

# Major Depresyon Hastalarında Yaşam Boyu Hipomanik Belirtiler ve Aktivasyon Sendromu İlişkisi



Onur GÖKÇEN<sup>1</sup>, Suzan ÖZER<sup>2</sup>, Zümrüt Duygu ŞEN<sup>3</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

**Amaç:** Amerikan Gıda İlaç Dairesi (AGİD) tarafından tanımlanan aktivasyon sendromu (AS) antidepresan tedavi sonrası görülen ve bipolar bozukluk (BPB) ile ilişkilendirilen 10 belirtiden oluşur. Bu çalışmada majör depresif bozukluk (MDB) tanısı konmuş ve antidepresan tedavi başlanacak hastaların, yaşam boyu hipomanik belirtiler ile tedavi sürecinde AS gelişmesi arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, MDB tanısıyla antidepresan tedavisi planlanan 60 hasta, tedavi başlangıcında, 2. hafta sonunda ve 4. hafta sonunda olmak üzere üç kez değerlendirilmiştir. İlk görüşmede Hipomani Soru Listesi-32 (HSL-32) uygulanmıştır. Ayrıca AS belirtilerini saptamak için üç görüşmede de Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Barnes Akatizi Ölçeği (BAÖ) uygulanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 25'inde (%41,7) AS saptanmıştır. En çok saptanan AS belirtileri uykuda bozulma (%31,7), anksiyete (%25) ve sinirlilik (%15). AS saptanmayanlar ile saptananlar arasında, HSL-32 test puanları bakımından anlamlı fark bulunmuştur. AS belirti sayısı ile HSL-32 test puanı arasında orta düzeyde ilişki saptanmıştır.

**Sonuç:** Yaşam boyu hipomanik belirtileri fazla olan depresyon hastalarında AS daha fazla saptanmıştır. BPB'de yanlış tanı sıklığının yüksek olduğu göz önüne alınacak olursa, depresyon hastalarında antidepresan başlama kararı almadan önce HSL-32 gibi ölçeklerle hipomanik özelliklerin değerlendirilmesi yararlı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk, antidepresanlar, aktivasyon sendromu, hipomani

## The Relationship Between Lifetime Hypomanic Symptoms and Activation Syndrome in Major Depressive Disorder

**Objective:** Activation syndrome (AS), as described by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), comprises 10 bipolar associated symptoms which starts after antidepressant therapy. The aim of this study is to investigate whether there is a relationship between lifetime hypomanic symptoms and the development of AS in patients diagnosed with major depressive disorder (MDD).

**Method:** The study was conducted at Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Psychiatry. A total of 60 consecutive outpatients diagnosed with MDD were assessed at three time points; before the initiation of antidepressant therapy (baseline), at 2nd week and at 4th week. At the initial interview the patients completed the Hypomania Checklist-32 (HCL-32) in order to assess the lifetime history of hypomanic symptoms. Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and Young Mania Rating Scale (YMRS) were utilized to detect the symptoms of AS at each assessment.

**Results:** AS was detected in 25 (41.7%) patients. The most prevalent symptoms of AS were insomnia (31.7%), anxiety (25%) and irritability (15%). A significant difference was found in the HCL-32 scores of patients with and without AS. A moderate correlation between the number of AS symptoms and HSL-32 test scores were also determined.

**Conclusion:** AS development was more common among the depressed patients with lifetime history of hypomanic symptoms. Given the frequency of misdiagnosis of BPD as MDD, it would be helpful to assess the hypomanic symptoms systematically with scales similar to HSL-32 in depressive patients before prescribing antidepressant medication.

**Keywords:** Bipolar disorder, major depressive disorder, antidepressants, activation syndrome, hypomania

**Geliş Tarihi:** 28.12.2017 - **Kabul Tarihi:** 19.10.2018

<sup>1</sup>Uz., Kütahya Sağlık Bilimleri Üni. Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Kütahya, <sup>2</sup>Prof., Hacettepe Üni. Tıp Fak. Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Ankara. <sup>3</sup>Uz., Tübingen Üni., Psikiyatri ve Psikoterapi Bölümü, Tübingen, Almanya.

Dr., Onur Gökçen, e-posta: [onurgokcen29@gmail.com](mailto:onurgokcen29@gmail.com)

<https://doi.org/10.5080/u23135>

## GİRİŞ

Unipolar ve bipolar depresyon ayrımı üzerine çok çalışılmıştır ve halen psikiyatrinin en tartışmalı konuları arasındadır. Ayaktan hastaların tanı ve tedavileri ele alınırken, bipolar bozukluk (BPB) ve ilgili bozukluklarda yanlış majör depresif bozukluk (MDB) tanısı konması yaklaşık %60 oranındadır (Hirschfeld ve ark. 2003). Bunun birçok sebebi vardır. Başta gelen sebeplerden biri muayene ve öykü alınması sırasında hipomanik belirtilerin atlanmasıdır (Hirschfeld ve ark. 2003, Angst ve ark. 2011). Hipomanik dönemlerin kısa, işlevselliğin artabildiği dönemler olarak tecrübe edilmesi ve hastalar tarafından doktora iletilmemesi bu durumun sebepleri arasında gösterilir (Judd ve ark. 2003, Vieta ve ark. 2009). Hipomanik belirtilerin klinik pratikte atlandığına ilişkin bir diğer kanıt ise ölçekler kullanılarak yapılan çalışmalarda daha yüksek oranda belirti saptanmasıdır. Depresyonun klinik epidemiyolojisi ile ilgili Fransız Ulusal EPIDEP (Evaluating the Clinical Epidemiology of Depression) çalışmasında, hipomani belirtilerinin öz bildirim yolu ile ayrıntılı şekilde sistematik değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmanın başlangıcında BPB-II oranı %20 iken, hipomani belirtilerini ayrıntılı sorgulayan ölçek kullanıldığında bu oranın %39'a, yani yaklaşık iki katına çıktığı görülmüştür (Akiskal ve ark. 2006).

Hipomanik belirtilerin atlanması tedaviyi de olumsuz etkilemektedir ve bipolariteyle ilişkilendirilen bir diğer durum ise antidepresan yanıtıyla ilgilidir. Antidepresan başlandıktan sonraki ilk haftalarda oluşabilecek anksiyete, ajitasyon, uykuda bozulma ve sinirlilik gibi olumsuz etkiler eskiden beri klinisyenlerce bilinmektedir. Aktivasyon sendromu (AS) veya "Jitteriness/Anxiety Syndrome" /Gerginlik-Anksiyete sendromu (GAS) diye adlandırılan bu fenomenin iyi açıklanabilmiş ve tutarlı bir tanımı yoktur (Culpepper ve ark. 2004, Sinclair ve ark. 2009). 2009 yılında yapılan bir sistematik gözden geçirmede, uykusuzluk anksiyete, sinirlilik, enerji artışı ve huzursuzluk en çok öne çıkan belirtiler olarak gösterilse de tutarlı bir biçimde tüm çalışmalarda saptanan tek bir belirti bile yoktur (Sinclair ve ark. 2009). GAS, AS'den çok daha önce kullanılmaya başlanmış, tıbbi yazında ve yönergelerde özellikle anksiyete bozukluklarında seçici serotonin geri alım önleyicilerini (SSGÖ) kullanırken dikkat edilmesi gereken bir durum olarak anılmıştır (Baldwin ve ark. 2005, Harada ve ark. 2008, Sinclair ve ark. 2009).

2003 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD), kısa süreli çalışmalarda antidepresan ilaçların çocuklar ve ergenlerde intihar düşüncelerini ve davranışını artırabildiğinin saptandığını bildirmiştir (AGİD 2003). 2004'de ise antidepresan tedavisi sırasında ortaya çıkan ve olası intihar öncülleri olarak belirlediği 10 belirtiyeye (anksiyete, ajitasyon, panik nöbeti, uykusuzluk, sinirlilik, düşmanca tutum, saldırganlık,

dürtüsellik, akatizi, hipomani/mani) karşı uyarılmış ve antidepresan tedavi başlamadan önce BPB riskine ilişkin bilgi alınması istenmiştir (AGİD 2004). Sonradan bu belirti kümesi klinisyenlerce "Aktivasyon sendromu" (AS) olarak anılmıştır (Culpepper ve ark. 2004). 2007'de AGİD, tüm antidepresan ilaçların, çocuklar ve ergenlerde olduğu gibi 18-24 yaş arası genç erişkinlerde intihar riski ile ilgili bilgileri içeren genişletilmiş kara kutu uyarısı taşımasına karar vermiştir. Bu riskin tedavinin başlarında, genellikle ilk iki ayda olduğunu belirtmiştir (AGİD 2007, Friedman ve Leon 2007).

Ajitasyon, düşmanca tutum, saldırganlık, psikomotor huzursuzluk, uykusuzluk gibi AS belirtileri, disforik mani/hipomani de görülebilir. 2004' deki bir çalışmada, geriye dönük olarak değerlendirilen antidepresan veya psikostimülan verilen çocukluk çağında başlayan BPB olan 57 hastadan, 33'ü (%58) 14 günlük ortalama gecikme ile mani geliştirmiştir. Mani gelişen hastalarda eş zamanlı olarak AS'ye karşılık gelen birçok belirti gözlenmiştir (Faedda ve ark. 2004). Ayrıca bu belirtiler BPB'le ilişkili başka klinik durumlarda da bulunabilir. Bunlardan ikisi karma depresyon ve ajite depresyondur.

Ajite depresyon psikomotor hızlanma, huzursuzluk, konuşkanlıkta artma, disfori, sinirlilik, düşüncelerde hızlanma, sıkıntı hissini abartılı ifade etme, bunaltı ya da panik atakları gibi bazı uyarılma belirtilerinin bulunduğu bir depresyon olarak tanımlanmıştır (Maj ve ark. 2003, Akiskal ve ark. 2005). Ajite depresyon, depresyon dönemi içerisinde öforik olmayan hipomani belirtilerinin olması şeklinde de tanımlanabilir. Bu hastaların depresyonlarının unipolar depresyon mu, bipolar depresyon mu, karma durum mu olduğu net değildir. Hatta bu durumda antidepresan kullanımının intihar riskini artırabileceği de öne sürülmektedir (Maj ve ark. 2003, Akiskal ve ark. 2005, Koukopoulos ve ark. 2013).

DSM-IV-TR ölçütlerine göre karma dönem tanısı, sadece hem depresif hem de manik dönem ölçütleri eş zamanlı olarak karşılanıyorsa konulabilmekteydi (Amerikan Psikiyatri Birliği 2000). Oysa bazı araştırmacılar MDB tanısı olan hastalarda, birkaç mani/hipomani belirtisinin var olduğu klinik durumu karma depresyon olarak tanımladılar (Benazzi 2002, 2007). 2005 yılındaki Akiskal ve arkadaşlarının bir çalışmasında iki haftadır psikotrop ilaç kullanmayan 254 MDB tanısı konmuş hastaya, "The Hypomania Interview Guide" (HIGH-C, Hipomani Görüşme Kılavuzu) uygulanmış ve BPB açısından aile öyküsü alınmıştır. Major depresif dönem içindeki hipomanik belirtiler 3 ve daha fazla ise karma depresyon olarak, HIGH-C' deki psikomotor ajitasyon puanı 2 ve daha fazla ise ajite depresyon olarak kabul edilmiştir. Hastaların %19,7'sinde ajite depresyon saptanmış ve ajite depresyon ile karma depresyon arasında ilişki saptanmıştır. Ajite depresyon grubunu yazarlar, öforik olmayan hipomani belirtilerinin olması nedeniyle "pseudo-unipolar (yalancı

unipolar)” olarak tanımlamıştır. Bu durumun klinik yansıması olarak, daha önce AGİD tarafından tanımlanmış olan AS'nin aslında örtüştüğünü, antidepresan kullanımının uygun olmayan hastalarda başlanması sonucu ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir (Akiskal ve ark. 2005). Takeshima ve arkadaşlarının (2013) geriye dönük doğal izlem çalışmasında, poliklinik izlemi sırasında BPB tanısı alan MDB hastalarında, öncesinde daha yüksek oranlarda AS görüldüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak AS ve karma depresyon arasındaki fenomenolojik benzerlikler doğrultusunda, AS'nin antidepresan kaynaklı karma depresyon olarak anlaşılabilirliğini öne sürülmüştür (Akiskal ve ark. 2005, Akiskal ve Benazzi 2006, Takeshima ve ark. 2013). Fakat DSM-5'te karma dönem tanımı kaldırılmıştır. Onun yerine “Depresyon dönemi karma özellikli” ve “Manik/hipomanik dönem karma özellikli” tanımları getirilmiştir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2014). Böylece hem depresyon döneminin hem mani döneminin kendine has karma özelliklerle tanımlanabilmesi amaçlanmıştır. Ama her iki grupta örtüşen belirtilerin (sinirlilik, psikomotor ajitasyon ve dikkat dağınıklığı) tanıda kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bu durumun karma depresyon içinde en sık görülen belirtilerin dışarda bırakılmasına neden olduğu yönünde karşıt görüşler bulunmaktadır (Koukopoulos ve ark. 2013).

AS'nin BPB ile ilişkili olduğu ve MDB tanısıyla tedavi edilen hastalar arasında bipolariteyi işaret eden özellikleri olanlarda daha çok görüldüğü yaygın olarak düşünülmektedir. Ancak bilindiği kadarıyla henüz bu konuda ileriye dönük izlem çalışması yapılmamıştır. Geçmiş dönemde yaşanmış hipomanik belirtilerle, antidepresan tedavi sonrasında AS gelişmesinin ilişkili olduğu öne sürülebilir. Bu çalışmada MDB tanısı konmuş ve antidepresan tedavi başlanacak hastaların, daha önce yaşadığı hipomanik belirtiler ile ilgili değerlendirilmesi ve tedavi sürecinde AS gelişmesinin geçmişteki bu belirtiler ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Hastalar

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde yürütülmüştür. Nisan 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ardışık hastalar arasında, MDB tanısı konulup, ayaktan, sadece bir antidepresan ilaç tedavisi başlanması planlanan hastalar, tedavilerinden sorumlu doktorları tarafından çalışmaya yönlendirilmiştir. Hastalar, yazılı bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışma ölçütleri açısından değerlendirilmiştir. Araştırma sürecince hastalara doktorları tarafından önerilen tedavilere müdahale edilmemiş ve hastalar çalışma deseninin gerektirdiği aralıklarla izlenmişlerdir. DSM-IV'e göre halen ya da geçmişte şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, BPB, organik psikoz,

demans, nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı konanlar, çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığı olanlar, son bir ay içinde psikotrop ilaç kullanmış olanlar ve antidepresan tedavi ile beraber başka bir psikotrop ilaç başlanmış olanlar çalışmaya alınmamışlardır.

### Araştırmanın Deseni

Çalışmaya katılmak üzere bilgilendirilmiş onamları alınan hastalara DSM-IV'e göre Eksen I ruhsal bozukluk tanıları açısından değerlendirilmek üzere yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) uygulanmıştır. Major Depresif Bozukluk (MDB) tanısı doğrulanarak, dışlanan tanıların varlığı açısından da değerlendirme yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda AS ve AS'ye karşılık gelen belirtilerin tedavinin daha çok ilk haftalarında olduğu belirtilmiştir (Faedda ve ark. 2004, AGİD 2007). Bu nedenle çalışmaya alınma ölçütlerine uygun hastalar tedavi başlangıcında, 2. hafta sonunda ve 4. hafta sonunda olmak üzere üç kez değerlendirilmiştir.

İlk görüşmede hastalar yaş, eğitim, medeni durum ve eşlik eden hastalıkların açısından değerlendirilmiştir. Klinik pratikte saptanamayan hipomanik yaşantıların, ölçekler kullanılarak yapılan çalışmalarda saptanabildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Akiskal ve ark. 2006). Bu nedenle hastalara Hipomani Soru Listesi-32 (HSL-32) verilmiştir. HSL-32, yaşam boyu hipomani belirtilerini taramak amacı ile Angst ve arkadaşları (2005) tarafından hazırlanmış 32 maddeli bir öz bildirim ölçeğidir. Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Vahip ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır. Türkçe ölçeğin kesme puanı 14 olarak hesaplanmıştır. Hastalar ile yapılan ikinci ve üçüncü görüşmelerde hastalar AS açısından değerlendirilmiştir.

Bu amaçla hastalara üç görüşmede de Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Barnes Akatizi Ölçeği (BAÖ) uygulanmıştır.

AGİD'in öne sürdüğü 10 belirti kullanılarak AS olup olmadığı araştırılmıştır.

1. Anksiyete: HADÖ toplam puanında artma olup olmamasına göre,
2. Ajitasyon: HDDÖ ajitasyon maddesi puanında artma olup olmamasına göre,
3. Panik nöbet: Klinik değerlendirmede sorularak,
4. Uykusuzluk: HDDÖ'deki üç uyku maddesinin toplam puanında artma olup olmamasına göre,

5. Sinirlilik: YMDÖ sinirlilik maddesi puanında artma olup olmamasına göre,
6. Düşmanca tutum: YMDÖ hostile maddesi puanında artma olup olmamasına göre,
7. Saldırganlık: YMDÖ hostile madde puanında artma olup olmamasına göre,
8. Dürtüsellik: Klinik değerlendirmede sorularak,
9. Akatizi: Barnes Akatizi Ölçeği puanında artma olup olmamasına göre,
10. Hipomani /mani: YMDÖ toplam puanında artma olup olmamasına göre, değerlendirilmiştir. En az 7 puan alanlar hipomani kabul edilmiştir (Berk ve ark. 2008).

İkinci ve dördüncü haftalarda bu belirtilerden herhangi biri görülen (var olanda artma ya da daha önce var olmayan belirtilerin ortaya çıkması) hastalarda AS olduğu kabul edilmiştir.

### İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, ya da ortanca değerler ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar; parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi veya Welch ANOVA testi ile incelenmiştir. Farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Games Howell testi ile yapılmıştır. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda Mann Whitney U testi ile incelenmiştir.

Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alınmıştır.

## BULGULAR

### Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

72 hasta çalışma ölçütlerini karşılamış ve çalışmaya alınmıştır. Bunların 12'si kontrol randevularına gelmemiştir. Hastalara telefon yoluyla ulaşıldığında kontrole gelebileceklerini ve çalışmaya katılmak istemediklerini bildirmişlerdir. 60 hasta çalışma dahilinde ilk görüşme, ikinci ve dördüncü hafta görüşmeleri olmak üzere üç kere değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda AS saptananlar ve saptanmayanlar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,748$ ). AS saptanan ve saptanmayan hastaların yaşları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,245$   $Z=-1,163$ ). Diğer sosyodemografik özellikler açısından da AS saptanan ve saptanmayanlar arasında fark yoktur.

Çalışmaya katılan hastaların 25'inde (%41,7) AS saptanmıştır. AS belirtisi olarak en çok uykuda bozulma, en az saldırganlık ve dürtüsellik görülmüştür (Tablo 1). AS hastaların 13'ünde ikinci haftada, 12'sinde dördüncü haftada saptanmıştır. AS görülen 25 kişi içinde 5 kişide bir belirti, 10 kişide iki belirti, 5 kişide üç belirti, 3 kişide dört belirti, 1 kişide yedi belirti ve 1 kişide sekiz belirti görülmüştür. AS görülen 25 kişinin ortalama AS puanı (AS belirti sayısı)  $2,68 \pm 1,72$ 'dir.

Eşik değeri 14 puan olan HSL-32'den 33 kişi eşik üstü (%55), 27 kişi eşik altı (%45) puan almıştır.

Çalışmaya katılan hastaların 26'sı sertralin, 7'si essitalopram, 4'ü paroksetin, 2'si sitolopram, 14'ü fluoksetin, 4'ü duloksetin, 1'i agomelatin, 2'si bupropiyon kullanmıştır. Tek tek değerlendirmede herhangi bir antidepresan AS ile ilişkili bulunmamıştır. Kullanılan antidepresanlar SSGÖ ve SSGÖ dışı şeklinde sınıflandırıldığında yine AS ile bu iki grup arasında ilişki bulunmamıştır ( $p=1$ ).

**Tablo 1. Aktivasyon Sendromu Belirtilerin Dağılımı**

		Saptandı (N=25)	Saptanmadı (N=35)
Anksiyete	N (%)	15 (25)	45 (75)
Ajitasyon	N (%)	7 (11,7)	53 (88,3)
Panik nöbet	N (%)	2 (3,3)	58 (96,7)
Uykuda bozulma	N (%)	19 (31,7)	41 (68,3)
Sinirlilik	N (%)	9 (15)	51 (85)
Hostilite	N (%)	3 (5)	57 (95)
Saldırganlık	N (%)	1 (1,7)	59 (98,3)
Dürtüsellik	N (%)	1 (1,7)	59 (98,3)
Akatizi	N (%)	3 (5)	57 (95)
Mani/hipomani	N (%)	7 (11,7)	53 (88,3)

**Tablo 2.** Aktivasyon Sendromu Saptanmayanlar ile Saptananların HCL-32 Test Puanlarına Göre Karşılaştırması

		HCL-32 eşik altı olanlar	HCL-32 eşik üstü olanlar	Toplam	$\chi^2$	p*
AS saptanmayanlar	N	23	12	35	12,623	0,001
	%	85,2	36,4	58,3		
AS saptananlar	N	4	21	25		
	%	14,8	63,6	41,7		
Toplam	N	27	33	60		

\*Yates düzeltilmeli ki-kare

**Tablo 3.** Aktivasyon Sendromu Saptanmayanlar ile İkinci ve Dördüncü Haftasında Saptananların HSL-32 Puanlarının Karşılaştırması

	N	HSL-32 puan				F*	p*
		Ort.	SS	Min.	Maks.		
AS saptanmayanlar	35	12,69	5,89	3	26	19,31	0,001
AS 2. haftada saptananlar	13	19	4,92	7	27		
AS 4. haftada saptananlar	12	20,83	2,97	16	25		
Toplam	60	15,68	6,30	3	27		

\* Tek yönlü Anova Test

### Aktivasyon Sendromu Varlığı ile HSL-32 Karşılaştırması

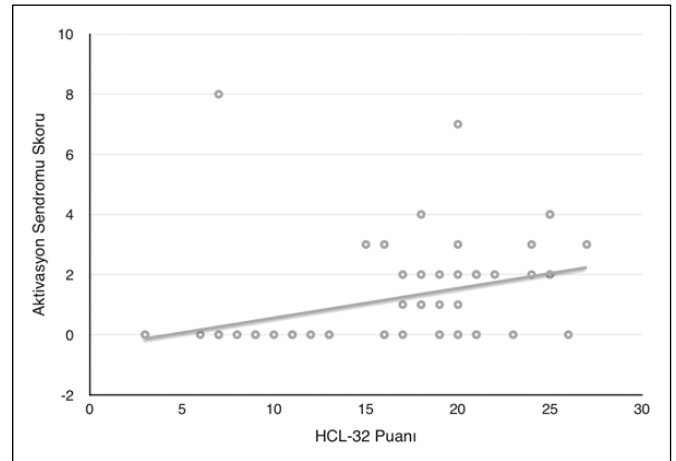
AS saptanmayanlar ile saptananlar, HSL-32 test puanları bakımından (eşik altı ve eşik üstü şeklinde iki gruba ayrılarak) karşılaştırılmıştır. HSL-32 testinden eşik üstü puan alanların oranı AS saptananlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $\chi^2=12,623$ ;  $p<0,001$ ; Tablo 2).

AS saptanmayan ve ikinci ve dördüncü hafta yapılan değerlendirmelerde saptanan hastalar, HSL-32 testinden aldıkları puanlara göre karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $F=19,31$ ;  $p<0,001$ ; Tablo 3). Games Howell testi ile ikili karşılaştırma yapıldığında, AS saptanmayan hastalar ile ikinci ( $p=0,003$ ) ve dördüncü ( $p<0,001$ ) haftada saptananlar arasında HSL-32 test puanı bakımından anlamlı fark varken, iki ve dördüncü hafta saptananların arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,503$ ).

HSL-32 testinden eşik altı ve eşik üstü puan alanların AS puanları (belirti sayısı) karşılaştırıldığında, HSL-32 testinden eşik üstü puan alanların, eşik altı puan alanlara göre AS puanının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Mann-Whitney U testi,  $p=0,001$ ,  $z=-3,323$ ).

HSL-32 puanları ve AS belirti sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu ikisi arasında pozitif orta düzeyde bir ilişki olduğu (Spearman's rho= 0,522;  $p<0,001$ ) görülmüştür (Şekil 1).

AS oluşturan belirtiler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, anksiyete puanlarında artış olanlarda olmayanlara göre ( $t=-2,997$ ;  $p=0,005$ ), uykuda bozulma olanlarda olmayanlara göre ( $t=-4,462$ ;  $p<0,001$ ), sinirlilik olanlarda olmayanlar göre ( $t=2,845$ ;  $p= 0,006$ ) ve mani/hipomani olanlarda olmayanlara göre ( $t:2,045$ ;  $p= 0,045$ ), HSL-32 puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.



**Şekil 1.** HSL-32 Testinden Alınan Puan ve Aktivasyon Sendromu Belirti Sayısı Arasındaki İlişki (Spearman's rho: 0,522;  $p<0,001$ )

## TARTIŞMA

Bilindiği kadarıyla bu çalışma geçmiş hipomani belirtileri ile AS arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Dört haftalık doğal izlem çalışması olarak planlanan bu çalışmada geçmiş hipomani belirtileri öz bildirim ölçeği (HSL-32) ile saptanmıştır. Bu çalışmanın güçlü yanı AGİD'in bildirdiği tüm AS ölçütlerinin değerlendirilmesi ve AS'nin on ölçütünden sekizinin saptanması için hastanın başlangıç ve izlem görüşmelerinde, yapılandırılmış görüşme ölçeği kullanılmasıdır. Böylece tedavi başlamadan önce var olan belirtilerin tedaviye bağlı olarak artması da AS ölçütü olarak saptanabilmiştir. Ayrıca antidepresan dışında psikotrop ilaç kullanan hastaların çalışmaya alınmaması çalışmanın bir diğer güçlü yanındır. Böylece diğer ilaçların AS belirtilerini maskeleyen olası ortadan kaldırılmıştır.

AS çalışmaya katılan hastaların 25'inde (%41,7) saptanmıştır. AS'nin sıklığı dahil edilen belirti sayısına, AS saptanırken kullanılan yöntemle, izlem süresine, çalışmaya dahil edilen hastaların tanılarına ve kullanılan antidepresanın türüne ve dozuna göre değişebilmektedir. Sıklığın tıbbi yazında %4 ile %65 arasında olduğu bildirilmiştir (Sinclair ve ark. 2009). Harada ve arkadaşlarının (2008) geriye dönük çalışmalarında AS %4 oranında, sonraki (2014) ileriye dönük izlem çalışmalarında ise aynı ölçütler kullanılarak GAS %7 oranında saptanmıştır. Yazarlar tartışmalarında geriye dönük çalışmalarda bazı vakaların atlanmış olabileceğini belirterek bu farkı açıklamaya çalışmışlardır. Ayrıca ikinci çalışmada MDB tanısı olanlar arasında GAS %11,1 oranında saptanmış ve MDB tanısı ile GAS ilişkili bulunmuştur. Fakat her iki çalışmada da AS saptanması sadece klinik değerlendirme ile yapılmıştır. Başlangıçtaki durumu ve değişimi değerlendirmek için klinik ölçek kullanılmamıştır. İlk değerlendirmede var olan belirtiler, sonraki değerlendirmelerde AS kabul edilmemiş; yani belirtilerde olası klinik kötüleşme hesaba katılmamıştır. Ayrıca antidepresan tedavi yanında hastaların ek ilaç kullanıp kullanmadıkları hakkında ayrıntılı bilgi verilmemiştir. İkinci çalışmada sadece ek benzodiazepin kullanan hastalar bildirilmiştir. Kullanılan diğer tedaviler AS belirtilerinin görülmesini engelleyebilmektedir. Tüm bunlar daha düşük oranlar saptanmasına neden olabilir. Takeshima ve arkadaşlarının (2013) geriye dönük doğal izlem çalışmalarında, dosya bilgilerini tarayarak AS'yi %24,8 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmada hastaların bir kısmı antidepresan tedavi yanında başka psikotrop ilaçlar kullanmaktadır. Ayrıca çalışmanın geriye dönük olarak yapılmış olması, bazı belirtilerin atlanmasına yol açmış olabilir.

Bu çalışmada AS belirtisi olarak en sık uykuda bozulma (%31,7), ikinci sıklıkta ise anksiyetede artma (%25) görülmüştür. Antidepresan tedavi sonrası uykuda bozulma belirtisinin sıklığının, çeşitli antidepresanlar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (Alberti ve ark. 2015). Ergenlerde yapılan bir çalışmada SSGÖ'lere bağlı uykuda bozulma %54 olarak bildirilmiştir (Emslie ve ark. 2006). Hu ve arkadaşları (2004), antidepresan tedavi başlanan depresyon hastalarını tedavi başlangıcından 75-105 gün sonra yan etkiler açısından telefonla değerlendirmişlerdir. Bu yan etkiler içinde aynı zamanda AS belirtisi olan uykusuzluk %22,4 ve anksiyete %19,2 oranında saptanmıştır. Harada ve arkadaşları (2014) da yaptığı çalışmada en çok görülen GAS belirtisinin uykuda bozulma olduğunu bildirmişlerdir. Perlis ve arkadaşları da (2007) fluoksetin kullanan hastalarla yaptıkları çalışmada en çok saptanan beklenmedik etkinin (%30,6) uykuda bozulma olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaların desenine göre sıklığı değişebilse de özellikle SSGÖ'lerle olmak üzere antidepresan kullanımı sonrası, uykuda bozulmanın sık görülen bir istenmeyen etki olduğu anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada izlem sırasında 7 kişide (%11,7) mani/hipomani ortaya çıkmıştır. Bu klinik durum YMDÖ ile saptanmıştır.

Giriş bölümünde belirtildiği gibi ayaktan hastalarda BPB ve bipolar spektrum bozukluklarında yanlış MDB tanısı konması %60'lara varan sıklıkta görülür (Hirschfeld ve ark. 2003). Önceki çalışmalarda hastaların kendiliklerinden iletmedikleri belirtilerin hipomani sorgulayan ölçekler kullanıldığında saptanabildiği belirtilmiştir (Akiskal ve ark. 2006). Dört haftalık bir izlemde bu kadar yüksek oranda mani/hipomani saptanması, hastaların sorun olarak görmedikleri ve sıklıkla doktora kendiliğinden söylemedikleri bu belirtilerin, YMDÖ kullanılarak araştırılması ve atlanmamasına bağlı diye düşünülmüştür.

Çalışmada HSL-32'den 33 kişi (%55) eşik üstü puan almıştır. Yirmi dokuz merkezde yapılan bir çalışmada, antidepresan tedaviye dirençli olduğu kabul edilen 466 MDB tanılı hastanın 256 (%57,4)'ünün HSL-32 ile hipomanik dönem taraması pozitif ( $\geq 12$  puan) olarak değerlendirilmiştir (Francesca ve ark. 2014). Başka bir çalışmada tedaviye dirençli olan depresyon hastalarında HSL-32 ile hipomanik dönem taraması pozitif olanlar %43,9, tedaviye dirençli olmayan depresyon hastalarında %30,5 saptanmıştır (Dudek ve ark. 2010). 1176 MDB hastasıyla yapılan bir çalışmada ise HSL-32 hipomanik dönem taraması pozitif olanlar %26,8 oranında bulunmuştur (Xin ve ark. 2015). Çalışmaya dahil edilme ölçütlerine, hasta sayısına ve çalışmanın desenine göre sonuçlar değişse de MDB hastalarında HSL-32 ile ayrıntılı tarandığında hipomanik belirtilerin yüksek oranlarda saptanabildiğine ilişkin çok sayıda veri bulunmaktadır.

Çalışmanın sonunda AS saptanmayanlar ile saptananlar arasında, HSL-32 test puanları bakımından (eşik altı ve eşik üstü şeklinde iki gruba ayrılarak) anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca AS saptananların anlamlı olarak HSL-32 test puanları daha yüksek bulunmuştur. AGİD'in AS ile ilgili uyarısında bu belirtilerin BPB ile ilişkili olabileceği, antidepresan başlamadan önce BPB ile ilgili öykü alınması gerektiği yer almaktadır. Öte yandan bu önermenin dayandığı veri bulunmamaktadır. Fakat daha önce de belirtildiği gibi BPB ve ilişkili bozuklukların tanısı geç konulabilmektedir. Bazen doğru tanı konulması için on yıla yakın zaman geçmesi gerekebilmektedir (Geller ve ark. 2001). Bu süreçte de hastalar antidepresanlar ilk sırada olmak üzere uygun olmayan tedaviler almakta ve hastalığın gidişi olumsuz etkilenmektedir (Geller ve ark. 2001).

Koukopoulos ve arkadaşları (2007) 1026 MDB hastasının klinik kayıtlarını inceleyerek karma ve ajite depresyonu olanları saptamışlardır. Motor ajitasyonu olan hastaları "ajite depresyon" olarak kabul etmişler, "karma depresyon" içinse ölçütler tanımlamışlardır: Bunlar; iç gerginlik, düşüncelerde hızlanma, iritabilite, retardasyon belirtilerinin olmaması, konuşkanlık, ağlama nöbetleri, duygu durumunda oynamalar ve uykuda bozulmadır. Bu ölçütlerle hastaların %33'ünde karma depresyon saptamışlar ve bunların %66'sının antidepresan kullanımına bağlı olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Sani ve arkadaşları (2014) aynı ölçütleri kullanarak klinik kayıtları

incelenen 219 karma depresyonu olan hasta saptamış, bunların 111'inin antidepresanlara bağlı ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Ayrıca antidepresan tedaviye bağlı ortaya çıkan karma depresyonu olan hastaların daha şiddetli hastalık döneminde olduğu, BPB tip II tanısının antidepresan uyarılması ile olan karma depresyon için pozitif belirleyici olduğu bildirilmiştir (Sani ve ark. 2014). Aynı çalışmada, kullandıkları tanımın DSM-5'te depresyon ve mani dönemleri için tanımlanan karma özelliklerden daha kapsamlı ve belirleyici olduğu öne sürülmüştür.

Tanımları konusunda görüş birliği olmasa da ajite ve karma depresyonda belirtilen özelliklerin birçoğu AS'de de vardır. Bu klinik fenomenlerde ajitasyon, iritabilite, uykuda bozulma, mani/hipomani belirtileri ve anksiyetede artma ortaktır. Bu çalışmada gösterilen AS ile HSL-32 puanları arasındaki ilişkiye dayanarak, daha önce öne sürülen AS'nin aslında antidepresana bağlı ortaya çıkan bir karma dönem olduğu öne sürülebilir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD 2004), AS'yi tanımlarken on klinik durum bildirmiştir. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda olduğu gibi tek bir klinik durum ortaya çıktığında, AS'nin var olduğu kabul edilmiştir (Takeshima ve Oka 2013). Fakat bu klinik durumların birkaçının birlikteliği söz konusu olduğunda daha şiddetli bir klinik tablo ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada AS belirti sayılarının HSL-32 test puanları ile orta düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgudan yola çıkarak, geçmiş hipomani belirtilerinin yalnız AS görülmesiyle değil, ortaya çıkabilecek klinik tablonun ağırlığı ile de ilişkili olduğu söylenebilir.

Aktivasyon sendromu belirtileri tek tek de analiz edilmiş ve anksiyete artışı olan ve olmayan, uykuda bozulma olan ve olmayan, sinirlilik olan ve olmayan ve mani/hipomani olan ve olmayan gruplar arasında, HSL-32 puanı bakımından anlamlı fark bulunmuştur. HSL-32 puanı ikili değişken (eşik üstü ve eşik altı puan) olarak kullanıldığında ise sadece uykuda bozulma belirtisi bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, HSL-32'den alınan puan ile uyku düzensizliği ve mevsimsellik karşılaştırılmış ve HSL-32 toplam puanıyla mevsimsellik arasında; HSL-32'nin sinirlilik ve risk alma davranışlarıyla ilgili madde puanları ile mevsimsellik ve uyku düzensizliği arasında ilişki bulunmuştur (Baea M ve ark. 2014). Sani ve arkadaşları (2014) uykuda bozulmanın da içinde olduğu, kendi tanımladıkları karma depresyon ölçütlerinin bazı BPB gidiş değişkenleri ile ilişkisini inceleyerek, geçerli olduğunu göstermişlerdir. Burada sunulan çalışmada, HSL-32 puanı sürekli değişken olarak kullanıldığında olduğu gibi, ikili değişken olarak kullanıldığında da kesme değerinin üstünde olan hastalarda, antidepresan tedavi sonrası oluşan, uykuda bozulmanın anlamlı olarak daha çok görülmesi nedeniyle bu belirtinin bipolarite ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Aktivasyon sendromu AGİD'in uyarısında ve bazı çalışmalarda intihar ile ilişkilendirilmiştir (Hammad ve ark. 2006). Bu çalışmada HDDÖ intiharla ilgili maddesinde sadece üç hastada artma saptanmıştır. Bu nedenle istatistik değerlendirme yapılmamıştır. Bu üç hastadan ikisinde AS görülmüştür.

Bu çalışmadaki kısıtlılıklardan biri örneklemin küçük olmasıdır. Nitekim bu nedenle bazı ölçütlerin analizi yapılamamış, bazı analizlerde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Ayrıca örneklemin küçük olması tıbbi yazında AS ile ilişkili bulunmuş bazı klinik durumlarda ilişki saptanamamasına yol açmış olabilir.

Bu çalışmanın varsayımı hastaların geçmişte var olan hipomani yaşantılarının AS ile ilişkili olacağı şeklindedir. Buna uygun şekilde yaşam boyu hipomanik belirtileri daha fazla olan depresyon hastalarında AS daha fazla saptanmıştır. BPB'de en yaygın konan yanlış tanı olan MDB tedavisi için antidepresanların başlanması sonucu AS belirtilerinin ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olumsuz sonucun önlenmesi için, hastaların HSL-32 gibi ölçeklerle yaşam boyu hipomanik özelliklerinin varlığının sistematik olarak değerlendirilmesi yararlı olabilir. Ayrıca AS belirtilerinin ortaya çıktığı hastalarda, klinisyenin hızla BPB'İ araştırmaya yönelik daha ayrıntılı ve sistematik değerlendirme yapması uygun olacaktır. Sonrasında tedavinin gözden geçirilerek uygun şekilde gibi değiştirilmesi, AS belirtilerini düzeltebilir ve hastalığın klinik gidişini uzun vadede olumlu etkiler.

## KAYNAKLAR

- Akiskal HS, Akiskal KK, Lancren S ve ark. (2006) Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord* 96:197-205.
- Akiskal HS, Benazzi F (2006) Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population? *J Affect Disord* 94:105-10.
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G ve ark. (2005) Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 85:245-58.
- Alberti S, Chiesa A, Andrisano C ve ark. (2015) Insomnia and Somnolence Associated With Second-Generation Antidepressants During the Treatment of Major Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* *J Clin Psychopharmacol* 35:296-303
- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (2003, Ekim 27) Reports of suicidality in pediatric patients being treated with antidepressant medications for major depressive disorder.
- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (2004, Mart 22) Worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressants.
- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (2007, Mayıs 2) Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü baskı (DSM-IV-TR) (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2014) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskı (DSM-5) (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2015.

- Angst J, Adolfsson R, Benazzi F ve ark. (2005) The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 88:217-33
- Angst J, Azorin JM, Bowden CL ve ark. (2011) Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry* 68:791-8.
- Baea M, Leea K, Baeka J ve ark. (2014) Lifetime experiences of hypomanic symptoms are associated with delayed and irregular sleep-wake cycle and seasonality in non-clinical adult samples. *Compr Psychiatry* 55:1111-5.
- Benazzi F (2002) Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:1105-11
- Benazzi F (2007) Bipolar disorder-focus on bipolarII disorder and mixed depression. *Lancet* 369:935-45.
- Berk M, Ng F, Wang WV ve ark. (2008) The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 106:153-8
- Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ ve ark. (2004) Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6:79-86.
- Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M ve ark. (2010) Risk factors of treatment resistance in major depression: Association with bipolarity. *J Affect Disord* 126:268-71
- Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B ve ark. (2006) Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS):Safety Results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1440-55.
- Francesca MM, Efsia LM, Alessandra GM ve ark. (2014) Misdiagnosed Hypomanic Symptoms in Patients with Treatment Resistant Major Depressive Disorder in Italy: Results from the Improve Study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 10:42-7.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M ve ark. (2001) Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 158:125-7.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J (2006) Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63:332-9.
- Harada T, Inada K, Yamada K ve ark. (2014) A prospective naturalistic study of antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:2115-21.
- Harada T, Sakamoto K, Ishigooka J (2008) Incidence and predictors of activation syndrome induced by antidepressants. *Depress Anxiety* 25:1014-9.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA (2003) Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64:161-74.
- Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM ve ark. (2004) Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 65:959-65.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ ve ark. (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:261-9.
- Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN (2013) Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV) *Br J Psychiatry* 203:3-5.
- Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE ve ark. (2007) Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 433:50-7.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L ve ark. (2003) Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. *Am J Psychiatry* 160: 2134-40.
- Perlis RH, Beasley Jr CM, Wines JD ve ark. (2007) Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of fluoxetine for major depressive episodes. *Psychother Psychosom* 76: 40-6.
- Sani G, Napoletano F, Vöhringer P ve ark. (2014) Mixed Depression: Clinical Features and Predictors of Its Onset Associated with Antidepressant Use. *Psychother Psychosom* 83:213-21.
- Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD ve ark. (2009) Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* 194:483-90.
- Takeshima M, Oka T (2013) Association between theso-called "activation syndrome" and bipolar II disorder,a related disorder,and bipolar suggestive features in outpatients with depression. *J Affect Disord* 151:196-202.
- Vahip S, Aydemir Ö, Akkaya C ve ark (2011). Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümün Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. 47. Ulusal Psikiyatri Kongresi Antalya, 2011.
- Vieta E, Suppes T (2008) Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 10:163-78.
- Xin L, Chen L, Ji Z ve ark. (2015) Risk Factors for Anxiety in Major Depressive Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 13:263-8.