

Anksiyöz depresyon: Bir depresyon alt grubu mu?

Hüner AYDIN,¹ Lut TAMAM²

ÖZET

Araştırmalar anksiyetenin klinik depresyonda en belirgin belirti olduğunu ve depresyonun başarılı sağaltımı için şiddetli ve dirençli anksiyetenin önemli olduğunu önermektedir. Anksiyöz depresyon terimi düşünülürken, hastaların anksiyete ve depresyon belirtilerini üç şekilde gösterebileceği göz önünde tutulmalıdır: Komorbid anksiyete ve depresyon, depresyon ve eşik altı anksiyete, eşik altı depresyon ve eşik altı anksiyete. Depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkinin henüz net olmamasına rağmen anksiyöz depresyon teriminin eşik altı anksiyete belirtileri gösteren depresyon için kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Depresyon hastalarında anksiyete, şiddet, düşük tedavi yanıtı ve özkıyımın belirteçidir. Yüksek anksiyeteye sahip depresyon hastalarında hastalık daha şiddetli, iyileşme daha uzun, antidepresanlara yanıt daha düşüktür. Bu yazıda bu grup hastalarda en uygun tedavi gözden geçirilmiştir. Bu konuda prevalans, klinik özellikler ve tedaviyi daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:177-187)

Anahtar sözcükler: Depresyon, anksiyete, tedavi, anksiyöz depresyon

Anxious depression: is it a subgroup of depression?

ABSTRACT

The current evidence suggests that anxiety is one of the most prevalent symptoms in clinical depression and that assessment and treatment of severe, persistent anxiety is of great importance in successful treatment of depression. When considering anxious depression term, it should be recognized that patients can manifest symptoms of depression and symptoms of anxiety in 3 separate ways; as comorbid depression and anxiety, as depression with subthreshold anxiety, and as subthreshold depression with subthreshold anxiety. The nature of the link between depression and anxiety remains uncertain, however, based on the evidence to date, the term anxious depression be reserved for patients who meet diagnostic criteria for depression and have subthreshold symptoms of an anxiety disorder. In depressed patients, anxiety is a marker of severity, poor outcome, poor response to treatment, and suicide risk. Depressed patients who have higher ratings for anxiety are more severely ill, take longer to recover, and show poor response to antidepressants. In this paper we aimed to review the most appropriate treatment for this group of patients. It is also evident that more research needs to be undertaken in this important patient group in order to understand its prevalence, clinical features, and treatment. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2005; 6:177-187)

Key words: Depression, anxiety, treatment, anxious depression

¹ Arş.Gör.Dr., ² Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA

Yazışma Adresi: Dr. Lut TAMAM, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, 01330 Balcalı/ADANA

E-posta: Ltamam@mail.cu.edu.tr, Ltamam@yahoo.com

GİRİŞ

Duygudurum ve anksiyete bozuklukları genel popülasyonda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardır. Genel popülasyonda tüm duygudurum bozukluklarının oranı % 19, anksiyete bozukluklarının oranı ise % 17 dolayındadır.¹ Şu anki psikiyatrik tanı kategorilerinde farklı gruplarda sınıflandırılmalarına rağmen birlikteliklerine oldukça sık rastlanmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma anksiyete ve depresyon birlikteliği ile tanı örtüşmelerine odaklanmıştır. Ayrıca klinik uygulamada, gerek birinci basamak sağlık hizmetlerinde gerekse psikiyatri başvurularında anksiyete ve depresyon belirtilerine sıklıkla birlikte rastlanmaktadır.² Sıklıkla, anksiyete ya da depresyondan biri bozukluk düzeyinde bulunurken, diğeri belirti düzeyinde bu bozukluğa eşlik edebilmektedir. Depresyon genellikle anksiyete bozukluklarının gidişinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Öte yandan depresyonun başlangıcında da sıklıkla anksiyete belirtileri görülebilmektedir.^{3,4} Anksiyete ve depresyonun, ortak genetik, nörobiyolojik ve nöroendokrin risk etkenlerine sahip olduğu düşünülmektedir.³ Bu yazının amacı anksiyete ile depresyon arasındaki ilişkiyi ele alarak anksiyöz depresyon kavramını ve tedaviye olan yanıtını gözden geçirmektir.

TANISAL SORUNLAR

Depresyon hastalarının yaklaşık olarak 2/3'ünde anksiyete belirtileri bulunmaktadır. Ayrıca anksiyete ve depresyonun örtüşen belirtilerinde, ortak genetik ailesel özellikler, benzer kişilik profilleri, hastalığı ortaya çıkaran benzer yaşam olayları ve ilaç yanıtları mevcuttur.⁵ Anksiyete hastalarında da % 20-65 oranda depresif belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir.⁶ Depresyonda anksiyete komorbiditesinin dışında yoğun somatik ve psişik anksiyete belirtilerinin bulunduğu bildirilmiştir.⁶ Clayton ve arkadaşları⁷ bu konuyla ilgili yayınlarında, depresyon hatsalarının %15-33'ünde depresyon nöbeti sırasında panik ataklarının gözlendiğini ve belki de anksiyetenin gerçekte depresyonun başlangıcı olabileceğini belirtmiştir. Yine bu hastaların büyük kısmında ajitasyon, nonspesifik gastrointestinal

Anatolian Journal of Psychiatry 2003; 6:178-187

belirtiler, obsesif-kompulsif belirtiler ve hipokondriyazis mevcuttur. Benzer sonuçlar başka çalışmalarla da doğrulanmış olup, anksiyete belirtilerinin tedavi yanıtını belirleyebileceği öne sürülmüştür.⁶

Anksiyöz depresyon, birçok yazarın ilgisini çekmiş, anksiyete belirtilerinin yoğun olduğu depresyonun, diğer depresyon ait tiplerinden daha farklı klinik özellikler taşıyabileceği öne sürülmüştür.⁸ Liebowitz,⁹ bu konuda yazdığı derlemede, yüksek anksiyete düzeyine sahip depresyonlarda daha fazla ailesel yükünlük ve alkolizm olduğunu ileri sürmüştür. Bu olgularda başlangıçtaki depresyon şiddeti daha fazla, kronikleşme oranı daha yüksek ve tedaviye yanıt oranı daha düşük bulunmuştur. Clayton ve arkadaşlarının¹⁰ 327 depresyon hastasında yaptıkları bir araştırmada ise, yüksek anksiyeteye sahip olanların iyileşme süresinin iki kat daha uzun olduğu gösterilmiştir.

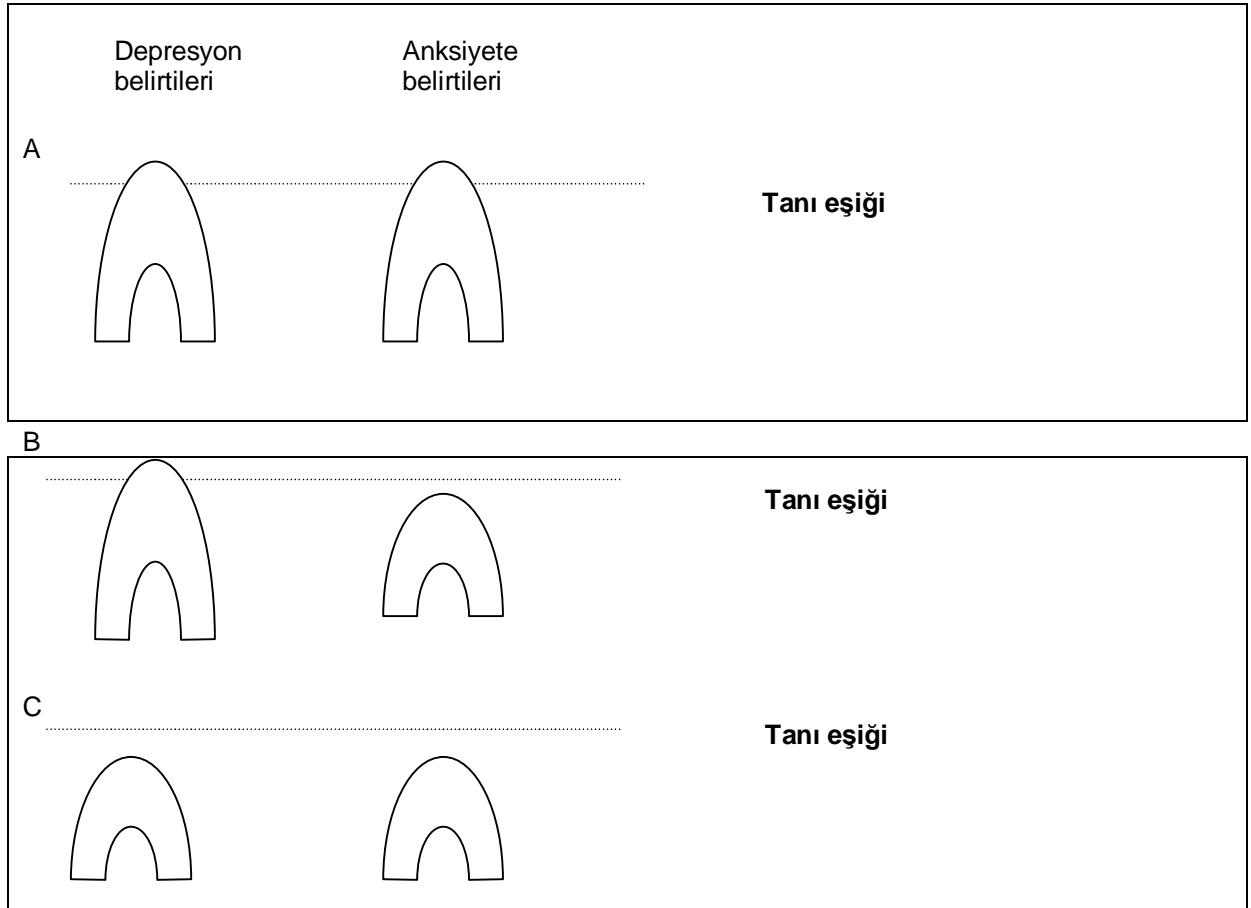
Anksiyete ve depresyonu klinik uygulamada ayırt etmek bazen güç olmaktadır. Depresyonun birincil mi yoksa ikincil mi olduğunu anlamada başlangıç yaşı, klinik gidiş, sağaltıma yanıt ve biyolojik göstergelerin (uyku EEG'si gibi) yardımcı olabileceği öne sürülmektedir.³ Her ne kadar depresif bozukluklar ile anksiyete bozukluklarını tam olarak ayırt etmede kullanılacak belirti ya da bulgular tam olarak ortaya konamamışsa da, bu konuda bazı öneriler bulunmaktadır. Çalışmalar, özgül otonomik uyarılma belirtilerini, tehdit ile ilişkili bilişleri, nesnel anksiyete ve gerginliği, anksiyete kümesi için; zevk alamama, kişisel yitim ve başarısızlıkla ilgili bilişleri ve disforik duygudurumu depresyon kümesi için ayırt edici bulmuşlardır. Eş tanılı durumlarda ise daha çok somatik anksiyete, fobi, kararsızlık ve yetersizlik duyguları, daha şiddetli suçluluk, sabah erken uyanma, iştahsızlık, zayıflama, ajitasyon, disfori ve halsizlik gibi melankolik belirtiler bildirilmiştir.³

Depresyon ve anksiyete ilişkilerini inceleyen araştırmalar, depresif ve anksiyete bozukluklarının hem sendrom, hem de belirti düzeyinde örtüşme ve ayrışma gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örtüşmenin yönü anksiyete bozukluktan depresif bozukluğa doğru olmakta ve dolayısıyla, örtüşmenin içeriği anksiyete belirti-

leri ile biçimlenmekte; ayrışmanın içeriği ise, depresif belirtilerle belirlenmektedir.^{3,11,12}

Bu noktada saf depresif bozukluklar, saf anksiyete bozuklukları ve eş tanı durumlarının fenomenolojik bağlamda ayrışan ve/veya örtüşen özellikleri ve birbirlerinden ayırt edici özelliklerini açıklamak ve tanımlamak için çeşitli çalışmalar yürütülmüş ve öneriler ortaya konmuştur. Bu konuda Silverstone ve Studnitz¹³ Şekil 1'de görüldüğü gibi anksiyöz depresyonu tanımlarken bunu dört gruba ayırmıştır: 1. Majör depresif bozukluk (MDB) ve anksiyete bozukluğunun

beraber bulunduğu komorbid durumlar, 2. MDB ile beraber eşik altı anksiyete belirtilerinin olduğu durumlar (anksiyöz depresyon olarak önerilmiştir), 3. Eşik altı depresyon ve anksiyete belirtilerinin bulunduğu durumlar (mikst anksiyete-depresyon), 4. Bu gruplardan birden fazlasının beraber olduğu durumlar (anksiyöz depresyon spektrumu olarak adlandırılması önerilmiştir). Bu durumlardan bahsetmeden önce depresyon ve anksiyetenin belirti ve sendrom düzeyinde örtüşmesinden söz etmek gerekmektedir.



Şekil 1. Depresyon ve anksiyete belirtileri arasındaki üç olası ilişki diyagramı (Silverstone ve Studnitz¹³)

(A) Depresyon ve anksiyete tanısı koymak için belirgin belirtiler (komorbid tanı), (B) Sadece depresyon ölçütlerini taşıyan belirtiler, (C) Eşik altı depresyon ve anksiyete belirtileri (mikst anksiyete ve depresyon).

Semptomatik örtüşme

Yapılan çalışmalar depresyon ve anksiyete bozukluklarının sendrom ve semptom düzeyindeki örtüşmesinin belirgin düzeyde olduğunu

göstermiştir.³ Anksiyete emosyonel, bilişsel, somatik ve davranışsal belirti kümeleri ile kendini gösterir. Depresyon hastalarında da benzer şekilde emosyonel, bilişsel ve somatik belirtiler

vardır. Yine depresyonda görülen disfori, anksiyete bozukluklarında da görülen yaygın bir belirtidir. Disfori, sinirlilik, korku, endişe, gerginlik, irritabilite ve ajitasyona benzeyebilir ve üzüntü, tatminsizlik, ruminasyon tanımlarını da kapsamaktadır.¹⁴ Clark ve Watson¹⁵ bu konuda yaptıkları çalışmada özgül otonomik uyarılma belirtilerini, tehditle ilgili bilişleri, nesnel anksiyete ve gerginliği anksiyete kümesi için; zevk alamama, kişisel yitim ve başarısızlıkla ilgili bilişleri ve disforik duygudurumu depresyon kümesi için ayırt edici bulmuşlardır. Küey ve arkadaşları³ depresyon ve anksiyete belirtilerinin dağılımlarını inceledikleri çalışmada, örtüşmenin yönünün anksiyete bozukluğundan depresif bozukluğa doğru olduğu ve dolayısıyla, örtüşmenin içeriğinin anksiyete belirtilerince belirlendiğini bildirdiler.

Sendromal örtüşme

Bazı anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar birbirlerinden ayrı klinik durumlar halinde iken, bazıları birbirlerinin devamı gibi iç içe geçmiş durumdadır.³ Örneğin, majör depresyon fenomenolojik düzeyde panik bozukluğundan ayrık iken, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ile örtüşmektedir.¹⁶ Depresyondaki belirti kümeleri emosyonel (üzüntü, anhedoni, anksiyete), bilişsel (bellek ve konsantrasyonda azalma, suçluluk, değersizlik, özkıyım düşünceleri şeklindeki bilişler), endokrinolojik (uyku, iştah değişiklikleri ve diurnal varyasyon), somatik görünüm, davranışsal belirtiler (motor retardasyon, inertia) şeklindedir. Benzer şekilde, YAB'nda da emosyonel (anksiyete), bilişsel (denetlenemez endişe, konsantrasyonda azalma), somatik (kas gerginliği, otonomik belirtiler) ve davranışsal (irritabilite ve yorgunluk) belirtiler mevcuttur.¹⁴ Bu iki bozukluk arasında önemli düzeyde ortak belirtiler mevcuttur. YAB'da temel olarak otonomik hiperaktivite varken, depresyonda duygudurum belirtileri vardır. Buna rağmen bazı hastalar ne anksiyeteyi, ne de üzüntüyü bildirmedikleri için bu ayrımın geçerliliği tartışmalıdır. YAB ve depresyon aynı genotipin farklı fenotipik ifadeleri olabilir. Aynı ilaçların bağımsız farmakolojik etkilerine yanıt verdikleri düşünülmektedir.^{14,17}

Subsendromal durumlar (mikst anksiyete-depresyon) (Şekil 1 C):

Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:177-187

Bu tanım majör depresyon ve anksiyete bozukluklarından birinin tanı ölçütlerini karşılamayan, şiddet ya da sayı olarak daha kısıtlı anksiyete ve depresyon belirtileri gösteren hastalar için kullanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar eşik altı mikst anksiyete depresyon oranının genel popülasyonda %0.8-2.5 olduğunu belirtmektedir.¹⁸ Zinbarg ve arkadaşları¹⁹ 666 kişiyi kapsayan DSM-IV alan çalışmasında DSM-III-R'nin kapsamına girmeyen düzeyde mikst belirtiler gösteren olguların anksiyete ve duygudurum bozuklukları kadar sık olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde bu tablonun birinci basamağa başvuran kişiler arasında seyrek olmadığı (%5), tanınmasının önemi ve sağaltımın gerekliliği vurgulanmıştır.²⁰ Belirtiler açısından, genel sıkıntı düzeyi, fizyolojik belirtiler ve anhedoni mikst anksiyete depresyonun en tipik belirtileri olarak tanımlanmıştır.¹⁶ Aynı zamanda çalışmalar bu hastalarda işlevsel bozulma ve açıklanamayan bedensel belirtiler görüldüğünü, yüksek oranda psikiyatri dışı tedaviler aldıklarını, belirtilerin uzun sürdüğünü ve bu hastaların şiddetli psikiyatrik hastalıklar için daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir.¹⁸

Komorbidite (Şekil 1 A):

Depresyon ve anksiyete bozuklukları komorbitesi oldukça yüksek orandadır. Depresyon hastalarında %58 oranında yaşam boyu ve %49 oranında aynı anda anksiyete bozukluğu görülmektedir.²¹ Benzer şekilde National Comorbidity Survey (NCS) yaşam boyu depresyon nöbeti geçiren hastaların %58'inin aynı zamanda anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşıladığını belirtmiştir.¹⁴ Çalışmadan çalışmaya geçmekle beraber, depresyona herhangi bir anksiyete bozukluğunun eşlik etme oranı %60'lara ulaşmakta ve en sık basit ve sosyal fobiler eşlik etmektedir.²² Bu eş tanı durumlarına bir de anksiyete bozuklukları çerçevesinden bakmak gerekir. Panik bozukluğunda %60-90, yaygın anksiyete bozukluğunda %50-80, sosyal fobide %30-60, post travmatik stres bozukluğunda %35-50 oranında depresyon saptanmaktadır.^{20,23} Eş tanıli durumlarda hangi bozukluğun daha önce başladığı birçok çalışmaya konu olmuştur. Fidaner ve arkadaşları²⁰ bu konudaki çalışmalarında, panik bozukluğu dışında hemen daima anksiyete bozukluklarının daha önce

başladığını ve anksiyete bozukluklarının sonraki dönemlerde depresyon nöbetleri gelişimi için bir risk etkeni olduğunu belirtmişlerdir.

Bu konu ile ilgili olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada Küey ve arkadaşları³ eş tanıli durumların, fenomenolojik düzeyde, depresyon ve anksiyetenin değişik şiddetlerde bir arada bulunduğu bir klinik görünümü olduğunu ve bu iki bozukluktan nitel farklılıklar gösteren bir sendroma işaret etmediğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada yazarlar eş tanıli durumların yaklaşık 3/4'ünde birincil bozukluğun anksiyete bozukluğu olduğunu ve majör depresyonun buna ikincil geliştiğini, eş tanı durumlarının majör depresyonla komplike olmuş anksiyete bozukluğu olarak değerlendirilebileceğini, bu durumlarda da klinik örüntünün depresif belirtilerle biçimlendiğini belirttiler.^{3,6}

Ayırıcı tanının yapılamadığı, eş tanıların belirlenemediği durumlarda depresyonun seyri değişmektedir. Depresyon tedaviye iyi yanıt veren bir hastalıktır. Yeterli ilaç tedavisine rağmen hastaların ortalama %19-34'ünün tedaviye yanıt vermediği anlaşılmıştır. Tedaviye dirençli olguların bir kısmında anksiyete bozukluğu ile komorbidite vardır.²⁰ Bu hastalarda tedaviye yanıtın daha yavaş ortaya çıktığı, tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğu, tedaviden sonra daha fazla rezidüel kronik belirtilerin kaldığı bildirilmektedir.^{20,24}

Anksiyöz depresyon kavramının neyin karşılığı olduğu konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

Buna rağmen bu grubun daha farklı klinik özellikler taşıdığı ve tedavi yanıtının daha farklı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.

ANKSİYÖZ DEPRESYONUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Klinikte belirgin anksiyete belirtileri olan depresyon hastaları değerlendirildiğinde, bununla ilişkili olabilecek birçok faktör göz önüne alınmalıdır. İlk olarak, özellikle yaşlı hastalarda bu tabloya katkıda bulunabilecek medikal durumlar değerlendirilmelidir. Anksiyete belirtilerine neden olabilecek psikotrop ilaç kullanımı ve diğer medikal ilaçlar, sedatif-hipnotik ilaç çekilme belirtileri gözden geçirilmelidir. Hipomani ile ilintili ajitasyonda da anksiyeteye neden olabileceği için, klinik olarak bipolar-unipolar olup olmadığı iyi değerlendirilmelidir. Duygudurum bozukluklarının klinik özelliklerini iyi değerlendirmek önemlidir. Tedaviye yanıt, süre, geçmiş nöbetlerin şiddeti, tamamen remisyona ulaşım ulaşmadığı belirlenmelidir. Klinik izlemde depresyon paternini belirlemek (endojen, nonendojen melankolik, atipik, ajite, retarde) önemlidir. Yapılacak en iyi tedaviye karar vermek için depresyonun tipi belirlenmelidir.¹

Anksiyete ve majör depresyonda görülen belirtilerin birçoğu benzerdir, bu yüzden bu iki durum sıklıkla birbiri ile ilişkili ve iç içedir.²⁵ Bu iki tablo birbirleri ile kesiştiği ve birbirini taklit ettiği için, sıklıkla sadece tek bir bozukluk fark edilir ve

Tablo 1. Anksiyete ve depresyonun kesişen özellikleri: Majör depresyon ve anksiyete bozukluklarında sık görülen belirtiler (Taneli ve ark.²⁵)

<i>Majör depresyon</i>	<i>Ortak belirtiler</i>	<i>Anksiyete bozukluğu</i>
Özgül belirtiler	Endişe/korku	Özgül belirtiler
Depresif mizaç	Panik atakları	Hipervijilans
Ümitsizlik	Somatik belirtiler	Agorafobi
Kilo kaybı/kilo artışı	Sebepsiz sıkıntı	Ritüeller
İlgi kaybı	Ajitasyon	
Suçluluk hissi	Konsantrasyon güçlüğü	
	İnsomnia	
	İrritabilite	
	Yorgunluk	

tedavinin ana hedefi olur. Çok sık olarak depresyon yoğun somatik ve psikik anksiyete belirtileri ile karşımıza çıkmakta ve bu yüzden gözden kaçabilmektedir (Tablo 1).

Yüksek anksiyete skorlarına sahip olan depresif hastalarda hastalık daha şiddetli, özkıyım riski daha fazla, tedaviye yanıt daha geç, işlevsel bozulma daha çok, kronikleşme daha fazla olmaktadır.⁶ Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada Clayton ve arkadaşları¹⁰ 327 unipolar ve 31 bipolar depresif hastada yaptıkları bir çalışmada (total anksiyete skoru; endişe şiddeti skoru, psikik anksiyete, somatik anksiyete ve panik atağın varlığı ile ölçüldü) total anksiyete skoru 15'in üzerinde olanlarda iyileşmenin daha uzun sürdüğü, çoklu tedavi oranının daha yüksek olduğu, birinci yılda özkıyım sıklığının daha yüksek ve geçmişte depresyon öyküsünün daha sık olduğunu gözlemladiler.¹⁰ Yazarlar bu hastalarda depresyon ve alkol bağımlılığı yönünden ailesel yüklülüğün daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir.

Clayton ve arkadaşları¹⁰ depresif nöbetin şiddetinin, depresif duygudurum, ilgi istek kaybı, özkıyım düşüncesi ve anksiyete şiddetine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Fawcett⁸ majör depresyonun belirgin belirtilerinin analizini yaparak, hastalık şiddetinin özellikle anksiyete belirtileri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Gibbons ve arkadaşları²⁶ yaptıkları iki geniş çalışmada depresyon şiddetinin Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)'nin altı maddesi ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Bu altı maddeden, depresif duygudurum tanısı ile yakından ilişkiliyken, anksiyete maddelerinin depresyon şiddetiyle orantılı olduğunu göstermişlerdir. Nutt⁶ bu konudaki yayınında anksiyete belirtilerinin depresyonun şiddetini belirlediğini belirtmiştir.

Yapılan çalışmalar anksiyetenin majör depresyonda sadece şiddeti artırmadığını, özkıyım riskini de artırdığını göstermiştir. Şiddetli anksiyetesi olan 954 depresyon hastasında özkıyım oranının değerlendirildiği bir çalışmada,⁸ birinci yıl içinde özkıyım düşünce ve davranışının psikik anksiyete ve panik ataklarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bir yıl içindeki özkıyım girişimlerinin, daha önceki özkıyım düşüncesi, geçmiş özkıyım girişimleri ve umutsuzluk şiddeti ile korele olmadığı, psikik anksiyete şiddeti ve

panik atakların varlığı ile önemli düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Boratav²⁷ 15 anksiyöz depresyon, 20 anksiyete bozukluğu olan hastada lorazepam vererek izlediği çalışmada depresyon hastalarının 5'inin 3 hafta içinde tedaviye yanıt verdiğini ve bu grubun ölçek puanları, belirti sayısı, belirti düzelme oranı ile anksiyete bozukluğu grubu ve depresyon grubu arasında yer aldığını göstermiştir.

Yapılan bu ve benzeri klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre Clayton ve arkadaşları¹⁰ anksiyete skoru yüksek olanlarda; tedaviye yanıtın daha geç, daha yüksek oranda ailesel özellik, daha şiddetli anksiyete ve depresyon belirtilerinin mevcut olduğunu belirtip, anksiyöz depresyonun majör depresyonun bir alt tipi olabileceğini öne sürmüştür. Bunun sonucunda, hastalık şiddetinden bağımsız olarak anksiyöz depresyon şeklinde tanımlamanın tedavi yanıtı ve aile öyküsünün öngörücüsü olabileceğini öne sürmüştür. Benzer şekilde 174 depresyon hastasında tedaviye yanıtı değerlendirdikleri çalışmada Joffe ve arkadaşları²⁸ HAM-D'a göre anksiyete skoru 15'in üzerinde olanların tedaviye daha yavaş yanıt verdiğini bildirmişler, ancak işlevselliğin hasta grupları arasında değişmediğini gözlemiş ve sadece tedavi yanıtına göre anksiyöz depresyonun bir alt grup olarak sınıflandırılmayacağını belirtmişlerdir. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

ANKSİYÖZ DEPRESYONDA TEDAVİ ÇALIŞMALARI

Bu konu ile ilgili araştırmaları incelemeyen önce Fidaner ve Alkın'ın²⁰ anksiyöz depresyon, mikst anksiyete-depresyon, komorbid anksiyete ve depresif bozukluğun bulunduğu durumlar için önerdikleri genel tedavi yaklaşımları sıralanacaktır:

- Her iki durumda da etkili olabilen bir antidepresanla monoterapi ilk seçenek olarak önerilmeli (anksiyolitikler anksiyeteyi azalttığı halde depresyon belirtilerini etkilememekte, antidepresan ilaçlar ise hem anksiyete, hem de depresyon belirtilerini denetleyebilmektedir),

- Anksiyete belirtilerine etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiş olan antidepresanlar öncelikli olarak

denenmeli, dirençli durumlarda, rezidüel belirtilerin kalması halinde güçlendirici ilaç kombinasyonları ve terapiler denenmeli,

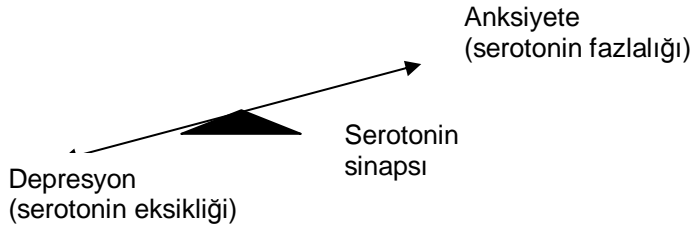
- Tedavinin ilk dönemlerinde anksiyete belirtilerinin antidepresan ilaçlarca uyarılabileceği akıldatılarak tedaviye düşük dozla başlanmalıdır,

- Kısmi yanıt ya da rezidüel belirtilerin görülmesi halinde yüksek doz ya da başka antidepresan kullanılabilir. Hangi ilaçların öncelikle seçileceği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur.

Bu konu ile ilgili geçmişteki çalışmaların büyük kısmı trisiklik antidepresanlar (TSA) ile yapılmış olsa da, son yıllardaki çalışmaların büyük çoğunluğu selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile ilgilidir. TSA hem serotonin, hem de norepinefrin geri alımını inhibe eder. Serotonin iletimindeki dengesizliğin olasılıkla depresyon ve anksiyetede rol oynadığı bilinmektedir.

Aşırı serotoninin anksiyeteye, serotonin azlığının ise depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir⁶ (Şekil 2). Serotonin dengesizliğini düzelten bir ilaç olasılıkla bu iki durumu da tedavi edebilir. Özellikle SSRI'lar özgül reseptör alt tiplerini etkileyerek anksiyete bozuklukları ve depresyonda etkili olmaktadır.

Anksiyöz depresyondaki en iyi tedaviyi anlamak için literatürde, belirgin anksiyete belirtilerine sahip depresif hastalarda yapılmış çalışmalar göz önüne alındı. İncelediğimiz çalışmalarda anksiyete skoru çalışmadan çalışmaya değişiyordu. Çalışmalarda genelde Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ve HAM-D anksiyete/somatizasyon maddeleri ölçü alınarak tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Temel alınacak anksiyete skoru ve ölçekler konusunda şu anda tam bir görüş birliğine varılmış değildir (Tablo 2).



Şekil 2. Anksiyete ve depresyonun serotonin düzeyi ile ilişkisi (Nutt⁶)

Anksiyöz depresyonda tedavi yaklaşımları ile ilgili olarak Nutt ve arkadaşları,⁶ SSRI'ların majör depresyonda TSA kadar etkin olduklarını, özellikle anksiyete belirtileri ön planda olanlarda daha yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Psikişik anksiyetesi yüksek olan hastalarda özkıyım riski arttığı için ilaçların yüksek doz güvenliği de önemlidir. Bu nedenle SSRI'lar daha güvenlidir. Fluoksetin, sitalopram, sertralin ve fluvoksaminin amipriptilin ve imipraminle karşılaştırmalı çalışmalarında aynı etkinlikte oldukları belirtilmiştir. Schatzberg²⁹ fluoksetinin ajite ve panik ataklı depresyonlarda etkin olduğunu belirtmiştir. Yazar fluoksetinin çoğu hasta için başlangıç dozu olan 20 mg/gün dozunda etkin olmasına rağmen, anksiyete belirtileri olan hastalarda doz titrasyonu gerektiğini belirtmiştir.

Fava ve arkadaşları³⁰ yüksek anksiyete (HAM-A anksiyete/somatizasyon faktörü>7) belirtilerine sahip 108 MDB hastasında yaptıkları çalışmada fluoksetin, sertralin ve paroksetini karşılaştırdılar. İlaç etkinliğini HAM-D ve HAM-D anksiyete/somatizasyon skorunu ölçerek değerlendirdiler. Bütün tedavilerde belirgin etkinlik görülmüş, istatistiksel olarak önemli fark gözlenmemiştir.

Yüksek anksiyete düzeyine sahip MDB'ta yeterli idame tedavisi uygulanmadığı takdirde relaps riski daha fazladır. Birçok çalışma fluoksetinin anksiyöz depresyonda etkinliğini göstermesine rağmen çok az çalışma idame tedavisi sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu konuyla ilgili olarak Joliat ve arkadaşları³¹ 25 haftalık tedaviyle izledikleri ve HAM-D anksiyete/somatizasyon alt

Tablo 2. Anksiyöz depresyonda ilaç etkinliği ile ilgili yapılan bazı çalışmalar

Yazar	Yıl	Çalışma	N	Karşılaştırılan İlaçlar	Kullanılan Ölçekler	Sonuç
Joffe ve Bagby ²⁸	1993	randomize çift kör	174 MD	fluoksetin klomipramin	HAM-D, BDI, SADS	yüksek anksiyetede tedavi yanıtı yavaş
Tollefson ve ark. ³⁶	1995	randomize çift kör	3183 MD	fluoksetin, TCA, plasebo	HAM-D-21 A/S skoru	anksiyete tedavi yanıtını etkiler
Flicker ve Hakkarainen ³³	1998	çift kör plasebo kontrollü	2000 MD	sitalopram	HAM-D A skoru	sitalopram grubunda anksiyetede hızlı düşme
Fava ve ark. ³²	1998	randomize, çift kör ran.	284 MD	fluoksetin, sertraline, plasebo	HAM-D A/S skoru	iki grupta da ilaç etkinliği aynı
Fava ve ark. ³⁰	2000	randomize	108 MD	fluoksetin, sertraline, paroksetin	HAM-D A/S skoru	üç ilaç da aynı etkinlikte
Ninan ve Rush ¹⁴	2002	çok merkezli 12 hf.lık	681 kronik MD	nefazodon, CBT kombine	HAM-A, HAM-D IDS-SR-30	kr. depresyonda kombine, komorbid anksiyetede etkin
Joliat ve ark. ³¹	2004	randomize, çift kör 25 hf.lık izlem 2 grup	1. grup 298 MD 2. grup 501 MD	fluoksetin	HAM-A, HAM-D A/S skoru	yüksek anksiyetede erken relaps

SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, IDS-SR-30: Depresif Semptomatoloji Ölçeği (özbildirim), MD: Majör Depresyon, HAM-A A/S; M-A Anksiyete/Somatizasyon faktörü, BDI: Beck Depresyon Inventory

faktörüyle değerlendirdikleri çalışmada anksiyete skorları yüksek olan depresif hastaların akut tedaviden sonra yeterli süre antidepresan almalarında relaps riskinin daha fazla olduğunu

Fava ve arkadaşları³² 284 MDB hastasında HAM-D anksiyete/somatizasyon faktörünü baz alarak sertraline, fluoksetin ve paroksetinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada anksiyete belirtileri yüksek olan ve olmayan gruplar arasında etkinlik farkı olmadığını göstermişlerdir. Flicker ve arkadaşları³³ 2000 hastada yaptığı çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada sitalopramın anksiyete belirtileri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin olduğunu gösterdiler. Atmış beş yaş üstü 255 anksiyöz depresif hastada Fava ve arkadaşları³² mirtazapin ve paroksetinin etkinliğini karşılaştırıp, 1. ve 2. haftadaki değerlendirmede mirtazapinle tedavi

belirtmişlerdir. Ancak, yazarlar bu bulgunun kısmen akut tedaviden sonraki rezidüel belirtilerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

edilen hastalarda daha fazla yanıt, 28. 42. 56. günlerdeki değerlendirmede anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Anksiyete skorlarındaki değişiklik ise yine her iki grupta da anlamlıydı. Fawcett ve arkadaşları³⁴ sekiz randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizinde mirtazapinin anksiyöz depresyonda etkinliği araştırdı. Bu araştırmaların dördünde amitriptilin aktif kontrol olarak dahil edildi. İki ayrı analiz yapıldı: Başlangıçta yüksek anksiyete skoru olanlar (mirtazapin, n=161; plasebo, n=132) ve nonanksiyöz grup (mirtazapin, n=440; plasebo, n=351). Plasebo ile karşılaştırıldığında mirtazapin tedavisinin her iki grupta da ajitasyon ve

anksiyeteyi belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Silverstone ve arkadaşları³⁵ çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık çalışmada venlafaksin ve düzelme görüldü. Daha ilginç yanı venlafaksin tedavisinde HAM-D skorlarındaki azalma daha belirgindi. Bu çalışmada serotonerjik ve noradrenajik geri inhibisyonun anksiyöz depresyonda daha etkili olabileceği öne sürülmüştür. Anksiyöz depresyon kavramı ve tedavi çalışmalarını gözden geçirdiği bir çalışmada¹³, yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre çift etkili olarak adlandırılan ilaçların SSRI'lara göre anksiyöz depresyonda daha büyük klinik kullanımının olduğu ileri sürülmüştür.

Tollefson ve arkadaşları³⁶ 3183 MD hastasında fluoksetin, TSA, plaseboyu karşılaştırarak anksiyete üzerindeki etkinliğini araştırdılar. Hastalarda anksiyete skorlarının (HAM-A anksiyete/somatizasyon faktörü>7 olanlar) tedaviyi etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda tedavi kararı verirken ilaç toleransının göz önüne alınması gerektiğini belirttiler. Yine benzer şekilde Joffe ve arkadaşları²⁸ 174 depresyon hastasında yüksek ve düşük anksiyete skorlarına göre fluoksetin ve desipraminin etkinliğini araştırdılar. Yüksek anksiyete skorlarına sahip olanların tedaviye daha yavaş yanıt verdikleri gözlemlendi. Ancak bu çalışmada sadece tedavi yanıtına göre hastaların anksiyöz ve anksiyöz olmayan şeklinde ayrılması gerektiği belirtilmiştir.

Bu araştırmalardan görüldüğü üzere, araştırmalarda kullanılan ölçekler ve anksiyete skoru konusunda değişik yaklaşımlar mevcuttur. Silverstone ve Studnitz,¹³ bu tür araştırmalar için HAM-D puanının en az 18, HAM-A skorumun en az 9 olması gerektiğini, tedavi değerlendirilmesinde tedavi sonrası skorun HAM-A, HAM-D için 7 ve daha az olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu şekildeki standardizasyon gelecekte araştırmalar arasında daha iyi karşılaştırmalar yapılmasını sağlayabilecektir.

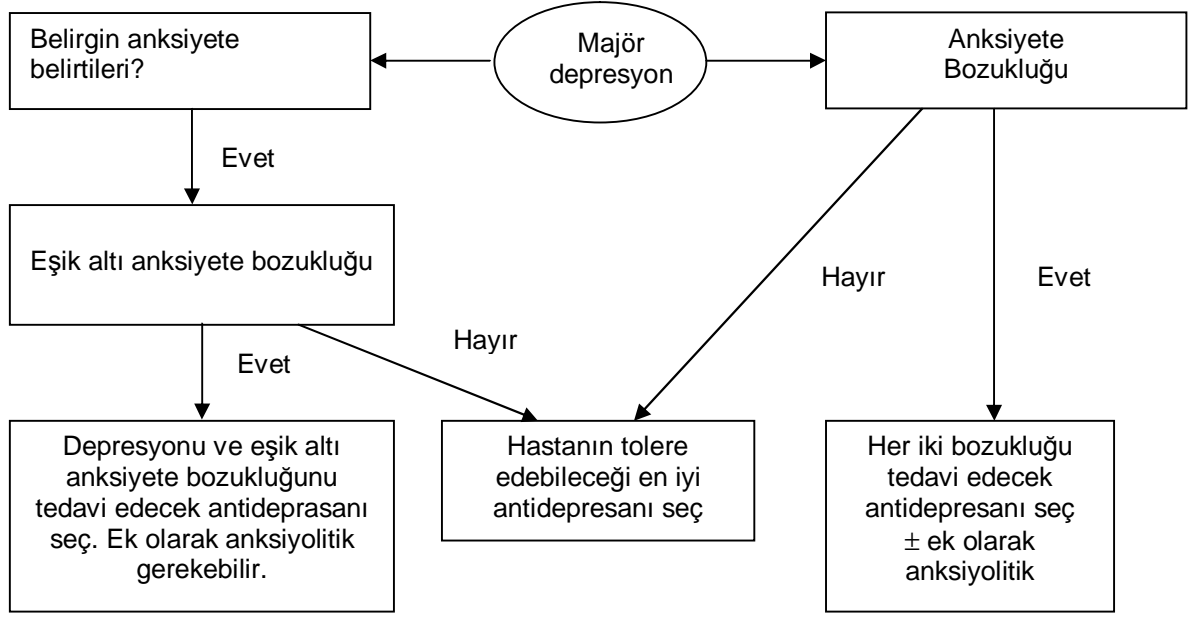
Anksiyöz depresyonda ilaçların güvenilirliği ve tolere edilebilirliği önemlidir. Özellikle psikişik anksiyeteyi artırdığı için erken özkıyım riski nedeniyle yüksek dozun güvenilirliği önemlidir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar anksiyöz depresyonda SSRI'ların tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Buna

fluoksetinin anksiyöz depresyonda etkinliğini araştırdılar. HAM-D skorlarında her iki ilaçla tedavi edilen hastalarda plaseboya göre belirgin rağmen bazı SSRI'ların ajitasyon, sinirlilik artışına neden oldukları bilinmektedir. Otuz dört bin hasta ile yapılan çalışmaların meta-analizinde fluvaksaminin diğer SSRI'larla karşılaştırıldığında sinirlilik, anksiyete ve ajitasyon artışı ile daha az ilişkili olduğu gözlenmiştir.¹³ Bu analizde diğerlerine göre bulantının daha fazla olduğu, fakat özkıyım oranının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan görüldüğü gibi, depresyon ve anksiyetede serotonerjik sistem etkilendiği için SSRI'ların yeri belirgindir. Etkinlik ve güvenlik göz önüne alındığında SSRI'lar anksiyete belirtileri belirgin olan depresyonda gelecekte önemli rol oynayacaktır.

SONUÇ

Henüz tutarlı araştırmalarla tanımlanmamış olmasına rağmen, anksiyöz depresyon kavramı klinikte kullanılmaktadır. Günümüzdeki kanıtlara dayanıldığında, anksiyöz depresyon kavramı depresyon ölçütlerini taşıyan ve eşik altı anksiyete belirtilerini gösteren hastalar için kullanılmalıdır (hastalar panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, post travmatik stres bozukluğu ölçütlerini karşılamamalıdır). Anksiyete belirtilerinin ön planda olduğu hastalarda tedavi yanıtı daha düşük ve geç, özkıyım oranı daha yüksek, ailesel yüklülük daha fazladır. Buna rağmen, bu kavramla ilgili birtakım problemlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. İki, henüz bu durumu mikst anksiyete depresyon ve komorbid anksiyete ve depresyon bozukluğundan ayıran yeterli kanıt yoktur. İkincisi, bu kavram eşik altı depresif belirtilerin eşlik ettiği anksiyete bozukluğu vakalarını aydınlatamamaktadır. Üçüncüsü, HAM-D ve HAM-A ölçeklerinde kesme değerleri keyfi olarak belirlenmektedir, bu değerlerin özgül olarak duyarlılık ve özgüllüğü bu hastalarda kontrol edilmemiştir. Bu kısıtlayıcı durumlara karşın, bu kavramın klinikte kullanılabileceğini ve gelecekteki çalışmalarını uyarabileceğini umuyoruz.

Tedavi açısından bakıldığında, bu yazıda yer alan çalışmalardan görülebileceği gibi, hepsi belli kısıtlılıklar içermektedir. Çalışmalar arasın-



Şekil 3. Anksiyöz depresyonda tedavi stratejisi (Lydiard ve Brawman-Mintzer¹)

da önemli farklar vardır. Tanı ölçütleri, metodoloji, ölçümler, kullanılan araçlar, sonuçların değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler, verilen antidepresan tipi ve dozu değişmektedir. Bazı çalışmalarda plasebo kullanılırken, bazılarında antidepresanlar kullanılmakta, çalışma süreleri değişmektedir. Bu hasta grubunda geniş bir antidepresan spektrumunun hem depresyonu, hem de anksiyeteyi tedavi ettiği saptanmıştır (Şekil 3). Anksiyöz depresyonlu hastalarda karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında, son

yıllardaki çalışmaların büyük kısmı SSRI ile yapılmış olup etkinlikleri ile ilgili olarak daha fazla veriye ulaşılmıştır. Bu görüşten daha farklı olarak Silverstone ve Studnitz¹³ çift etkili olan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin yalnız serotonin geri alım inhibitörlerinden daha fazla etkili olduğunu, buna rağmen, bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. Gelecekteki araştırmaların bu konunun aydınlatılmasında yararlı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Lydiard RB, Brawman-Mintzer O. Anxious depression. J Clin Psychiatry 1998; 59(suppl.18):10-17.
2. BoulengerJP, Lavallee YJ. Mixed anxiety and depression: diagnostic issues. J Clin Psychiatry 1993; 54(Suppl.1):3-8.
3. Küey L, Aydemir Ö. Majör depresyon, anksiyete bozukluğu ve eşanlı durumlarda ayrışan ve örtüşen özellikler-1. Turk Psikiyatri Derg 1996; 7:257-265.
4. Fava GA, Kellner R. Prodromal symptoms in affective disorders. Am J Psychiatry 1991; 148:823-830.
5. Cloninger CR. Comorbidity of anxiety and depression. J Clin Psychopharmacol 1990; 10:43S-46S.
6. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl.8):11-16.
7. Clayton PJ. The comorbidity factor establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. J Clin Psychiatry 1990; 51(suppl.11):35-39.
8. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl.8):35-40.
9. Liebowitz MR. Depression with anxiety and atypical depression. J Clin Psychiatry 1993; 54(Suppl.2):10-14.

10. Clayton PJ, Grove WM. Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1512-1517.
11. Kaya B, Ünal S. Karma anksiyete ve depresyon bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5:80-88.
12. Hiller W, Zauding M, Bose M. The overlap between depression and anxiety on different levels of psychopathology. *J Affect Disord* 1989; 16:223-23.
13. Silverstone PH, Studnitz E. Defining anxious depression: going beyond comorbidity. *Can J Psychiatry* 2003; 48:675-680.
14. Ninan PT, Rush AJ. Symptomatic and syndromal anxiety in chronic forms of major depression: effect of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:434-441.
15. Clark DA, Beck AT, Beck JS. Symptom differences in major depression, dysthymia, panic disorder, and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:205-209.
16. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991; 103:316-336.
17. Sevinçok L. Yaygın anksiyete bozukluğunda tanı ve eştanı sorunları. *Duygudurum Dizisi* 2001; 3:144-151.
18. Boulenger JP, Fournier M. Mixed anxiety and depression: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl.8):27-34.
19. Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W ve ark. The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1153-1162.
20. Fidaner H, Alkin T. Mikst anksiyete depresyon ve eştanılı durumlar. *Duygudurum Dizisi* 2001; 4:169-176.
21. Schatzberg AF, Samson JA, Rothschild AJ, Luciana MM, Bruno RF, Bond TC. Depression secondary to anxiety: findings from the McLean Hospital Research Facilities. *Psychiatr Clin North Am* 1990; 13:633-649.
22. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl.30):17-30.
23. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity was a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; (Suppl.393):6-11.
24. Zajecka JM. The effects of nefazodone on comorbid anxiety symptoms associated with depression: experience in family practice and psychiatric outpatients settings. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl.2):10-14.
25. Taneli B, Taneli Y, Taneli T. Depresyon ve anksiyete bozukluklarının birlikte bulunmaları ve psikofarmakolojik tedavi yaklaşımı. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5:115-129.
26. Gibbons RD, Clark CD, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure. *J Psychiat Res* 1993; 27:259-273.
27. Boratav C, Koç A. Anksiyetenin eşlik ettiği depresyon olgularının hepsinde depresif bozukluk olmayabilir: Karşılaştırmalı bir izlem çalışması. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2003; 6:18-26.
28. Joffe RT, Bagby RM. Anxious and nonanxious depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1257-1258.
29. Schatzberg AF. Fluoxetine in the treatment of comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 3:2-12.
30. Fava M, Rosenbaum JF. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord* 2000; 59:119-126.
31. Joliat MJ, Schmidt ME, Fava M. Long-term treatment outcomes of depression with associated anxiety: efficacy of continuation treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:373-378.
32. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog S, Tepner R, Kopp J. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: safety and efficacy in anxious and non-anxious subgroups. *Biol Psychiatry* 1998; 43:1S-133S.
33. Flicker C, Hakkarainen H. Citalopram in anxious depression: anxiolytic effects and lack of activation. *Biol Psychiatry* 1998; 43:1S-133S.
34. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of 8 randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998; 51:267-285.
35. Silverstone PH, Ravindran A. Efficacy and tolerability of once daily venlafaxine XR vs fluoxetine in depressed outpatients with concomitant anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:22-28.
36. Tollefson GD, Holman SL. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry Monograph* 1995; 13:13-22.