklığının bildirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Shriver ve arkadaşları (1998) 39 hastanın toplam 79 manik döneminin 12'sinin (%15.2) antidepresan ilaç kesiminden 15 gün sonra ortaya çıktığını bildirmişlerdir<sup>9</sup>. Bu konuda yapılmış tek ileriye dönük çalışmada ise Goldstein ve arkadaşları (1999), 73 hastanın 6'sında (%8.2) antidepresan tedavinin kesilmesini takiben hipomanik/manik kayma saptamışlardır. Bu 6 hastanın 3'ü seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), 2'si trisiklik antidepresan (TSA), 1'i serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) tedavisi almaktaydı<sup>5</sup>. Antidepresan ilaç kesilmesi ile ortaya çıkan mani tablosunun unipolar depresyon hastaları yanında bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni tanılı hastalarda da ortaya çıktığı görülmektedir<sup>5,7,10</sup>. Aşağıda paroksetin tedavisinin kesilmesini takiben mani tablosu ortaya çıkan hasta literatür ışığında sunulmuştur.

## OLGU

24 yaşında, işçi olarak çalışan, bekar, erkek hasta. Hasta üç aydır devam eden moralsizlik, endişe, uykusuzluk, isteksizlik, karamsarlık, iştahsızlık, dikkat dağınıklığı yakınmaları nedeni ile psikiyatri polikliniğine başvurdu. Alkol ve madde kullanımı yoktu. Ek tıbbi bir hastalığı yoktu. Soygeçmişinde ruhsal hastalık öyküsü yoktu. Hastaya DSM-IV'e göre majör depresif bozukluk tanısı ile paroksetin 20mg/gün tedavisi başlandı<sup>11</sup>. Hamilton depresyon ölçeği (HDDÖ) puanı 43 idi<sup>12</sup>. Bir ay sonra kontrole gelen hastanın yakınmaları kısmen düzelmisti, HDDÖ puanı 25'e gerilemişti. Paroksetin 20mg/gün tedavisine devam etmesi

önerildi. Kontrollere gelmeyen hasta beş ay sonra bir hafta önce başlayan sinirlilik, uykusuzluk, kendine güvende artış, çok konuşma, aşırı hareketlilik yakınmaları ile aile hekimi tarafından psikiyatri polikliniğine yönlendirildi. Hastanın kendisinden ve yakınından, doktor kontrolünde olmaksızın altı ay paroksetin 20mg/gün tedavisine aynı dozda düzenli şekilde devam ettiği, bu sürede kendisini iyi hissettiği, eski haline döndüğü, sinirlilik, uykusuzluk, aşırı güven, hareketlilik gibi yakınmalarının olmadığı, aile hekiminin önerisi ile bir hafta 10mg/gün aldıktan sonra paroksetin tedavisini tamamen kestiği, ilaç tedavisini kestikten iki hafta sonra uykusuzluk, çok konuşma, hareketlilik, sinirlilik yakınmalarının başladığı, bu süreçte başka bir ilaç, alkol madde kullanımının olmadığı öğrenildi. Ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, koopere, oryante idi. Eleve duygulanım gözlemlendi, irritable duygudurum tanımlandı. Uyku ihtiyacı azalmıştı. Benlik saygısı artmıştı. Konuşma miktarı artmıştı. Young mani ölçeği puanı (YMRS) 29 olarak saptandı<sup>13</sup>. Hastanın hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitleri olağandı. Hastaya mani epizod teşhisi ile risperidon 2mg/gün tedavisi başlandı. Bir hafta sonraki kontrolünde hastanın uykusu olağandı, konuşma miktarı ve hareketliliği azalmıştı. YMRS puanı 16 idi<sup>13</sup>. Risperidon 2mg/gün tedavisine devam etmesi önerildi. Bir ay sonraki kontrolde depresyon ve mani belirtisi saptanmadı. HDDÖ puanı 4, Young mani ölçeği puanı 7 bulundu ve tedaviye devam etmesi önerildi<sup>12,13</sup>. Bir ay sonraki kontrolde hastanın cinsel yan etkileri ve uyku artışı yapması nedeni ile risperidon tedavisini kestiği öğrenildi. Hasta bir yıl boyunca iki aylık kontrollerle ilaçsız izlendi. Depresif, manik, hipomanik atak gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Ali ve Milev (2003) antidepresan tedavinin kesilmesine bağlı mani olgularını taradıkları çalışmalarında unipolar depresyon tanılı hastalarda maninin daha çok trisiklik antidepresan ilaç tedavisinin kesilmesiyle ortaya çıktığını ve

kadınlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir<sup>10</sup>. Türkiye'de ise Kora ve Kaplan (2008) majör depresif bozukluk tanısı ile izlenen iki kadın hastada venlafaksin dozunun azaltılmaya başlanması üçüncü haftasında, hastalar venlafaksin 75mg/gün alırken mani belirtilerinin başladığını bildirmiştir<sup>2</sup>. Altıntoprak ve arkadaşları (2006), 21 yaşında, uzun zamandır antidepresan tedavi alan erkek hastada amitriptilin dozunun 150mg/günden 75 mg/güne, klomipramin dozunun 112,5mg/günden 75 mg/güne, fluoksetin dozunun 60mg/günden 40 mg/güne azaltılmasından 10 gün sonra mani belirtilerinin ortaya çıktığını bildirmiştir<sup>4</sup>. Güdük ve arkadaşları (2013) ise 21 yaşında depresif bozukluk tanılı kadın hastanın 3 ay kullandığı sertralin 50mg/gün tedavisini kestikten üç gün sonra mani belirtilerinin başladığını bildirmiştir. Aynı hastanın daha önce paroksetin tedavisini kesmesinin ardından da mani belirtilerinin geliştiği ve kendiliğinden geçtiği belirtilmiştir<sup>14</sup>.

Antidepresan kesilmesine bağlı mani genellikle hafif geçmesi, kendiliğinden düzelmesi, depresyonun iyileşme fazı olarak yorumlanması yada ilaç kesimi ile bağlantı kurulamaması ve kendiliğinden ortaya çıkan bir manik/hipomanik dönem olarak yorumlanması gibi nedenlerle atlanmaktadır<sup>2</sup>. Antidepresan ilaç kesimi ile tetiklenen hipomani/mani tablosunun antidepresan ile tetiklenen hipomanik/manik kayma, ajite depresyon, fiziksel yoksunluk sendromu ve iki uçlu bozukluğun doğal gidişi içinde gelişen hipomanik/manik dönemden ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir<sup>2,4,5</sup>. Vakamızda maninin paroksetin tedavisinin kesilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Mani belirtileri paroksetin tedavisinin kesilmesinden iki hafta sonra başlamıştır. Antidepresan tedaviyi aldığı sırada ve daha önce kendisinden ve yakınından alınan bilgide manik dönem tanımlanmamıştır. Nitekim literatürde antidepresan ilaç kullanımına bağlı manik dönemlerin tipik olarak ilk 4-8 hafta içinde ortaya çıktığı belirtilmektedir<sup>15</sup>. Olgumuzda ajite depresyon tanısı da dışlanmıştır. Olgu DSM-IV'e

göre mani kriterlerini karşılıyordu. Kendine güveni fazla, uyku ihtiyacı azalmış, grandiyozitesi belirgin, konuşma miktarı artmıştı. Herhangi bir depresif belirti gözlenmedi ve tanımlanmadı. Bu belirtiler paroksetin kesilme belirtileri olarak da açıklanamaz. Nitekim paroksetin tedavisinin kesilmesiyle sersemlik, anksiyete, bulantı, uyku düzensizliği, baş dönmesi, baş ağrısı olabilir. Yarı ömrü 10 saat olan paroksetinin kesilme belirtileri ilaç kesimini takiben 2.1 günde ortaya çıkmaktadır. Oysa bizim vakamızda mani belirtileri ilaç kesiminden iki hafta sonra ortaya çıkmıştır<sup>16</sup>. Vakamızda mani belirtilerinin bipolar bozukluğun doğal gidişi içinde geliştiği düşünülebilir. Ancak hastanın öyküsünde manik, hipomanik dönemin olmaması, soygeçmişinde duygudurum bozukluğunun bulunmaması paroksetin kesilmesine bağlı mani olduğu görüşümüzü desteklemektedir. Literatürde antidepresan ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan manide antidepresan ilacın kullanım süresinin genellikle 8 haftadan daha uzun olduğu belirtilmektedir<sup>5,10</sup>. Bizim vakamız 6 ay paroksetin tedavisini kullanmıştır. Kesilmeye bağlı maninin hastalığın doğal seyri esnasında ortaya çıkan maniyeye oranla daha hafif olmakla beraber değişkenlik gösterdiği, sadece antidepresan ilacın yeniden başlanması ya da klasik antimanik tedavi ile tablonun yatıştığı gözlenmektedir<sup>5,10</sup>. Bizim vakamızda hastaneye yatış gerekmesizin sadece risperidon 2mg/gün tedavisi ile mani belirtileri düzelmiştir. Antidepresan kesilmesine bağlı mani vakalarında ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün değişken olduğu belirtilmiştir. Bizim vakamızda ailede ruhsal hastalık öyküsü yoktur<sup>5,10</sup>. Antidepresan ilaçların doz azaltılması yada kesilmesi ile gelişen maninin tedavisi, tedavinin süresi ile ilgili de fikir birliği yoktur. Bazı vakalarda hipomani/mani belirtileri tedavisiz düzelmiş<sup>17,18</sup>, bazılarında antidepresan tekrar eklenmiş yada doz artışı yapılmış<sup>6,19</sup>, bazılarında da duygudurum düzenleyici ve antipsikotik tedaviye eklenmiştir<sup>2,4</sup>. Bizim vakamızda tedaviye risperidon eklenmiş bir ay sonra mani bulguları tamamen düzelmiştir. Olgumuz antipsikotik tedaviyi bir buçuk ay sonra

kendisi kesmiştir. Bir yıllık izlemi boyunca mani, hipomani, depresif belirti gözlenmemiştir. Kora ve Kaplan, risperidon 2mg/gün, valproat 1000mg/gün ekledikleri ilk vakalarında tedavinin birinci ayında mani belirtilerinin düzeldiğini, risperidon tedavisini kesip valproat tedavisini sürdürme kararı verdiklerini, ikinci vakalarında da olanzapin 10mg/gün, lityum 900mg/gün tedavisi başladıklarını, birinci ayın sonunda mani bulguları düzelen ve normal işlevselliğine dönen hastanın olanzapin tedavisinin kesilerek lityum ile sürdürüm tedavisine devam edilmesine karar verdiklerini bildirmiştir<sup>2</sup>. Altıntoprak ve arkadaşları ise vakalarında lityum 900mg/gün, olanzapin 5mg/gün tedavisi ile üç hafta içinde mani belirtilerinin düzeldiğini, hastanın lityum 900mg/gün tedavisine devam edildiğini, üç yıllık izlemi boyunca manik yada depresif atak yaşamadığını saptamıştır<sup>4</sup>.

Antidepresan kesilmesine bağlı hipomani/mani gelişimi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Özellikle TSA kullanan hastalarda ilaç dozunun azaltılmasıyla kolinerjik aşırı uyarım oluştuğunu, kolinerjik uyarımın azalmaya başlamasıyla monoaminerjik sistemde beklenen down regülasyonun olmamasının mani tablosuna neden olduğunu ileri süren kolinerjik/monoaminerjik etkileşim hipotezi<sup>18</sup>, sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonunu arttıran SSRI, TSA, monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) kesilmesi ile presinaptik reseptörlerin blokajdan kurtularak sinaptik aralıktan hızlı biçimde serotonin geri alması, sinaptik aralıkta serotoninin azalması, postsinaptik reseptörlerde upregülasyon ve serotonin iletimindeki artışla açıklayan hiposerotoninerjik aktivite<sup>20</sup>, noradrenalin metabolizmasını yansıtan idrar ve plazma 3-metoksi-4-hidroksifeniletlen glikol (MHPG) düzeyinin TSA tedavisi kesilen hastalarda yüksek bulunmasından hareket eden noradrenerjik hiperaktivite<sup>21</sup>, antikolinerjik etkinliğin kesilmesinin REM uykusu geridönüşüne bunun da hipomani/maniye neden olduğunu ileri süren REM uykusu geridönüşü mekanizması<sup>22</sup>, MAOI'leri, TSA'ların kesilmesi ile dopamin

otoreseptörlerindeki agonist etkinin ortadan kalkması ile oluşan hiperdopaminerjik durumun maniye neden olduğunu savunan hiperdominerjik mekanizmalarla<sup>23</sup> açıklanmaya çalışılmıştır.

Antidepresan ilaçların kesilmesi ile ortaya çıkan mani tablosunun tanı sistemleri içindeki sınıflandırması da ayrı bir tartışma konusudur. Literatürde antidepresan kullanımı ile ortaya çıkan mani ya da hipomani için "iki uçlu bozukluk III" terimi zaman zaman kullanılmaktadır<sup>24</sup>. DSM-IV öncesi antidepresan ilaç kullanımının yol açtığı manik tablo bipolar bozukluk lehine değerlendirilirken, DSM-IV ile bu tablo madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozuklukları başlığı altında ele alınmıştır<sup>11,25</sup>. Nitekim DSM V'te antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve tedavinin fizyolojisiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi iki uçlu 1 bozukluğu tanısı için yeterlidir denmektedir<sup>26</sup>.

Klinisyenler antidepresan kesimi ile ilişkili hipomani/mani açısından dikkatli olmalıdır. Ayrıca bu hastaların ileri dönemde antidepresan ilaçla ilişkisiz hipomani/mani ataklarının gelişip gelişmeyeceği merak konusudur. Bu alanda yapılacak izlem çalışmaları ve olgu bildirimleri bu tablonun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord.* 2003;5:407-20.
2. Kora K, Kaplan P. Antidepresan İlaç Kesimi İle Tetiklenen Hipomanik/Manik Kayma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19:329-33.
3. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trials in bipolar I depression: Focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9:109-12.
4. Altıntoprak AE, Önen Sertöz Ö, Çoşkunol H. Antidepresan Kesilmesinin Neden Olduğu Mani: Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2006;16:245-51.

5. Goldstein TR, Frye MA, Denicoff KD, Smith-Jackson E, Leverich GS, Bryan AI, Ali O, Post R. Antidepressant-discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:563-7.
6. Fava GA, Mangelli L. Mania associated with venlafaxine discontinuation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:89-90.
7. Andrade C. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004;65:987-93.
8. 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.
9. 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.*
10. 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;48:258-64.
11. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Dördüncü Baskı. Körođlu E, çev editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994..*
12. Akdemir A, Örsel S, Dađ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin Geçerliđi, Güvenirliđi ve Klinikte Kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
13. Karadađ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Eren E. Young Mani Derecelendirme Ölçeđinin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliđi. *Türk Psikiyatri Derg*. 2001;13:107-14.
14. Guduk M, Yeser Erensoy I, Ersumer F. Mania/Hypomania Associated with Withdrawal of Antidepressants. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2013;26:303-6.
15. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1130-8.
16. Price JS, Waller PC, Wood SM, Mackay AV. A comparison of post-marketing safety of four selective re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42:757-63.
17. Ghadirian AM. Paradoxical mood response following antidepressant withdrawal. *Biol Psychiatry*. 1986;21:1298-1300.
18. Dilsaver SC, Greden JF. Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): mechanism and theoretical significance. *Brain Res*. 1984;7:29-48.
19. Corral M, Sivertz K, Jones BD. Transient mood elevation associated with antidepressant drug decrease. *Can J Psychiatry*. 1987;32:764-7.
20. Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:291-7.
21. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Landis H. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry*. 1982;141:377-86.
22. McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Nunes EN, Quitkin FM. Paradoxical mood shifts to euthymia upon withdrawal of antidepressant agents. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:224-5.
23. Rothschild AJ. Mania after withdrawal of isocarboxazid. *J Clin Psychopharmacol*. 1985;5:340-2.
24. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Chatenot-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.
25. Aydemir Ö. İkincil Mani. *Duygudurum Dizisi*. 2001;5:234-40.
26. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı. Körođlu E, çev editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.*

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Dr. Birmay Çam  
Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi  
Psikiyatri Kliniği  
MANİSA  
E-mail: Birmaycam@mynet.cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received on : 04.02.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 04.03.2015