

# Anksiyete Belirtilerinin Eşlik Ettiği Majör Depresif Bozukluğun Tanı ve Sağaltımındaki Güçlükler

Dr. Cengiz AKKAYA<sup>1</sup>

## ÖZET

Majör depresif bozukluk (MDB) sık görülen ve topluma maliyeti yüksek olan yıkıcı bir bozukluktur. Veriler, depresyonda en sık görülen belirtinin anksiyete olduğunu ve neredeyse tüm depresif kişilerde farklı şiddetlerde bulunduğunu göstermektedir. Depresyon tanısı koymak için anksiyete belirtilerine ihtiyaç yoktur. Bir anksiyete bozukluğunun ölçütlerini karşılamayan anksiyete belirtileri, depresif bozukluğun bir parçası olarak kabul edilir. MDB'de anksiyete belirtilerinin varlığı şiddetli bir seyir, işlevsellik kaybı, özkiyim riskinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda MDB sağaltımındaki ana hedefin düzelme olduğu üzerinde durulmaktadır. Düzelme gösteren kişilerde gidiş, kalıntı belirtiler gösterenlere göre daha iyidir. Anksiyete belirtileri MDB'nin sık görülen bir bileşeni olduğuna göre antidepresan ile sağaltımın ana amacı olan düzelmeye ulaşabilmek için MDB'ye eşlik eden anksiyete belirtilerinin etkin bir şekilde giderilmesi gerekmektedir. Bu durumda anksiyete giderici etkisi olan bir antidepresanın etkinliğinin daha iyi olacağı düşünülebilir. Dolayısıyla antidepresan etkinlikleri birbirine benzer olan antidepresanların, anksiyete giderici etkilerinin farklı olup olmadığını bilmek önemlidir. Son yıllarda noradrenerjik sistemin anksiyete patofizyolojisinde serotonerjik sistem kadar önemli olduğu belirtilmektedir. MDB'ye eşlik eden anksiyete belirtilerinin sağaltımında serotonin ve noradrenalin gerilimini engelleyen ilaçlar, tek sistem üzerinden etki eden diğer antidepresanlara göre daha etkili olabilirler.

**Anahtar Sözcükler:** Majör depresif bozukluk, antidepresan, anksiyete

## SUMMARY: Difficulties In The Diagnosis and Treatment of Major Depressive Disorder with Comorbid Anxiety Symptoms

Major depressive disorder (MDD) is a common and costly disorder. MDD often occurs with comorbid symptoms of anxiety. While symptoms of anxiety are not part of the diagnosis criteria of MDD, it has been recognized for many years that anxiety may play a critical role in depressive illness. The presence of anxiety has been associated with greater severity of depression and functional impairment, as well as increased suicide risk. Moreover, anxiety symptoms have been associated with reduced antidepressant response, in addition to greater risk of relapse and chronicity. Recently, emphasis has been placed on remission as the goal in the treatment of MDD. Patients who achieve remission have more favorable long-term outcomes than those who have appreciable improvement, but still have residual symptoms. Given the burden of illness caused by MDD, and given that anxiety is a common component of MDD and that full symptom resolution should be the goal of antidepressant therapy, efficacy in treating the symptoms of anxiety associated with depression may be an important component of the overall treatment of depression. Treatment of anxious depression presents unique challenges, optimally involving pharmacological agents that are effective for both depression and anxiety. The likely role of abnormal serotonergic neurotransmission in anxiety is widely supported, while the role of norepinephrine is less clear. A large body of evidence supports the hypothesis that a perturbation in norepinephrine neurotransmission contributes to the symptoms of anxiety. It has been suggested that agents with dual reuptake inhibition of 5-HT and norepinephrine may be particularly effective in treating anxiety.

**Key Words:** Major depressive disorder, antidepressant, anxiety

<sup>1</sup>Uzm., Uludağ Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Bursa.  
Dr. Cengiz Akkaya, e-posta: cakkaya@uludag.edu.tr

## GİRİŞ

Yaşam boyu yaygınlığının % 17-19, bir yıllık yaygınlığının ise % 1-9 arasında olduğu bildirilen “Majör Depresif Bozukluk” (MDB) (Angst 1992); sık görülen, atakları uzun süren, süregelenleşme, depresme ve yineleme oranları yüksek, şiddetli fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan yıkıcı bir bozukluktur. Depresyonun neden olduğu yeti yitimi, sosyal ve mesleki alanlarda olabilir ve kişinin aile düzeni ile ekonomik durumuna olumsuz etkiler yapabilir. Depresyon, birey kadar çevresi ve bakımını üstlenenler üzerinde de olumsuz etkiler yaratır (Davis ve Glassman 1989). Özkıyım girişimi sonucu ölüm oranı % 15 olan ve özkıyım sonucu ölümlerin yaklaşık % 50’sinden sorumlu olan MDB’nin toplumsal maliyeti oldukça yüksektir (Angst 1992).

Bu alandaki çalışmalar, depresyonda en sık görülen belirtinin anksiyete olduğunu göstermektedir (Stein ve ark. 1995). Ömür boyu bir MDB öyküsü olan yetişkinlerin yaklaşık % 50-60’ında aynı zamanda bir ya da daha fazla anksiyete bozukluğu öyküsü de bulunmaktadır (Kessler ve ark. 1996). Birinci basamağa başvuran MDB’lilerin % 70’inden fazlasında aynı zamanda eşlik eden bir anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır (Olfson ve ark. 1997). Bir anksiyete bozukluğunun ölçütlerini karşılamayan anksiyete belirtileri ise depresif bozukluğun bir parçası olarak kabul edilir. MDB’si olanların en az % 65’inde orta şiddette ve % 20-25’inde şiddetli anksiyete belirtileri görülür (Zimmerman ve ark. 2000). MDB tanısı konmuş 200 kişide yapılan bir çalışmada, grubun % 72’sinde en azından orta şiddette endişe, % 62’sinde psikik anksiyete, % 42’sinde somatik anksiyete ve % 29’unda panik atağı hikayesi saptanmıştır (Fawcett ve Kravitz 1983).

MDB’de anksiyetenin varlığının duygudurumda hızlı ve ani değişimlere, özkıyım ve depresme oranlarında artışa, sağaltımda ve gidişte kötü sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (Keller ve ark. 1983, Fawcett ve ark. 1990, Joffe ve ark. 1993, Roy-Byrne 1996). Bununla birlikte alkol ve madde kötüye kullanım olasılığı yükselmekte (Roy-Byrne ve ark. 2000) ve sonuçta ruh sağlığı servislerinin kullanımı % 30-60 oranında artmaktadır (Judd 1994).

Şu anda var olan tanısal sınıflandırma sistemlerine göre depresyon ve anksiyete bozuklukları birbirlerinden farklı tanılar olarak sınıflandırıl-

maktadır ve depresyon tanısı koymak için anksiyete belirtilerine ihtiyaç yoktur. Ancak uzun süredir anksiyetenin depresyona eşlik eden bir durum olduğu bilinmektedir ve son yıllarda depresyon ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişki yoğun olarak araştırılmaktadır (Zung ve ark. 1990). Depresyon ile anksiyete belirtilerinin sendrom ve belirti düzeyinde birliktelik gösterdiği bir dizi bozukluktan söz edilebilir (Stahl 1993):

1. Anksiyete bozukluğu ve eşlik eden depresif belirtiler (Ad)

2. Depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtileri (Da)

3. Anksiyete bozukluğu ve eşlik eden depresyon (DA)

4. Depresyon belirtilerine eşlik eden anksiyete belirtileri (da)

Bu yazıda, sendrom düzeyindeki depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtileri üzerinde durulacaktır (Da). MDB’ye eşlik eden anksiyete belirtilerinin depresyonun seyri ve sağaltımı üzerine etkisinin, Da’nın tanı ve sağaltımındaki güçlüklerin ve serotonin ve noradrenalin sistemlerinin anksiyete patofizyolojisindeki rollerinden yola çıkarak “ikili etkili” antidepresanların Da sağaltımındaki yerinin incelendiği bu yazı ile aynı zamanda literatürdeki Da sağaltımı ile ilgili tüm antidepresan çalışmalarının derlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Pubmed’de Major Depressive Disorder, Antidepressant ve Anxiety ve Türk Medline’da Majör Depresif Bozukluk, Antidepresan ve Anksiyete anahtar sözcükleri girildi. 1968-2005 arası yıllara ait tüm yerli ve yabancı literatürün taranmasını takiben amaca uygun literatürlerin tam metinlerine ulaşılmıştır.

### MDB’de Antidepresan Sağaltımından Görülen Faydanın Tanımlanması

Tanınması ve sağaltımındaki güçlükler ile genel toplum sağlığını tehdit eden ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olan depresyonun sağaltımında önde gelen hedefler şöyle sıralanabilir:

- Depresif bozukluğun tüm belirtilerinin azaltılması ve giderilmesi (Düzelme).
- Mesleki ve sosyal işlevselliğin bozukluk öncesi durumuna döndürülmesi.
- Depresme ve yineleme oranlarının düşürülmesi.

Antidepresanların keşfiyle, ilk zamanlarda oluşan olumlu hava zamanla yerini sağaltımdan fayda görmeyen grubun neden fayda görmedikleri kaygısına bırakmıştır. Antidepresandan görülen faydanın tanımlanması için kullanılan iki önemli kavram yanıt ve düzelmedir. Depresyonda sağaltıma yanıt, klinik çalışmalar sonucunda % 70-80 oranında bulunurken, düzelme oranları % 40-50 arasındadır (Nemeroff 2000). Son zamanlarda yanıtın klinik kullanımında yeterli olmadığı ve sağaltıma yanıt verenlerin kalıntı belirtilerinin olabildiği vurgulanmaktadır (Ferrier 2001, Bakish 2001). Kişilerin kalıntı depresyon belirtileri gösterdiği kısmi düzelenin yüksek depresme oranı, ciddi işlev kaybı ve özkıyım riski ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Düzelme kavramı, MDB'si olan kişinin, iyi olduğunu ve kalıntı belirti göstermediğini vurguluyor olması nedeniyle klinik kullanımda daha uygun bir sağaltım göstergesi olabilir. Bu nedenle etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda son zamanlarda "düzelme" kavramı ön plana çıkarılmıştır (Ferrier 2001, Bakish 2001). İleri bir analiz, depresif bozukluğu olanların ancak % 20-25'inin seçilen ilaca bakılmaksızın ilk antidepresan ile düzelmeye ulaşabildiklerini göstermektedir. Bu durum araştırmacıları daha ileri düzelme oranlarını yakalamak ve depresme oranını azaltmak için yeni antidepresanlar geliştirme konusunda zorlamaktadır (Nemeroff 2000). Ancak antidepresan sağaltımı ile ilgili kısıtlılıkların ve düşük düzelme oranlarının nedeni hala tam olarak bilinmemektedir.

MDB'nin şiddetini belirlemede sık kullanılan bir ölçek olan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)'nden alınan puanın  $\leq 7$  olması düzelme olarak kabul edilmektedir. HAM-D, anksiyete belirtilerinin saptanması için bir çok madde içermektedir. MDB'nin şiddetine işaret eden belirtilerin analizi, anksiyete belirtilerinin önemini açığa çıkarmaktadır. HAM-D maddelerinin analizini yapan bir çalışma (Bech ve ark. 1981), depresyonun şiddetinin en doğru olarak beş madde tarafından ölçüldüğünü göstermiştir. Bu maddelerden biri "psikişik anksiyete" maddesidir. İki kapsamlı sağaltım çalışmasındaki HAM-D ölçümlerinin madde analizi sonucunda, altı HAM-D maddesinin depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Gibbons ve ark. 1993). Bu altı maddeden biri olan "depresif duygudurum" büyük oranda tanı ile ilişkilendirilirken, anksiyete maddeleri (psikişik anksiyete, somatik anksiyete ve ajitasyon) toplam HAM-D puanı ile ölçülen depresyonun şiddeti ile

ilişkilendirilmiştir. Yani tanı için gerekli görülmeyen anksiyete belirtileri, MDB'nin şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. MDB'nin şiddetinin ölçümü için kullanılan HAM-D'nin, belirli bir puanın altında olmasının düzelme olarak kabul gördüğü ve anksiyete belirtilerinin HAM-D puanının belirlenmesinde önemli olduğu göz önüne alındığında, bu durum akla antidepresanlar ile elde edilen yetersiz düzelme oranlarının nedeninin ihmal edilen anksiyete belirtileri olup olmayacağı sorusunu getirmektedir. Anksiyete belirtileri giderilmeden düzelenin sağlanması güçtür.

### **Serotonin ve Noradrenalin Üzerinden Etkili Antidepresanların MDB'de Anksiyete Belirtileri ve Düzelme Oranları Üzerine Etkisi**

Depresyon sağaltımında Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSGİ), Trisiklik antidepresanlar (TSA) kadar etkin olmadıklarının saptanması ve TSA'ların noradrenerjik sistem üzerindeki etkilerinin daha baskın olduğunun bilinmesi depresyonun sağaltımında farklı arayışlara neden olmuştur (Schatzberg 2000).

Ancak tüm klinik öncesi, klinik çalışmalar ve gözlemlere rağmen antidepresanlar ve etki düzeyleri ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Buz dağının görünmeyen kısmını açığa çıkarmak için girişilen çabalar bizi "monoamin hipotezi"nden çok daha ileri bir noktaya getirmiştir. TSA'lar baskın olarak noradrenerjik sistem üzerinden etki gösterirler. Ancak diğer yandan farklı düzeylerde serotonerjik özellikler de gösteren TSA'ların SSGİ'ye üstünlüğünün yalnızca baskın olan noradrenerjik etkilerine bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmında serotonin ve noradrenalin üzerinden seçici olarak etki gösteren ilaçların bu iki sistemin arasında etkileşim olmadan etki gösterdikleri bildirilirken, bir kısım çalışmada ise bu iki sistem arasında hangi seviyede olduğu bilinmese de bir etkileşim sonunda depresyon sağaltımında etkili oldukları bildirilmiştir (Delgado ve Moreno 2000, Racagni ve Brunello 1999, Frazer 2000).

Noradrenalinin anksiyete patofizyolojisindeki rolü, çoğul sistem üzerinden etkili ilaçların noradrenerjik sistemi etkileyerek anksiyete giderici etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu grup antidepresanların SSGİ'ye göre MDB'de daha iyi düzelme oranlarına sahip olmalarının asıl nedeninin bu etkiye bağlı olup olmadığı halen açık değildir.

### **Serotoninerjik ve noradrenerjik sistemler ve anksiyete patofizyolojisi üzerinde oynadıkları roller:**

Anksiyete patogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olsa da, bu alandaki çalışma sonuçları depresyon ve anksiyete bozukluklarında hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemlerde bozukluklar olduğunu göstermektedir. Serotonerjik işlevlerde azalma depresyon ve anksiyete bozukluklarına neden olurken, serotonin taşınmasında düzensizlikler anksiyete belirtilerinin oluşmasına neden olmaktadır (Ressler ve Nemeroff 2000). Ancak anksiyete patofizyolojisinde noradrenalinin rolü daha karışıktır. Bugünkü bilgilerimize göre depresyonda ve anksiyete bozukluklarında noradrenerjik sistemde bozukluklar olduğu ve bu sistemin depresyon ve anksiyete belirtilerine katkıda bulunan birçok farklı kimyasal taşıyıcı sistemle etkileşime girdiği açıktır (Leonard 2000, Sullivan ve ark. 1999, Ressler ve Nemeroff 2000). Verilerin çoğu depresyon ve anksiyete bozukluklarında noradrenerjik işlevlerde ve reseptör duyarlılığında artma olduğunu göstermektedir (Ressler ve Nemeroff 2000). Noradrenalin düzeyinin artması korku duyumsama, taşikardi, tremor, ağız kuruluğu, kan basıncında yükselme, gastrointestinal sistemde peristaltik hareketlerde artış, terleme ve pupillalarda genişleme gibi otonomik ve emosyonel anksiyete belirtilerine neden olur (Ninan 1999). Noradrenalinin beynin amigdala gibi anksiyete ile ilişkili alanlarının işlevlerini düzenlediği gösterilmiştir (Feldman ve Weidenfeld 1998). Lokus seruleustaki noradrenerjik nöron gövdelerinde Gamaamino butirik asit (GABA) reseptörlerinin de yüksek konsantrasyonda bulunduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak benzodiazepinlerin anksiyete üzerindeki yararlı etkilerine lokus seruleustaki GABA aracılı noradrenerjik inhibisyonun da katkısı olabileceği ileri sürülmüştür (Stahl 1996).

Klinik olarak anksiyete giderici ilaçların lokus seruleus ve noradrenerjik sistemlerde ve yayılım alanlarında değişiklikler yaptığı görülmüştür (Kronik imipramin kullanımının lokus seruleusta  $\alpha_2$ -adrenoreseptör yoğunluğunu azaltması gibi). Seçici noradrenerjik etkinlik gösteren desipramin ve maprotilinin, lokus seruleus noradrenerjik nöronlarında ateşleme hızını düşürdüğü ve buna bağlı olarak prefrontal korteks nöronlarının uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu veriler doğrultusunda noradrenerjik sistemin anksiyete

patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülebilir. Noradrenerjik ilaçların anksiyete üzerine olumlu etkileri bunu kanıtlamaktadır (Sullivan ve ark. 1999).

### **MDB ve Eşlik Eden Anksiyete Belirtilerinin Sağaltımı**

Anksiyeteli depresyonu olan hastalara psikiyatrik tanımlayıcı düzeneklerdeki karmaşa nedeniyle yeterince tanı konamamakta ve bunun sonucu olarak bu hastalar uygun bir sağaltım şansı bulamamaktadırlar (Kamerow 1988). Halbuki farklı şiddette anksiyete belirtilerinin varlığının sağaltıma yanıtı değiştirebileceği (Fawcett ve Kravitz 1983) ve depresyon ile anksiyete birlikteliğinin erken tanısının sağaltım sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceği belirtilmiştir (Liebowitz 1993).

Son yıllarda antidepresanların geliştirilmesi ile depresif bozuklukların sağaltımında önemli adımlar atılmıştır. Birçok çalışma depresyondaki anksiyetenin giderilmesinde antidepresanların etkili olduğunu vurgulamaktadır (Van Praag 1998). Ancak depresyona anksiyetenin eşlik ettiği durumlarda anksiyete belirtilerinin standart sağaltıma tatmin edici yanıt vermediği görülmektedir. Eşlik eden anksiyetenin önemli olduğu ve sağaltım tercihlerini değiştirdiği görülmüştür (Lydiard ve Brawman-Mintzer 1998). Bu nedenle depresyonun hızlı ve kesin bir şekilde sağaltımında dirençli anksiyetenin giderilmesi ve ölçümü büyük bir önem taşımaktadır (Fawcett 1997). Dolayısıyla antidepresan etkinlikleri birbirine benzer olan antidepresanların anksiyete giderici etkilerinin farklı düzeyde olup olmadığını bilmek önemlidir (Triverdi ve ark. 2001).

Depresyon ve anksiyete belirtileri gösteren hastalarda sağaltımdaki ana amaç depresyonun giderilmesidir. O halde sağaltım seçenekleri gözden geçirilirken hem depresyona hem de anksiyeteye etkili olduğu kanıtlanmış ilaçlar tercih edilmelidir. Anksiyete belirtilerinin giderilmesi MDB sağaltımında daha hızlı ve kesin bir yanıt alınmasını sağlayabilir. Bu alandaki çalışmalar şiddetli anksiyete ve ajitasyonun etkin şekilde sağaltımının, depresif belirtilerin sürmesine rağmen ani özkıyım riskini azalttığını göstermektedir (Fawcett 1997). Bu nedenlerle anksiyete ve ajitasyonu hızla azaltan antidepresanlar önemlidir. Bu amaçla kullanılan, serotonerjik ve/veya noradrenerjik ya da çoğul taşıyıcı sistemler üzerinden etki gösteren çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. TSA'lar, SSGİ ve Serotonin

ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (SNGİ) bu ilaçlardan bazılarıdır (Bakish 1999).

### **Depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtilerinin sağaltımında kullanılan ilaçlar**

#### **Trisiklik antidepresanlar**

Sedatif etkileri olan TSA'lar, histaminerjik reseptörler üzerindeki etkileri nedeniyle, uyku ve anksiyete belirtilerinde özellikle sağaltımın ilk haftalarında olumlu düzeltilmeler sağlarlar. TSA'ların sağaltımın ilk haftalarındaki üstünlük gibi görülen bu sedatif etkileri, psikomotor etkinliği kısıtladığı için kişinin sosyal işlevselliğini de bozabilir (Boyer ve Feighner 1998).

TSA'lar anksiyete bozukluklarının sağaltımında da kullanılmışlardır. Ancak yan etki profilleri nedeniyle ilk sırada tercih edilmezler. Depresyona anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği olgularda yüksek özkıyım riski nedeniyle, yüksek dozda güvenli değildirler (Mavissakalian ve Perel 2000).

Coplan ve arkadaşları (1993) ve Joyce ve Paykel (1989), TSA'ların depresyona anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği kişilerde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bazı çalışmalar TSA'ların, depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine benzodiazepinlerden üstün olduğunu gösterirken (Kahn ve ark. 1986), bazı çalışmalarda ise eşit etkinlikte oldukları belirtilmiştir (Haskell ve ark. 1978).

#### **Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri**

SSGİ, TSA'lara göre yan etkilerinin az olması nedeniyle daha güvenli ve ilaca uyum sorununun daha az yaşandığı ilaçlardır. SSGİ'nin sağaltımın ilk günlerinde huzursuzluk, anksiyete ve ajitasyonu geçici olarak arttırmaları, depresyonun ağırlaştığı duygusunu yaratabilir. Bu nedenle, anksiyeteli ya da ajite depresyonu olanlarda SSGİ ile sağaltım sırasında yakından izleme, ilgi, bilgilendirilme ve gereğinde sağaltım seçeneklerinin gözden geçirilmesi, özkıyım olasılığının engellenebilmesi açısından önem taşır (Rothschild ve Locke 1991, Wirshing ve ark. 1992).

SSGİ'nin, MDB'de anksiyete belirtilerinin giderilmesinde etkili oldukları bir dizi çalışma ile gösterilmiştir (Dunbar ve Fuell 1992, Sonawalla ve ark. 1999, Boerner ve Moeller 1999, Spalletta ve ark. 2002). Benzodiazepinlerle (Laws ve ark. 1990) ve TSA'larla (Montgomery 1989, Sheehan ve ark. 1992, Tollefson ve ark. 1994, Ravindran ve ark. 1997, Marchesi ve ark. 1998, Beasley ve

ark. 2000) karşılaştırıldıkları bazı çalışmalarda ise eşit etkinlik gösterdikleri belirtilmiştir. Bununla birlikte TSA'lardan daha üstün (Baca ve ark. 2003, Versiani ve ark. 1999) ya da daha hızlı (Dunbar ve ark. 1991) etkinlik gösterdiklerini bildiren çalışmalar da vardır. SSGİ'nin, MDB'de anksiyete belirtilerinin giderilmesinde benzer etkili (Aguglia ve ark. 1993, Fava ve ark. 2000) oldukları ancak anksiyete giderici etkisi en yüksek SSGİ olan paroksetinin etkisinin, fluoksetine göre daha erken başladığı gösterilmiştir (De Wilde ve ark. 1993).

#### **Benzodiazepinler**

Depresyonda gözlenen anksiyete belirtilerinin sağaltımında antidepresan ve benzodiazepinler sıklıkla birlikte kullanılmaktadır ve bu durumun sağaltıma uyumu artırdığı düşünülmektedir (Danacı ve ark. 2000). Ancak birlikte kullanımda; ilaç etkileşimleri, uzun süre kullanıldıklarında benzodiazepinlerin etkisinin azalması, kesilme belirtileri, inhibisyon kaybına bağlı paradoksal ajitasyon, kötüye kullanım ve bağımlılık sorunlarının varlığı uygulama alanının genişliğini sınırlandırmaktadır (Keller ve Hanks 1995). Ayrıca anksiyete giderici ilaçlar uyku ve anksiyete belirtileri üzerine hızlı ve olumlu şekilde etkili olmalarına rağmen, MDB'de görülen anksiyete belirtilerinin giderilmesi için tek başlarına antidepresanlar kadar etkili değildirler (Feighner 1999, Rickels ve ark. 2000). Depresyon ve anksiyete belirtilerini aynı anda giderebilen bir antidepresan, anksiyete giderici ilaçlara gereksinimi azaltabilir.

#### **Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri**

SNGİ'nin, MDB'de anksiyete belirtilerinin giderilmesinde etkili olduğu (Rudolph ve ark. 1998, Feighner ve ark. 1998, Khan ve ark. 1998, Dilbaz ve ark. 1999, Dunner ve ark. 2003, Akkaya ve ark. 2004), TSA'lara eşit (Lecrubier ve ark. 1997) ve SSGİ'nden üstün etki (Silverstone ve Ravindran 1999, Saiz-Ruiz ve ark. 2002, Davidson ve ark. 2002, De Nayer ve ark. 2002) gösterdikleri bildirilmiştir. Noradrenalin taşınmasında değişiklik yapan ilaçların anksiyete sağaltımında en az serotonin taşınmasında değişiklik yapan ilaçlar kadar etkili olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (Silverstone 2004). Serotonin ve noradrenalinin anksiyete bozukluklarının sağaltımı ve patogenezdaki rollerinin ortaya konmasından bu yana her iki kimyasal taşıyıcı sisteminin işlevini birlikte düzenleyen SNGİ türevi antidepresanların, anksiyete

sağaltımında tek sisteme seçici etkisi olan ilaçlara göre daha fazla etkin olduklarına inanılmaktadır (Silverstone 2004).

## SONUÇ

Son yıllarda MDB sağaltımında yanıtın çok düzelme üzerinde durulması, dikkatleri anksiyetenin bu düzelmedeki rolü üzerine çekmiştir. Düzeltme, MDB’de antidepresan ile sağaltımın ana hedefidir. HAM-D’nin anksiyete ile ilişkili maddeleri, toplam HAM-D puanının ve dolayısıyla depresyonun şiddetinin belirlenmesinde etkilidir. O halde, depresyona eşlik eden anksiyetenin etkin şekilde giderilmesi depresyon sağaltımındaki ana hedefe ulaşmak için önemlidir (Dunner ve ark. 2003).

Anksiyeteli depresyonun sağaltımı önemli sorunlar taşır. “Anksiyete belirtileri MDB’nin bir parçası mı”, “yoksa ayrı bir sağaltım planı gerektiren farklı bir durum mu”, “antidepresanların anksiyete giderici etkileri antidepresan etkilerinden bağımsız olabilir mi”, “noradrenerjik sistemin anksiyete giderici etkisi başka kimyasal taşıyıcı sistemleri ile olan doğrudan ya da dolaylı ilişkisinden bağımsız olarak ele alınabilir mi” gibi soruların yanıtlarının, gerek depresyona anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği durumlarda sağaltım planlarının geliştirilmesinde ve gerekse depresyon etiopatogenezinin

aydınlatılmasında önemi vardır.

Tüm bu yanıt arayan sorulara karşın, noradrenerjik etkinliği olan ilaçların da anksiyete giderici etkisi var gibi gözükmektedir. O halde “ikili etkili” ilaçların MDB’deki anksiyete belirtilerini hızlı ve güçlü şekilde gidermesi ve buna bağlı olarak MDB’de SSGİ’ye kıyasla daha iyi sağaltım sonuçları oluşturması, noradrenalin sistemindeki işlev bozukluğunu düzeltmelerine bağlı olabilir. Ancak üstünlüğün antidepresan etkiden mi yoksa anksiyete giderici etkiden mi kaynaklandığını söyleyebilmek güçtür. Tek başına noradrenerjik sistemin bu sonuçlardaki rolü ise araştırmaya değer bir konudur.

Sonuç olarak bugüne kadar yapılan araştırmalardan elde edilen veriler, noradrenalin sistemindeki işlev bozukluğunun majör depresyonun belirtilerinden biri olan anksiyetenin giderilmesinde de etkili olabileceği yönündedir. Bu yüzden “ikili etkili” ilaçlarla bu sistemin işlevini etkilemek, depresyonda anksiyete belirtilerinin azalmasını sağlayarak daha iyi bir sağaltım yanıtının oluşmasına yol açabilir. Bu iyi sonucun gerçekten noradrenalin işlevinin düzelmesine bağlı olup olmadığını ortaya koyabilmek için bir seçici noradrenalin gerilim inhibitörü olan reboksetin ile yapılacak kapsamlı klinik çalışmalar yol gösterici olabilir.

## KAYNAKLAR

Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB ve ark. (1993) Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 8: 197-202.

Akkaya C, Eker S, Yazıcıoğlu B ve ark. (2004) Majör depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinin Venlafaksin XR’in tedavi sonuçlarına etkisi. *Yeni Symposium*, 42: 189-196.

Angst J (1992) Epidemiology of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 106: 71-74.

Baca E, Gonzalez de Chavez M, Garcia-Toro M ve ark. (2003) Sertraline is more effective than imipramine in the treatment of non-melancholic depression: results from a multicentre, randomized study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 493-500.

Bakish D (1999) The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 6): 20-24.

Bakish D (2001) New standart of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry*, 62(suppl 26): 5-9.

Beasley CM Jr, Nilsson ME, Koke SC ve ark. (2000) Efficacy, adverse events and treatment discontinuations in fluoxetine clinical studies of major depression: a meta-analysis of the 20-mg/day dose. *J Clin Psychiatry*, 61: 722-728.

Bech P, Allerup P, Gram LF ve ark. (1981) The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand*, 63:290-299.

Boerner RJ, Moller HJ (1999) The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*, 32: 119-126.

Boyer W, Feighner JP (1998) The utility of SSRIs in anxious depression. SSRIs In Depression and Anxiety, 1. baskı, Montgomery SA, Den Boer JA (Ed), Chichester. John Wiley&Sons Ltd, s. 101-114.

Coplan J, Tiffon L, Gorman JM (1993) Therapeutic strategies for the patient with treatment-resistant anxiety. *J Clin Psychiatry*, 54 (Suppl): 69-74.

Danacı AE, Şen FS, Aydemir Ö ve ark. (2000) Depresif bozukluk tanılı hastalarda benzodiazepin kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 10:16-20.

Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V ve ark. (2002) Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety*, 16:4-13.

Davis JM, Glassman AH (1989) Antidepressant drugs. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 5. baskı, cild 2, Kaplan HI, Sadock BJ (Ed), Baltimore. Williams and Wilkins, s. 1627-1655.

Delgado PL, Moreno FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 1): 5-12.

De Nayer A, Geerts S, Ruelens L ve ark. (2002) Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5:115-120.

- De Wilde J, Spiers R, Mertens C ve ark. (1993) A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 87: 141-145.
- Dilbaz N, Özen AR, Ay M ve ark. (1999) Venlafaksin'in major depresyonda etkinlik ve emniyeti; ümitsizlik, intihar düşüncesi ve anksiyete üzerine etkisi: Bir açık çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9:197-202.
- Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF ve ark. (1991) A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry*, 159: 394-398.
- Dunbar GC, Fuell DL (1992) The anti-anxiety and anti-agitation effects of paroxetine in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 6(Suppl 4): 81-90.
- Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C ve ark. (2003) Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety*, 18: 53-61.
- Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL ve ark. (2000) Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression; tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord*, 59:119-126.
- Fawcett J, Kravitz HM (1983) Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*, 44: 8-11.
- Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L ve ark. (1990) Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry*, 147:1189-1194.
- Fawcett J (1997) The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 8): 35-40.
- Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK (1998) Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord*, 47: 55-62.
- Feighner JP (1999) Overview of antidepressant currently used to treat anxiety disorders. *J Clin Psychiatr*, 60 (suppl 22): 18-22.
- Feldman S, Weidenfeld J (1998) The excitatory effects of the amygdala on hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses are mediated by hypothalamic norepinephrine, serotonin, and CRF-41. *Brain Res Bull*, 45: 389-393.
- Ferrier IN (2001) Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*, 62 (suppl 26): 10-15.
- Frazer A (2000) Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 10): 25-30.
- Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ (1993) Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiat Res*, 27:259-273.
- Haskell DS, Gambill JD, Gardos G ve ark. (1978) Doxepin or diazepam for anxious and anxious-depressed outpatients? *J Clin Psychiatry*, 39: 135-139.
- Joffe RT, Bagby M, Levitt A (1993) Anxious and nonanxious depression. *Am J Psychiatry*, 150:1257-1258.
- Joyce PR, Paykel ES (1989) Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 89-99.
- Judd L (1994) Comorbidity and health costs. *International Med News*, 92: 4-5.
- Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS ve ark. (1986) Imipramine and chlorthalidopoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 43:79-85.
- Kamerow DB (1988) Anxiety and depression in the medical setting: an overview. *Med Clin North Am*, 72: 745-751.
- Keller MB, Lavori PW, Lewis CE ve ark. (1983) Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA*, 250:3299-3304.
- Keller MB, Hanks DL (1995) Anxiety relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatr*, 56(suppl 6): 22-29.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA ve ark. (1996) Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population; results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry*, Suppl. 30: 17-30.
- Khan A, Upton GV, Rudolph RL ve ark. (1998) The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine Investigator Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 18: 19-25.
- Laws D, Ashford JJ, Anstee JA (1990) A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand*, 81: 185-189.
- Lecrubier Y, Bourin M, Moon CA ve ark. (1997) Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand*, 95:485-493.
- Leonard BE (2000) Noradrenaline and Depression. *Rev Contemp Pharmacotherapy*, 11: 257-266.
- Liebowitz MR (1993) Depression with anxiety and atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 54 suppl: 10-14.
- Lydiard RB, Brawman-Mintzer O (1998) Anxious depression. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl 18): 10-17.
- Marchesi C, Ceccherinelli A, Rossi A ve ark. (1998) Is anxious-agitated major depression responsive to fluoxetine? A double-blind comparison with amitriptyline. *Pharmacopsychiatry*, 31:216-221.
- Mavissakalian MR, Perel JM (2000) The side effects burden of extended imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 20: 547-555.
- Montgomery SA (1989) The efficacy of fluoxetine as an antidepressant in the short and long term. *Int Clin Psychopharmacol*, 4: 113-119.
- Nemeroff CB (2000) Norepinephrine: neurotransmitter for the millennium. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 10): 3-4.
- Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60 (suppl 22): 12-17.
- Olfson M, Fireman B, Weissman MM ve ark. (1997) Mental disorder and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry*, 154: 1734-1740.
- Racagni G, Brunello N (1999) Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychopharmacol*, 14 (suppl 1): 3-7.
- Ravindran AV, Judge R, Hunter BN ve ark. (1997) A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine Study Group. *J Clin Psychiatry*, 58: 112-118.
- Ressler KJ, Nemeroff CB (2000) Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 12 (suppl 1): 2-19.
- Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F ve ark. (2000) Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry*, 157: 1973-1979.
- Rothschild AJ, Locke CA (1991) Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia. *J Clin Psychiatry*, 52:491-493.
- Roy-Byrne PP (1996) Generalized anxiety and mixed anxiety-depression: association with disability and health care utilization. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl 7): 86-91.
- Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU ve ark. (2000) Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*, 176: 229-235.

Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R (1998) A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol*, 18: 136-144.

Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M ve ark. (2002) Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 1129-1134.

Schatzberg AF (2000) Clinical efficacy of reboxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 10): 31-38.

Sheehan D, Dunbar GC, Fuell DL (1992) The effect of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression. *Psychopharmacol Bull*, 28: 139-143.

Silverstone PH, Ravindran A (1999) Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatient with depression and anxiety: Venlafaxine XR 360 study group. *J Clin Psychiatry*, 60: 22-28.

Silverstone PH (2004) Qualitative Review of SNRIs in Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 65(suppl 17):19-28.

Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR ve ark. (1999) Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 580-583.

Spalletta G, Pasini A, Caltagirone C (2002) Fluoxetine alone in the treatment of first episode anxious-depression: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, 22: 263-266.

Stahl SM (1993) Mixed anxiety and depression; clinical implications. *J Clin Psychiatry*, 54(suppl): 33-38.

Stahl SM (1996) *Essential Psychopharmacology*. Cambridge, Cambridge University Press, s:167-215.

Stein MB, Kirk P, Prabhu V ve ark. (1995) Mixed anxiety-depression in a primary care clinic. *J Affect Disord*, 34: 79-84.

Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM ve ark. (1999) The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry*, 46: 1205-1218.

Tollefson GD, Holman SL, Saylor ME ve ark. (1994) Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry*, 55: 50-59.

Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ ve ark. (2001) Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry*, 62:776-781.

Van Praag HM (1998) Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression. *Acta Psychiatr Scand*, 393 (Suppl): 81-88.

Versiani M, Ontiveros A, Mazzotti G ve ark. (1999) Fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety. (anxious depression): a double-blind comparison. *Int Clin Psychopharmacol*, 14:321-327.

Wirshing WC, Van Putten T, Rosenberg J ve ark. (1992) Fluoxetine, akathisia and suicidality: is there a casual connection? *Arch Gen Psychiatry*, 49: 580-581.

Zimmerman M, McDermut W, Mattia JI (2000) Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 157: 1337-1340.

Zung WW, Magruder-Habib K, Velez R ve ark. (1990) The comorbidity of anxiety and depression in general medical patients: a longitudinal study. *J Clin Psychiatry*, 51(Suppl): 77-80.