

İlaca Bağlı Hipomanik /Manik Nöbet Geçiren Olguların Klinik Ve Sosyodemografik Özelliklerinin İncelenmesi

Evaluation of Clinical and Sociodemographic Features of the Patients' Who Had Hypomanic/Manic Switch Due to Drugs

Murat Eren Özen¹, Mustafa Çelik², Aysun Kalenderoğlu²

¹Uzm. Dr., Özel Adana Hastanesi

²Yard. Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; antidepresan tedavi sırasında hipomanik/manik kayma gözlenen hastaların geriye dönük sosyodemografik ve klinik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Özel Adana Hastanesi Psikiyatri polikliniğine Aralık 2012-Ağustos 2015 arasında ayaktan tedavi için başvuran, 18 yaşını doldurmuş, DSM-IV tanı kriterlerine göre major depresyon (HAM-D skoru ≥ 32) tanısı konmuş antidepresan tedavi almış ve antidepresan tedavi altında iken takiplerinde hipomanik (YMRS skoru ≥ 13) ve manik (YMRS skoru ≥ 21) kayma gözlenmiş olan hastaların geriye dönük dosya bilgilerinin taranması ve sosyodemografik verilerinin istatistiksel olarak dökümünün elde edilmesi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ tanımlanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya, major depresyon tanısı alıp antidepresan kullanırken ilaca bağlı hipomani ve manik kayma gösteren 21 kadın hasta ve 12 erkek hasta olmak üzere toplam 33 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması; kadınlar için $32,57 \pm 7,06$, erkekler için ise $28,50 \pm 6,84$ idi. Major depresyonla takibe alınan hastaların başlangıçtaki HAM-D skorları ortalaması $35,84 \pm 5,66$ olarak tespit edildi. Depresyon hastalarındaki hastalık sürelerine bakıldığında ortalama $7,18 \pm 4,91$ yıl ayrıca depresif dönemlerinde hastanede yatarak tedavi görme oranlarının $1,72 \pm 1,68$ olduğu görülmüştür. Ailesinde bipolar bozukluk olan $n=17$ hasta (%51.5) olduğu bulunmuştur. Hastaların toplamında stresör varlığı %75.8 ($n=25$) olarak bulunmuştur. Major depresyon geçiren hastaların depresif nöbetlerinin mevsimsellik oranı %45.8 ($n=16$) olarak görüldü. **Sonuç:** İntihar girişimi hikayesi olan hastaların sayısı $n=17$ (%51.5) olarak bulunmuştur. Antidepresan sonrası hastaların YMRS skorlarına göre 19'u manik (YMRS ≥ 21), 14'ü hipomanik (≥ 13) atak geçirdiği tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Antidepresan, mani, hipomani, depresyon, ilaca bağlı manik/hipomanik kayma, bipolar bozukluk

(*Klinik Psikiyatri* 2016;19:118-124)

DOI: 10.5505/kpd.2016.33042

SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to retrospectively evaluate sociodemographic and clinical features of patients who had hypomanic/manic switch during antidepressant treatment. **Methods:** In this study statistical evaluations of retrospective chart reviews of major depression patients who admitted to Private Adana Hospital between December 2012-August 2015, who were above 18 years of age, who met DSM-IV diagnostic criteria for major depressive disorder (HAM-D score ≥ 32), and who switched to hypomania (YMRS score ≥ 13) or mania (YMRS score ≥ 21) during antidepressant treatment were performed. Significance level was defined to be $p < 0.05$. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 was used for statistical evaluation of the data. **Results:** This study included 33 patients (21 females 12 males) who had manic or hypomanic switches during antidepressant treatment for major depression. Mean age of the females was $32,57 \pm 7,06$, and males was $28,50 \pm 6,84$. Mean initial HAM-D score of these major depression patients was detected to be $35,84 \pm 5,66$. Mean duration of depressive illness was $7,18 \pm 4,91$ years and percentage of hospitalization for depressive episodes was $1,72 \pm 1,68$ %. Seventeen patients (51.5%) had a family history for bipolar disorder. A stressor was detected in 75.8% of the patients ($n=25$). Seasonality of the episodes was positive in 45.8% ($n=16$) of the patients. **Conclusion:** Seventeen patients (51.5%) had previous suicidal attempts. After antidepressant treatment 19 patients had manic (YMRS ≥ 21), and 14 patients had hypomanic (≥ 13) episodes.

Key Words: Antidepressant, mania, hypomania, depression, hypomanic/manic switch due to drug, bipolar disorder

GİRİŞ

Bipolar hastaların (iki uçlu bozukluk) ilk afektif epizodları %40-60 oranında depresif dönem şeklindedir. Bipolar hastaların %40'dan fazlası ilk olarak majör depresyon tanısı alır (Chun ve Dunner, 2004). Yanlış tanı oranının yüksekliği, bipolar bozukluk prevalansının gerçekte daha yüksek olabileceğini ve birçok hastanın bipolar bozukluk yerine unipolar depresyon tanısıyla izlendiğini göstermektedir (Ghaemi ve ark. 2001). Majör depresif bozukluk içinde antidepresan (AD) kullanımı ile gelişen hipomani sıklığının, yanlış teşhis konulan bipolar hastalar kadar olduğu belirtilmiştir (Levy ve ark. 1998, Chun ve Dunner 2004). Hipomanik/manik kayma riskinin AD kullanan duygudurum bozukluğu, özellikle ikiüçlü 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).

AD kullanırken hipomanik/manik bir kayma yaşayan ve o zamana kadar iki uçlu bozukluk tanısı konmamış hastalar yaygın olarak kullanılan tanı sınıflandırma sistemlerine göre henüz ikiüçlü olarak kabul edilmemekle birlikte (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994, Dünya Sağlık Örgütü, 1992), giderek artan sayıda araştırmacı bu hastaları ikiüçlü olarak tanımlamaktadır (Ghaemi ve ark. 2001, Akiskal ve ark 2003, Berk ve Dodd 2005). Kullanılan antidepresif ilacın dozu veya kullanım süresi gibi değişkenlerin tetikleme ile ilişkisi henüz kesin olarak ortaya konmamakla birlikte, ailede ikiüçlülük öyküsü, daha önceki antidepresif ilaç demelerinin fazla olması gibi değişkenlerin tetikleme riskini arttırdığı bildirilmektedir (Goodwin ve ark. 1990, Goldberg ve Truman 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).

Antidepresanlara bağlı hipomanik veya manik kaymanın antidepresan kullanımına bağlı bir yan etki mi, yoksa bipolar seyrinin belirleyicisi mi olduğu

tartışılmaya başlanmıştır (Levy ve ark. 1998).

Biz bu çalışmada; Major depresyon tanısı almış ve antidepresan tedavi sırasında hipomanik/manik kayma gözlenen hastaların geriye dönük sosyodemografik özellikleri, kullandığı ilaçları gibi etkenlere bakarak ikiüçlü bozukluk için olası yordayıcıları tespit etmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışma, Özel Adana Hastanesi Psikiyatri poli kliniğine Aralık 2012-Ağustos 2015 arasında ayakta tedavi için başvuran, 18 yaşını doldurmuş, DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) tanı kriterlerine göre majör depresyon (HAM-D skoru ≥ 13) tanısı konmuş (Akdemir ve ark. 1996), antidepresan tedavi almış ve antidepresan tedavi altında iken takiplerinde hipomanik (YMRS skoru ≥ 13) ve manik (YMRS skoru ≥ 21) (Karadağ ve ark. 2001) kayma gözlenmiş olan hastaların geriye dönük dosya bilgilerinin taranması ve sosyodemografik verilerinin istatistiksel olarak dökümünün elde edilmesi ile yapılmıştır. Hipomanik ve manik kayma gözlenen hastaların hikayeleri doğrudan kendilerinden veya beraber gelen yakınlarından alınmıştır. Ek olarak tıbbi kayıtlar incelenerek hastaların çalışmaya alınmasına karar verilmiştir. Mental retarde, şizofreni, şizoafektif bozukluk, geçmiş hikayesinde veya o sırada epilepsi tanısı olanlar, organik hastalığı (endokrin, metabolik), duygudurumda kayma yapma ihtimali yüksek risk taşıyan ilaç (kortikosterooid gibi) kullanan hastalar ve kafa travması hikayesi olanlar bu çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya alınan hastalara bilgilendirilmiş yazılı onam belgesi verilerek bir yakını ile imzaları alınmıştır. Çalışma Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Komitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistik: Deskriptif (tanımlayıcı) istatistiksel analizler olarak numerik değişkenlerden normal dağılıma sahip olanlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için medyan, minimum, maksimum değerleri kullanılmıştır. Grupları karşılaştırmak için sürekli değişkenlerde Student t testi kullanılacaktır. Grup içi karşılaştırmalarda bağımlı değişkenler için Student t testi kullanılacaktır. Değişkenler kate-

gorik ya da nominal olduğunda grupları karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılacaktır. Anlamlılık düzeyi 0.05 (%5) ya da altı olacaktır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR:

Çalışmaya, major depresyon tanısı alıp antidepresan kullanırken ilaca bağlı hipomani ve manik kayma gösteren 21 kadın hasta ve 12 erkek hasta olmak üzere toplam 33 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması; Kadınlar için $32,57 \pm 7,06$, erkekler için ise $28,50 \pm 6,84$ idi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre hastaların 15'inin (%45.5) evli, 10'unun işçi (%30.3) olduğu, 15'inin (%45.5) sigara 12'sinin (%36.4) alkol kullandığı, 25'inin (%75.8) bir stresli yaşam olayı tariflediği bulunmuştur.

Major depresyonla takibe alınan hastaların başlangıçtaki HAM-D skorları ortalaması 35.84 ± 5.66 olarak tespit edildi. Depresyon hastalarındaki hastalık sürelerine bakıldığında ortalama 7.18 ± 4.91 yıl, ayrıca depresif dönemlerinde hastanede yatarak tedavi görme yüzdesinin 1.72 ± 1.68 olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Antidepresan tedavi sırasında manik ya da hipomanik nöbet geçiren hastaların sosyodemografik özellikleri

| | Sayı | Yüzde |
|--|------|-------|
| Medeni Durum | | |
| Evli | 13 | %39.4 |
| Bekar | 15 | %45.5 |
| Dul | 5 | %15.2 |
| Çalışma Durumu | | |
| Çalışmıyor | 10 | %30.3 |
| Memur | 6 | %18.2 |
| İşçi | 5 | %15.2 |
| Çiftçi | 2 | %6.1 |
| Ev hanımı | 7 | %21.2 |
| Ailesinde bipolar öyküsü var | 17 | %51.5 |
| Sigara kullanımı var | 15 | %45.5 |
| Alkol kullanımı var | 12 | %36.4 |
| Tetikleyen stresli bir yaşam olayı var | 25 | %75.8 |
| İntihar girişimi öyküsü var | 17 | %51.5 |
| Anksiyete belirtileri var | 25 | %75.8 |
| Mevsimsellik var | 16 | %45.8 |

Hastaların kullandıkları antidepresanların listesi Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların en çok fluoksetin, ya da klomipramin kullanıyorken manik ya da hipomanik kayma geçirdikleri dikkat çekmektedir.

Tablo 2. Hastaların manik ya da hipomanik kayma geçirmeden önce kullandıkları antidepresanlar

| Antidepresan | Hasta sayısı | % |
|--------------|--------------|------|
| Fluoksetin | 9 | 27.3 |
| Klomipramin | 7 | 21.2 |
| Paroksetin | 6 | 18.2 |
| Sertralin | 6 | 18.2 |
| Essitalopram | 6 | 18.2 |
| Venlafaksin | 3 | 9.1 |
| Sitalopram | 3 | 9.1 |
| Duloksetin | 1 | 3 |

Antidepresan sonrası hastaların YMRS skorlarına göre 11'i manik (YMRS \geq 21), 22'si hipomanik (21 \geq YMRS \geq 13) atak geçirdiği tespit edildi. Manik kayma yaşayan hastaların 7'si (63.7) ve hipomanik kayma yaşayanların 14'ü (%63.7) kadındı.

Hastalarda görülen hastalık seyirleri klinik şiddet açısından yatarak tedaviyi gerektirecek düzeyde olmadığı görüldü. Hastaların kullandıkları antidepresanlar kesildi ve 11 hasta (%33.3) ilaçsız takip edildi. Onbir hasta (%33.3) Bir antipsikotik ile tedavi edildi. İki hastaya (%6.1) duygudurum dengeleyici başlandı. Dokuz hasta (%27.2) ise duygudurum dengeleyici artı antipsikotik kombinasyonu ile tedavi edildi.

TARTIŞMA:

Bu çalışmada major depresyon tanısı ile antidepresan tedavi ile takip edilirken ilaca bağlı olduğu düşünülen toplam 33 hipomanik (n=22 ve manik (n=11) kayma gözlenen küçük bir hasta grubu bul-

guları değerlendirilmiştir.

İkiüçlü bozuklukta mani veya hipomani sıklıkla depresif atakları takip eder. Bu durum antidepresan ile hipomani/ mani tetiklenmiş depresif hastaların gerçekte ikiüçlü bozukluğun normal seyri mi, yoksa maskelenmiş latent ikiüçlü bozukluğu mu yansıttığı konusunda tartışmalar sürmektedir (Ghaemi ve ark. 2003). Hatta, AD ilişkili kaymaların tanımlanmamış bir ikiüçlü bozukluk mu olduğu yoksa tanıdan bağımsız olarak AD'ların doğrudan farmakolojik etkilerinden mi kaynaklandığı tam olarak anlaşılammaktadır (Tondo ve ark. 2010, Offidani ve ark. 2013). Bununla birlikte, AD-ilişkili hipomanik/manik kayma gösteren hastaların AD tedavisine başlandıktan 4-23 hafta içinde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Balderassini ve ark. 2013). Retrospektif çalışmalar ile prospektif çalışmalar arasında AD-ilişkili kaymalar arasında anlamlı farklılığın olmadığı ise ayrı bir konudur (Dudek ve ark. 2013). Genel olarak, göreceli hafif yükselmenin veya aktivasyonun hipomanik, manik veya karışık duygudurum atakları olarak sayılmaması gerektiğini savunanlar da bulunmaktadır (Offidani ve ark. 2013). Uzun süren AD tedavilerin hipomanik/manik kaymaya kısa süreli kullanımlara göre daha fazla olduğu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Fiedrowitz ve ark. 2012). AD tedavisi ile kayma oranlarının plasebo-kontrollü çalışmalarda, kontrolsüz çalışmalara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir (Emslie ve ark. 2002).

Antidepresanların unipolar depresyon hastaları üzerindeki etkileri net olarak bilinmemekle birlikte, özellikle trisiklik grubu olmak üzere tüm AD gruplarının, duygudurumu atakları kayma hızını artırma yönünde tetikleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir (Ghaemi ve ark. 2003, Leverich ve ark.

2006). Bu hastaların çok belirli olmayan nörofizyolojik farklılıklarının olabileceği önerilmiştir (Bunney 1978). Farklı grup antidepresan kullanırken hipomanik yada manik kayma geçiren hastalarımızda; sadece antidepresana bağlı bir kayma olduğunu söylemek çok zor görülmektedir. Çünkü kullanılan antidepresan farklı gruplarda olup, belli bir grup antidepresan kullanımında yığılma görülmektedir. Diğer yandan siklotimik-

hipertimik kişilik özelliklerinin antidepresanlarla kayma olasılığını artırdığı bulunmuştur (Akiskal ve ark. 1979, Henry ve ark. 2001). Bu nedenle ikiüçlü spektrum bozukluğundan (siklotimi, hipomani, başka türlü adlandırılmayan vs) bahsedilmeye başlanmıştır (Ghaemi ve ark. 2001). Ancak bu alttanıların klinik örüntüleri genetik yapı ve kültürden kültüre farklılık gösterebildiğinden bazen yanlış tanımlar konulmasına neden olabilmektedir. Aslında tüm ikiüçlü hastalarda depresyon atak sayısı öyküsü mani yada hipomanik ataklara göre daha sık ve uzun sürer. İkiüçlü bozukluk tanısı konulmuş hastaların öyküsünde çoğu zaman depresif atak gözden kaçabilir (Goodwin ve Jamison 1990, Stoll ve ark. 1993). Yapılmış olan çalışmalarda; ikiüçlü bozukluğa yatkınlık belirteçleri olarak sıralama yaptıklarında, sık tekrarlayan depresyon atağı (3 atağın üzeri), tedaviye kısmi yanıt veren ya da yanıt alınamayan depresyon hastaları, psikotik ya da postpartum başlangıçlı depresyon, ilk depresyon atağının 25 yaş altında başlaması, ailede ikiüçlülük öyküsü gibi birçok olası ipuçlarından bahsedilmiştir (Ghaemi ve ark. 2001, Rybakowski ve ark. 2005). Tam nedenleri tespit edilmese dahi AD tedavisine başlandıktan sonraki ilk 2 yıl içinde kayma riskinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulgusu mevcuttur (Bottlender ve ark 2004, Tondo ve ark. 2013). Literatürde ailesel duygudurum hikayesi veya diğer muhtemel psikobiyolojik yatkınlığı olanlarda AD kullanımı ile kayma riskinin artmış olduğu gözlenmiştir (Fiedorowicz ve ark. 2011, Baldessarini ve ark. 2012), buna benzer olarak bizim çalışmamızda yer alan hastalarımıza bu açıdan bakıldığında; ailesinde ikiüçlü bozukluk öyküsü olan hasta %51,5 (n=17) olduğu, mevsimsel özellikli depresyon geçirenlerin %45,8 (n=16), yaklaşık yarısının (%51,5) intihar girişiminin olması, depresyon hastalık süresinin ortalamasının 7.18±4.91 yıl olması göz önüne alındığında aslında ikiüçlü bozukluğa yatkınlık işaretlerinin çok daha önceden göstermiş olduğu sonucuna varılabilir. Bu nedenle depresyon atağı ile gelen hastalarda özellikle tekrarlayıcı nitelikte ise hastanın öyküsünde bu ipuçlarını aramak belki de daha erken teşhise neden olacaktır. İlk tanı (depresif nöbet) ile hipomanik/manik kaymaya kadar geçen sürenin yaklaşık 9.3±8.6 yıl olduğu ortaya konmuştur (Dudek ve ark. 2013).

Literatürde hipomani/mani kayma gösteren hasta-

ların yaş ve cinsiyete göre dağılımları ile ilgili ortak bir fikir birliği olmamakla beraber; bizim hasta grubumuzun yaş ortalamasından (K=32,57± 7,06 , E=28,50±6,84) daha genç (Truman ve ark. 2007) ya da daha yaşlı hasta gruplarını (K ve E= 41.7±7.20) (Serretti ve ark. 2003, Tondo ve ark. 2010) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Burada çevresel faktörler (örneğin stresör gibi) tetiği çeken mekanizmalar da rol alabilir. Nitekim bizim hastalarımızın %75.8'inde (n=25) stresör varlığı ve beraberinde anksiyetenin eşlik ettiği tespit edilmiştir. Literatürde AD ile maruziyet sonucu kayma gözlenen hastaların geçmiş öykülerinde depresif nöbet sırasında özellikle ajitasyon-anksiyetenin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. (Balderassini ve ark. 2005). Cinsiyetle ilgili ortak bir görüş olmamasına rağmen bizim çalışmamıza benzer şekilde cinsiyetle ilgili olarak kadınlarda daha fazla kayma gözlendiğini bildiren çalışma da bulunmaktadır (Navarro ve ark. 2014). AD ile kayma gözlenen depresif hastalarda sıklıkla görülen ek tanıların kişilik bozuklukları, anksiyete bozuklukları, alkol ve benzodiazepin kötüye kullanımının olduğu bildirilmiştir (Dudek ve ark. 2013).

AD nedeniyle hipomanik/manik kayma gözlenen hastalar için halen açığa çıkarılması gereken sorular arasında a) tedaviyle ortaya çıkan cevap (ya da yan etki) ikiüçlü bozukluğu yansıtmaktadır b) duygudurumu yükselten ilaçların farmakolojik etkilerine doğrudan bağımlı olup geçici, göreceli olarak hızla geri dönüşümlü ve tanıda değişiklik olmamasıdır (Joseph ve ark. 2009, Offidani ve ark. 2013).

Sonuç olarak; duygudurumu kaymalarının değişik gruptan antidepresanlara bağlı ve bunun da kişiye özel duyarlılık faktörleri ile ilişkili olabileceği görülmektedir. Kişiyeye özel potansiyel faktörlerinin tespit edilip kontrol edilmesi, özel antidepresanlar ve eklenen duygudurumu dengeleyici tedavileri ile etkileşimi yarar-zarar oranı aşamasında tedavide antidepresanların seçimi ikincil olarak kabul edilmelidir.

Kontrol grubunun olmaması, çalışmaya alınan hasta sayısının oldukça düşük olması, geriye dönük olarak yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıkların-

dan olup; bölgemizde gözden kaçabilen bipolar hastalarında, ikuçluluğa yatkınlık ipuçlarını geriye dönük olarak değerlendirilerek dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Yazışma adresi: Dr.Murat Eren Özen. Özel Adana Hastanesi, Adana, drmuraterenzen@gmail.com

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 4, 251-9.
- Akiskal HS, Khani MK, Scott-Strauss A (1979). Cyclothymic temperament disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2, 527-554.
- 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.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV)* (Çev. Ed: E Köroğlu). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed.* American Psychiatric Association, Washington, DC (text revision).
- Balderassini RJ, Faedda GL, Hennen J (2005). Risk of mania with serotonin reuptake inhibitors vs. tricyclic antidepressants in children, adolescents and young adults. *Arch Pediatric Adolesc Med* 159:298-299.
- Balderassini RJ, Faedda GL, Offidani E ve ark. (2013). Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *J Affect Disord* 148:129-135.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH ve ark. (2012). Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 11:40-6.
- Bottlender R1, Sato T, Kleindienst N ve ark (2004). Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 78:149-52.
- 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.
- Bunney WE (1978). Psychopharmacology of the switch process in affective illness. In: Lipton, M.A., DiMascio, A., Killam, K.F., (Eds.), *Psychopharmacology; A generation of Progress*. Raven Press. New York, pp. 1249-1259.
- Chun BJ, Dunner DL (2004). A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord* 6:32-42.
- Dudek D, Siwek M, Zielinska D ve ark. (2013). Diagnostic con-
- versions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *J Affect Disord* 144:112-5.
- 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.
- Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD ve ark. (2002). Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:1205-15.
- Fava GA, Mangelli L (2003). Mania associated with venlafaxine discontinuation. *Int J Neuropsychopharmacol* 6: 89-90.
- Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC ve ark. (2011). Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 168:40-8.
- Fiedrowitz JG, Endicott J, Solomon DA ve ark. (2012). Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. *Bipolar Disord* 14:664-71.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK (2001). The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 7: 287-97.
- Ghaemi SN, Lennox MS, Baldessarini RJ (2001). Effectiveness and safety of antidepressants in long term treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62:565-569.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK (2003). Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 5:421-433
- Goldberg JF, Truman CJ (2003). Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 5: 407-20.
- Goodwin FK, Jamison KR (1990). *Medical Treatment of Acute Bipolar Depression. Manic Depressive Illness*, Oxford, Oxford University Press, s. 643-651
- Henry C, Sorbara F, Lacoste J ve ark. (2001). Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J. Clin. Psychiatry* 62, 249-255.
- Joseph MF, Youngstorm EA, Soares JC (2009). Antidepressant-coincident mania in children and adolescents treated with selec-

tive serotonin reuptake inhibitors. *Future Neurol* 4:87-102.

Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E (2001). Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13(2), 107-114.

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA ve ark. (2006). Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163(2):232-9.

Levy D, Kimhi R, Barak Y ve ark. (1998). Antidepressant associated mania: a study of anxiety disorders patients. *Psychopharmacology (Berl)* 136:243-246.

Navarro V, Gasto C, Guarch J ve ark. (2014). Treatment and outcome of antidepressant treatment-associated hypomania in unipolar major depression: A 3-year follow-up study. *J Affective Disorders* 155: 59-64.

Offidani E, Fava GA, Tomba E, Ross J ve ark. (2013). Excessive mood-elevation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders in childhood and adolescence: a systematic review. *Psychother Psychosom* 82(3):132-41.

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.

Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D ve ark. (2005). Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J Affect Disord* 84:141-7.

Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Rossini D (2003). Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 751-757.

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.

Stoll AL, Tohen M, Baldessarini RJ ve ark. (1993). Shifts in diagnostic frequencies of schizophrenia and major affective disorders at six North American psychiatric hospitals, 1972-1988. *Am J Psychiatry* 1993;150:1668-73.

Tondo L, Lepri B, Cruz N, Balderassini RJ (2010). Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Pyschiatrica Scandinavica* 121:446-52.

Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ (2010). Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*.121:404-14.

Tondo L, Baldessarini RJ, Vázquez G ve ark (2013). Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 127:355-64.

Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN ve ark. (2007). Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 68:1472-79.