
Depresyon ve Anksiyete

Uz. Dr. Şeref GÜLSEREN*

Ruhsal hastalıkların doğru şekilde tanınması hastaların tedavi ve izlemi açısından oldukça önemlidir. Anksiyete bozuklukları ve depresyonun birlikte görülmesi bu duruma örnek oluşturur: Depresyon sırasında anksiyete belirtilerinin olması altta yatan depresyonun tanınmasını güçleştirerek etkili tedavinin uygulanmasına engel olabilir (Clayton 1991).

Depresyon ve anksiyete toplumda ve birinci basamak uygulamalarında en sık olarak karşılaşılan ruhsal sorunlardır. Yakın zamana kadar bu hastalıklar "depresyon" ve anksiyete bozuklukları ise "nevroz" adı altında anılmıştır. Standart tanısal sınıflandırma sistemleri geliştikçe farklı birçok anksiyete ve depresif bozukluk türleri tanımlanmış ve aralarında ayırım yapılabilmesi mümkün olmuştur. Bu değişiklikler psikiyatri alanında yapılan biyolojik, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla gerçekleşmiştir (Kasper ve Pezawas 1999).

Birinci basamağa başvuran anksiyete ve depresif bozukluklu hastalarda somatik belirtiler genellikle tanı konmasını güçleştirmektedir. Hastanın başvurusuna neden olan somatik yakınmaların anksiyete ya da depresyonla bağlantısı kurulmadığında gereksiz birçok tanısal işleme ve tedavide başarısızlığa zemin hazırlanmış olur (Baughman 1994).

Depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki uzun süredir

tartışılmaktadır. Belirtilerin örtüşmesi nedeni ile tanı, araştırma ve tedavi konusunda güçlüklerle karşılaşmıştır. Anksiyete ve depresyonun birlikte görüldüğü durumlarda başarılı tedavi için en önemli unsur eşitli durumların erkenden saptanmasıdır (Gorman 1996).

Anksiyete ve depresyon ilişkisi üzerine kuramsal açıklamalar

Anksiyete ve depresyon konusunda yapılan betimleyici, uzunlamasına, genetik, biyolojik ve tedaviye yanıt çalışmalarından elde edilen bulgularla ikisi arasındaki ilişki konusunda çeşitli açıklayıcı modeller ileri sürülmüştür. (1) Klasik görüşe göre anksiyete ve depresyon bir spektrum içinde yer alan, birbirinden az ya da çok farklı ve bazen birlikte olan sendromlardır, (2) depresyon ve anksiyete belirtileri, temelde ortak bir nedene bağlı olan farklı dışavurumlardır, (3) birisi diğerinin ortaya çıkışını kolaylaştırabilir, (4) anksiyete ve depresyonu ölçen araçlar aslında ortak birçok belirti içerdiklerinden ortaya çıkan sonuç artefakt etkisidir (Frances ve ark. 1992, Rouillon 1999, Seligman ve Ollendick 1998).

Anksiyete ve depresyon tanısı alan hastalar, bu hastalıklara ait belirtileri gösterebilir, belirtiler sendrom düzeyinde görülebilir ya da anksiyete ya da depresif bozukluk tanısı alabilir (Boulenger ve Lavalleye 1993). Angst (1997), eşik üstü düzeydeki anksiyete (A) ve depresyonla (D) eşik altı sendromlar (a,d) arasında birtakım kombinasyonların bulunabileceği (Ad, aD, ad gibi), bu ayırımın hastalık süresi,

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İZMİR

görülme sıklığı, yol açtığı bozulma ve belirti sayısı gibi değişkenlerle yapılabileceğini ileri sürmüştür.

Anksiyete ve depresif sendromların ortak psikopatolojik bir sürecin farklı dışavurumları olup olmadığı halen bilinmemektedir. Güncel sınıflandırmada ayrılmaya çalışılan bu sendromların "genel nevrotik sendrom" başlığı altında birleştirilmesi önerilmiştir. Bu yaklaşımda anksiyete, depresyon ve miks anksiyete-depresyon (MAD), farklı kesitlerde özgül kişilik özellikleri açısından birbiri ile ilişkili görülür ve çeşitli türdeki yaşam olaylarına karşı "değişik düzeylerde aşırı tepki verme" olarak kabul edilir (Boulenger ve Lavalleye 1993).

Anksiyete ve depresyonda tedaviye nonspesifik yanıt elde edilmesi, nozolojik açıdan bazı soruların ortaya atılmasına yol açmıştır: (1) Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ile major depresif bozukluk (MDB) aynı hastalığın farklı dışavurumları mıdır, (2) farklı tanı kategorileri midir, (3) benzer alt tipleri olan heterojen sendromlar mıdır?

YAB ile MDB arasında belirgin bir örtüşme vardır. Hastalar her ikisinde de aşırı endişelenme, motor gerginlik (ya da ajitasyon), insomni, çabuk yorulma ve konsantrasyon azalmasından yakınabilirler. YAB'nin başka bir hastalıkla (genellikle anksiyete, depresyon ya da kişilik bozuklukları) yaşam boyu birlikte görülme sıklığı %45 ile %91'dir. Diğer yandan diğer anksiyete ve depresif bozukluklarından daha erken yaşta başlar. Bu bulgulara göre YAB'nin tanınabilirliği diğer anksiyete ve depresif bozukluk türlerine göre düşük olduğundan ayrı bir tanı kategorisi olmaktan çok depresyon ya da panik bozukluğun prodromal biçimi olarak ileri sürülmüştür (Brawman-Mintzer ve Lydiard 1996). YAB ile MDB'nin ortak genetik yatkınlık gösterdikleri ve sırası ile "tehlike" ve "kayıp" temalı yaşam olayları ile bu hastalıkların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir.

Diğer yandan iki hastalığın birbirinden farklı olduğunu ileri süren "farklılık kuramı"nın destekleyen bulgular da bildirilmiştir. Tanınabilirliğinin düşük olmasına karşın DSM-IV'e de yansıtıldığı gibi YAB tanınabilirliği olan bir hastalıktır, iki hastalığın başlangıç yaşı, klinik gidişi, belirti dağılımı açısından farklılıklar vardır. İki hastalık Hamilton Anksiyete ve Depresyon ölçekleri ile önemli ölçüde ayrılmaktadır. Her ne kadar YAB belirli bir oranda eş tanı bulundursa da %38 oranında tek başına görülebilmektedir (Casacalenda ve Boulenger 1998).

Bir başka olasılık "heterojenite kuramı"dır. MDB ve YAB heterojen tanınabilir kategorilerdir. Bu hastalıkların nörobiyolojik yönden "saf" ve "saf olmayan" heterojen alt tipleri vardır (Casacalenda ve Boulenger 1998). Bir diğer görüş "üç parçalı (tripartite)" modeldir. Bu modele göre "genel distres" açısından iki bozukluk örtüşmekte, ancak faktör analizi çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre her bir sendroma özgül faktörlerin varlığı ile de ayrılmaktadır. Bu 3 parça genel distres, fizyolojik uyarılma (anksiyeteye özgü) ve anhedonidir (depresyona özgü) (Clark ve Watson 1991, Laurent ve Ettelson 2002). Casacalenda ve Boulenger'e (1998) göre üç parçalı kuram, heterojenite kuramının yeniden uyarlanmış halidir. Coryell (1990) ise aile, ikiz, epidemiyolojik ve izlemde tanının sürekliliği gibi konularda yapılan çalışmalara göre anksiyete ve depresyonun temel olarak birbirinden farklı durumlar olduğunu belirtmiş ve depresyon sırasında ortaya çıkan anksiyete bozukluğunun "ikincil" olarak adlandırılmasını önermiştir.

Anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki konusunda son olasılık, önceki kuramlardan farklıdır. Ölçüm için kullanılan ölçeklerde örtüşen belirtilerin olması nedeni ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki konusunda varılan sonuçların bir artefakt olduğu kabul edilir.

Depresyon ve anksiyeteyi dikotomi içinde gören klasik yaklaşımın son dönemde değiştiği görülmektedir. Bu değişime yol açan bazı gelişmeler olmuştur. Bunlardan ilki, YAB ile depresyonun oldukça sık biçimde birlikte görülmesi, ikincisi eşik altı anksiyete ve depresyon sendromlarının tanımlanması ve son olarak da miks anksiyete-depresyon tedavisinde yararlı olduğu anlaşılan 5-HT_{1A} parsiyel agonistlerinin bulunmasıdır (Stahl 1997). Son dönemde depresyonun anksiyete ile ilişkili yeni bir alt tipi olduğu ileri sürülmüştür ve bu "anksiyete/agresyonun eşlik ettiği depresyon" olarak adlandırılmıştır. Bu depresyon türünde postsinaptik 5-HT_{1A} agonistleri ile birlikte CRH ya/ya da kortizol antagonistlerinin biyolojik yönden özgül tedavi seçenekleri olduğu belirtilmiştir (Van Praag 2001).

Çeşitli sınıflandırma sistemleri ve tanınabilir ölçütler, tanıların geçerliliğini artırmakla birlikte bu sorun bütünüyle ortadan kaldırılabilmemiş değildir. Epidemiyolojik yaklaşım, bu sorunun çözümüne farklı bir bakış açısı getirebilmektedir. Benzer desen ve sınıflandırma sistemi ile ve yapılandırılmış görüşmeler kullanılarak yapılan çeşitli alan çalışmalarından elde edilen bulgular anksiyete ve depresyonun aynı

kişide sık olarak birlikte bulunduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen bulgularla anksiyete ve depresyon arasındaki eşhastalanmayı incelerken genetik ve psikososyal etmenlerin üzerinde durulması gerektiği (Lepine 1994), risk belirlemek amacı ile de aile genogramlarının yararlı olabileceği bildirilmiştir (Rogers 1994).

Anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki üzerine ortaya atılan kuramlarda çeşitli çıkarımlara varılmakla birlikte, ilişkinin doğası hakkındaki soruya yeterli bir yanıt bulunamamıştır. DSM-IV'de yeni bir kategori olarak ortaya atılmış olan MAD üzerinde yapılacak çalışmalarla belki de anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki konusunda açıklayıcı bilgilere ulaşılabilecektir (Casacalenda ve Boulenger 1998).

Depresyon ve anksiyete bozukluklarında birincil/ikincil ya da eştanı tartışması

Birincil depresyon, (1) bu kez hastalanıncaya kadar ruhsal yönden sağlıklı olan, (2) geriye dönük olarak depresyon geçirmiş olduğu anlaşılan ya da (3) yine geriye dönük olarak bir depresif bozukluk tanısı alacak düzeye varmamış ruhsal belirtiler saptanan hastalarda düşünülecek bir durumdur. Depresyon, önceden var olan depresyon dışında bir ruhsal ya da bedensel hastalığın ardından ortaya çıktığında "ikincil" olarak adlandırılır. Özetle, ikincil depresyon hastalık ya da sendromların zaman içinde sıralı olarak ortaya çıkışını ifade eder. Ancak, her zaman hastalıkların ortaya çıkış zamanını ve sırasını doğru bir şekilde belirlemek mümkün olmayabilir. Birincil anksiyete bozukluğu olan hastaların %33-75'inde ikincil depresyon, birincil olarak panik bozukluğu olan hastaların ise %45'inde major depresyon olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, iki hastalığın birarada bulunmasının şansa bağlı olma olasılığından oldukça fazladır (Winokur 1990).

Birincil/ikincil ayırımında hangisinin daha önceden başladığının belirlenmesi güç olmakla birlikte, genellikle anksiyete daha önce başlar ve kronik anksiyete depresyona yol açabilir (Schatzberg ve ark. 1990).

İki psikiyatrik hastalığın otonom biçimde ortaya çıktığı durumda birincil/ikincil ayırımına bir alternatif olarak "eş hastalanma" kavramı önerilmiştir. Örneğin, major depresyonu olan bir hastada panik bozukluğun olması durumunda eş hastalanmadan söz edilir. Hastalığın gidişi ve tedavisi açısından eş hastalanma yerine birincil/ikincil ayırımının daha uygun ve yararlı olacağı ileri sürülmüştür (Winokur 1990).

Epidemiyoloji

Anksiyete bozukluğu ve depresyonu olan hastalarda eştanı görülme sıklığı konusunda yapılan bir çalışmada, duygudurum kliniklerinde anksiyete, anksiyete kliniklerinde duygudurum bozukluğu görülme oranının yakın olduğu ve oranların %11-78 arasında değiştiği bildirilmiştir (Tucker ve ark. 1994). Major depresif bozuklukta eş hastalanma en sık olarak anksiyete bozuklukları ile olmaktadır ve yaşam boyu görülme oranı %50-60'tır (Kaufman ve Charney 2000). Anksiyete ve depresyonun yaşam boyu görülme sıklıkları sırası ile %15 ve %8 olarak bildirilmektedir. Her iki bozuklukta da yüksek oranda yineleme riski ve kronikleşme eğilimi söz konusudur. Depresif bozukluğu olan hastalarda anksiyetenin bulunması özkıyımı öngörücü olarak önem taşır, ayrıca tedavi seçiminde de önemlidir (Keller ve Hanks 1995).

Anksiyete ve depresyon çeşitli biçimlerde birlikte görülebilmektedir. En sık birlikte görülen biçimi distimi ile yaygın anksiyete bozukluğunun bir arada olmasıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda önce anksiyete bozukluğunun başladığı, daha sonra depresyonun geliştiği bildirilmiştir (Guelfi 1993). Diğer yandan hatırlama güçlükleri nedeni ile hastalardan elde edilen bilgiye göre hangi hastalığın önce başladığına ilişkin bilgilerin güvenilir olmayabileceği bildirilmiştir (Moras ve Barlow 1992). Ayrıca panik bozukluk ile depresyonun sıra ile yer değiştirdiği yeni bir bozukluktan söz edilmiştir. Ohayon ve arkadaşları (2000), böyle bir grubun toplumda %14 oranında bulunduğunu bildirmişlerdir.

Depresyon ve anksiyetenin bir başka önemli özelliği, tedavi görme oranlarının oldukça düşük olmasıdır. Toplumda anksiyete bozukluklarının görülme oranı %9.3, depresyon görülme oranı ise %6.9'dur. İki bozukluğun birarada görülme oranı ise %3'tür. Her iki gruptaki hastaların yalnızca 1/3'ü ruhsal yönden tedavi görürken, 2/3'üne tanı konmamış durumdadır. Sonradan yapılan değerlendirmede aslında anksiyete bozukluğu tanısı alan hastaların %12'sinin ilk değerlendirmecilerden farklı bir biçimde yakın bir dönemde depresyon tanısı almış oldukları bildirilmiştir. Depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanısı konanlar son bir yıl içinde psikiyatri dışı bir klinisyen tarafından ortalama olarak 12 kez değerlendirilmektedir. Bu nedenle bu hastaların sağlık harcamaları yüksek düzeydedir ve ruhsal hastalıklarına yönelik tedavi görmemektedirler. Bu hastaların yalnız %13'ü antidep-

resanla, %9'u da anksiyolitik ile tedavi edilmektedir (Ohayon ve ark. 2000).

Depresyon, sosyoekonomik durumu düşük olanlarda daha sık olarak görülmektedir. Daha önce sosyoekonomik durumu iyi iken giderek kötüleşenlerde depresyon daha fazla oranda gelişmektedir. Anksiyete için bulgular bu kadar belirgin değildir (Murphy ve ark. 1991).

Etyopatogenez

Nörobijoloji

Reseptörler ve nörotransmitterler

Depresyon ve anksiyete bozukluklarında norepinefrin (NE) ve serotonin (5-HT) ile ilgili düzensizlikler olduğu bilinmektedir. Bulgular serotonin aktivasyonunun yeterli düzeyde olmaması, norepinefrin için ise aşırı aktivasyon olduğunu göstermektedir. Bu tür düzensizlikler depresyon ve anksiyete belirtilerinin oluşmasına yol açarlar. Beynin çeşitli bölgelerinde NE ve 5-HT'nin düzenlenmesi anlaşıldıkça bu iki hastalıkla ilgili özgül belirtiler konusunda daha fazla bilgi sağlanacaktır (Ressler ve Nemeroff 2000).

Nikotinik asetilkolin reseptörleri, anksiyete ve depresyonla ilgili yolların işlevine katılırlar. Nikotin belirli durumlarda anksiyolitik ve antidepresan etki gösterirken, kronik kullanımında anksiyete, bırakılması durumunda da depresif belirtiler oluşturur (Picciotto ve ark. 2002).

Serotonin (5-HT)

Serotonerjik nöronların beyinde başlıca buldukları bölge raphe nükleusu olarak adlandırılır. Bu bölgeden kortekse giden yollar duygudurumun, limbik bölgeye giden yollar anksiyetenin, bazal gangliyonlara giden yollar ise obsesyonların düzenlenmesinde rol oynarlar. Depresyon ve anksiyetenin patogenezinde serotonerjik işlevsellikte çeşitli sorunlar olduğu saptanmıştır. Serotonin yetersizliği sonucu olarak depresyon, anksiyete, panik, fobiler, obsesyonlar, kompulsyonların ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Anksiyete ve depresyon için ön plana çıkan serotonerjik reseptörler ise 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} ve 5-HT₂'dir (Baldwin ve Rudge 1995, Lesch 1991, Stahl 2000). Serotoninin bağlanma bölgesi ile ilgili işlevsel polimorfizm ve bu polimorfizm ile bazı ruhsal hastalıklar arasında bağlantı olduğu belirtilmiştir. Serotoninin anksiyete ve depresyon için önemli bir nörotransmitter olması bu polimorfizmin önemli

olduğunu düşündürmektedir (Weizman ve Weizman 2000). Anksiyete ve agresyonun tetiklediği ve aslında "5-HT ile ilişkili depresyon" olarak adlandırılan bir depresyon alt tipinden sözedilmiştir. Depresyonun bu alt tipinde serotonerjik sistemle ilgili bir bozukluk, bir yatkınlık fenomeni olarak görülmekte ve bu durum remisyon döneminde de sürmektedir (van Praag 1998, Braconnier ve Jeanneau 1997).

Norepinefrin (NE)

NE nöronlar beyinde temel olarak lokus seruleus (LC) bölgesinde yer almaktadır. Bu bölgenin işlevlerinin bozulması sonucu bilişsel bozukluklara ek olarak depresyon, anksiyete gibi duygulanım belirtileri ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan LC'de bulunan NE nöronları ile raphe nükleusu ve kortekste yer alan 5-HT nöronları arasındaki etkileşimler sonucu NE, 5-HT salınımının üzerinde hem arttırıcı hem de azaltıcı bir rol oynar. NE, raphe nükleusundaki 5-HT nöronları üzerinde salınımı arttırıcı, korteksteki 5-HT nöronları için inhibe edici role sahiptir. Bu özellikler depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkinin anlaşılması ve ilaç tedavilerinin düzenlenmesinde önem kazanmaktadır (Stahl 2000).

Kortikosteroid reseptörleri ve Kortikotropin Salınım Faktörü (Corticotropin Releasing Factor-CRF)

Anksiyete ve depresyon gibi stresle ilişkili hastalıklar arasındaki bağlantının araştırılmasında CRF ve ilişkili diğer bileşenlerin üzerinde özellikle durulmaktadır. Bu sınıfta iki yeni nöropeptid bulunmuştur: Urokortin II ve urokortin III. Bu iki nöropeptid CRF reseptörlerinin seçici agonistleridir ve anksiyetenin azaltılmasında etkilidirler. Sonuç olarak CRF, urokortinler ve reseptörler, stres yanıtının gerek akut gerekse iyileşme evrelerinde işlev görürler (Reul ve Holsboer 2002).

Hayvan deneylerinde glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörler, stresle ilişkili olduğu düşünülen anksiyete ve depresyon için bir model oluşturmada önemli bilgiler sağlamıştır (Gass ve ark. 2001). Kortikosteroid reseptör işlevleri depresif ve depresyona yatkın sağlıklı birçok kişide bozulmuştur. Bunun sonucu olarak beyin birçok bölgesinde CRH salınımı artar ve depresif belirtiler ortaya çıkar. Diğer yandan CRH1 reseptörü, CRH'nin anksiyete oluşturucu etkilerini kontrol etmektedir. Bu nedenlerle CRH1 reseptör antagonistleri her iki durumun tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerdir (Holsboer 1999).

CRF, depresif hastalarda hipotalamus ve hipotalamus

dışı bölgelerden aşırı ölçüde salınır. HPA eksenini hiperaktivitesi ve BOS'ta CRF düzeyinde yükselme olur. CRF'deki bu artışa bağlı olarak depresyonun bazı davranışsal belirtileri ortaya çıkar. Depresyonda görülenin tersine anksiyete ile ilgili olarak CRF konusunda bir bulgu saptanmamıştır. Ancak, deneysel çalışmalar CRF'nin bazı anksiyete bozukluklarında rolü olabileceğini destekler niteliktedir. CRF'nin anksiyete bozukluklarındaki etkisi olasılıkla NE sistem üzerinden olmaktadır (Arborelius ve ark. 1999).

CRF konusunda elde edilen bir başka bulgu depresyon ve anksiyetenin bazı türlerinde CRF'nin aşırı derecede salınabileceği ve "her iki bozukluğun ortak nedeni olan bir substrat" olarak etiyolojide rol oynayabileceğidir (Gulley ve Nemeroff 1993).

Gerek anksiyete gerekse depresyonda BOS'ta yüksek konsantrasyonda CRF bulunduğu, ancak HPA eksenindeki diğer peptidlerin iki bozuklukta farklı şekilde salınım gösterdikleri bildirilmiştir. Anksiyetede hipokortizolemi, dekzametazon uygulamasından sonra süpersupresyon ve glukokortikoid reseptörlerin sayısında artma görülürken; depresyonda hiperkortizolemi, dekzametazon uygulamasından sonra supresyon olmaması ve glukokortikoid reseptörlerin sayısında azalma görülür. Bu farklılığı açıklamak için nöroendokrin süreklilik (neuroendocrin continuum) modeli ileri sürülmüştür. Hipokampal bölgedekine benzer şekilde hipofiz, limbik ve kortikal CRF reseptörlerinin genel olarak duyarsızlaşması, yineleyici türdeki stres verici olayların etkisi ile hipokampal hasar oluşması ve bunun sonucu hipokampal inhibisyonun kaybolmasına ikincil olabilir (Boyer 2000). Hayvan deneylerinde CRF'nin lokus seruleusa infüzyonu ile depresif yanıt oluşturmadığı, anksiyeteğe yol açtığı; LC'deki nöronların ateşlenmesinin anksiyeteyi azalttığı saptanmıştır (Weiss ve ark. 1994).

Genetik

Bazı anksiyete bozukluğu türleri ve depresyonun, aynı genetik yatkınlığa sahip bireylerde çevresel etkenlerin katkısı ile farklı dışavurumlarla ortaya çıktığı belirtilmiştir (Paul 1988). Benzer şekilde ikizler üzerinde yapılan çalışmada anksiyete ve depresyon oluşmasında çevresel etkenlerin rolünün genetik etkenlerden daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür (Kendler ve ark. 1987).

Son dönemde yapılan araştırmalarda, depresyon ve anksiyetenin genetik ve nörobiyolojik özellikler açısın-

dan benzerlikler gösterdiği saptanmıştır (Gorman 1996). Cohen ve Biederman (1988), anksiyete ve depresyon belirtilerinin aynı hastada sıklıkla birlikte görüldüğünü ve bu iki durumun tek bir genomdan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Yapılan ikiz çalışmalarında miks major depresyon-anksiyete bozukluğu ile saf major depresyon arasında etiyolojik bir ilişki olduğu, bu iki grupta saf anksiyete bozukluğu arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Miks depresyon-anksiyete bozukluğu, saf major depresyona göre genetik etmenlerden daha çok etkilenmektedir (Torgersen 1990).

Belirtiler

Depresyon ve anksiyetenin birlikte olması belirtiler açısından bazı özellikler gösterir. Major depresif bozukluğu olan hastalarda, yaşam boyu anksiyete bozukluğu öyküsünün olması depresyonun şiddetinden bağımsız bir şekilde özkıyım düşüncelerinin daha fazla ve şiddetli olarak görülmesine yol açar (Schaffer ve ark. 2000). Uyku bozuklukları depresyon ve anksiyetede oldukça sık görülür, aynı şekilde uykusuzluğu olan kişilerde de depresyon ve anksiyeteğe rastlanır. Ancak uykusuzluk ile hastalık arasında sebep-sonuç ilişkisi konusu yeterince açıklığa kavuşmamıştır (Soldatos 1994). Anksiyete ve depresyonun birlikte görüldüğü hastalarda uyku bölünmeleri %55, yalnızca depresyonu olanlarda %40 ve yalnızca anksiyete bozukluğu olanlarda %31 oranında görülür. Sabah erken uyanma birlikte iki tanısı bulunan hastalarda %46, depresyonda %34 ve anksiyetesi olanlarda %27 oranında görülür. Uykunun başlaması ile ilgili zorluk için bildirilen oranlar sırasıyla %51, %41 ve %23'tür (Ohayon ve ark. 2000). Öfke atakları olan depresif hastalar oldukça anksiyözdür ve bu hastalarda kaçınan, bağımlı, sınırlı, narsistik ve antisosyal kişilik bozuklukları öfke atakları olmayan depresif hastalardan daha fazla oranda görülür (Fava ve Rosenbaum 1998).

Major depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri daha sonra yeni depresif epizodların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Obsesyonlar ve kompulsyonlar daha sonra yeni depresif epizodların ortaya çıkışı; önceden panik atak bulunması ise depresyonun daha şiddetli ve kronik olması ile ilişkilidir (Coryell ve ark. 1992).

Depresyonu olan hastaların yaklaşık %85'inde anksiyete belirtileri vardır. Benzer şekilde anksiyete bozukluklarında %90 oranında depresif belirtiler görülür (Gorman 1996). Depresyon ve anksiyete ile

İlgili bir başka önemli konu, tedaviye yanıt alındıktan sonra 18 ay içinde hastaların yaklaşık %20-30'unun yeniden hastalanması konusudur. Depresyonu yineleyen bu hastaların bir kısmında depresif duygudurum azaldığı halde anksiyete (özellikle yaygın anksiyete), endişe, insomni ve somatik belirtiler sürmektedir (Stahl 2000).

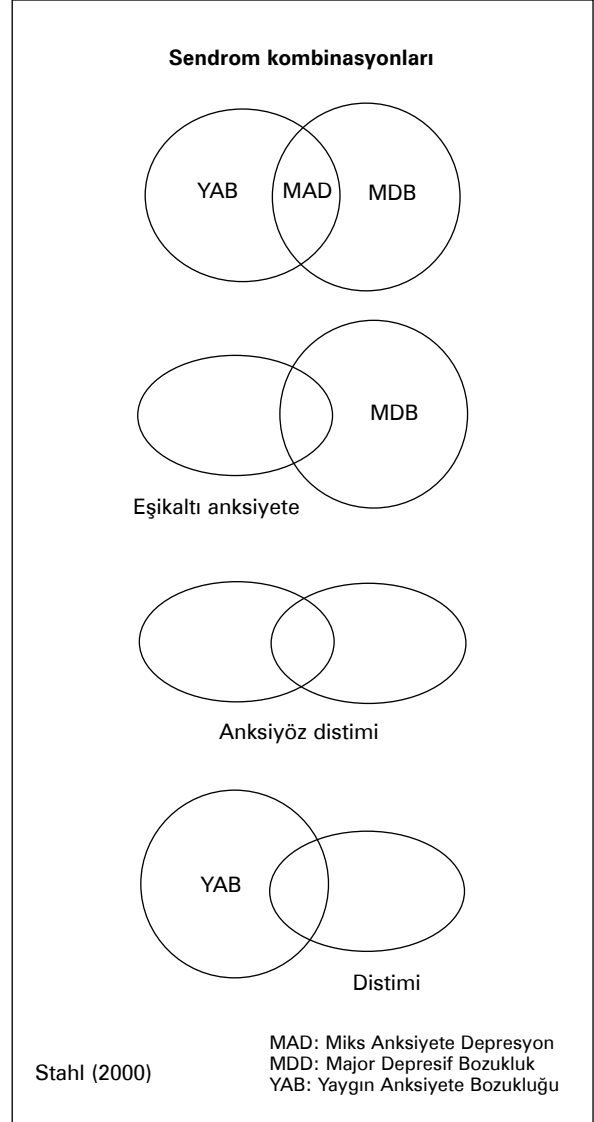
Depresyon ve anksiyete belirtileri, kültürler arasında farklılıklar gösterebilmektedir (Ballenger ve ark. 2001). Kültüre özgü belirtiler, hastanın içinde bulunduğu durumun anlaşılmasını güçleştirebilmekte, yanlış tanı konabilmektedir. Batılı olmayan ülkelerde hastaların sıkıntılarını somatize etmeye yatkın oldukları görüşü, son zamanlarda değişmiştir ve somatizasyonun her kültürde var olduğu ileri sürülmüştür. Somatik belirtiler birçok kültürde ruhsal sıkıntının ifade edilmesini de sağladığından klinisyen tarafından yanlış yorumlandığında birçok gereksiz tanısal incelemeye ve yanlış tedaviye neden olabilir (Kirmayer 2001). Birinci basamakta hekimin hastada anksiyete ve depresyonu saptayabilmesi kullanılan ölçütlere önemli ölçüde bağlıdır. Bu hastaların somatizasyon belirtileri ile başvurusu anksiyete ve depresyonun tanınmasını güçleştiren bir başka etkidir. Ancak, somatizasyonla başvuran hastalarda hipokondriyak türde endişeler ve tıbbi yönden açıklanamayan belirtilerin bulunması anksiyete ve depresyonun saptanmasını kolaylaştırmaktadır (Kirmayer ve ark. 1993).

Depresyon ve anksiyete çeşitli şekillerde kombine olabilirler. Bu kombinasyonlar Şekil 1'de gösterilmiştir. Belirtiler ya da bozukluklardan oluşan bir spektrum sözkonusudur. Bu spektrumda bir uçta depresyon olmadığı saf anksiyeteden başlayarak arada anksiyete ve depresyonun çeşitli şekillerdeki karışımı ve öbür uçta da anksiyetenin olmadığı saf depresyon yer alır (Stahl 2000).

Anksiyete ve depresyonda doğru tanı konması, gerek etkili tedavide gerekse uzun dönem izlemede önemlidir. İki bozukluk birlikte sık olarak görülebildiğinden hastanın öndegelen duygulanımının belirlenmesi, uyku örüntüsü, psikomotor belirtiler, başlangıç yaşı, aile öyküsü, madde kullanım öyküsü, egzersize yanıt, psikososyal bağlantı düzeyi gibi bilgilerin elde edilmesi doğru tanı konmasına yardımcı olur (Clayton 1991, Cloninger 1990).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

YAB, sınıflandırma ve araştırma çalışmaları için ilginç özellikler taşır. Birinci basamak hekimleri, araştırma



Şekil 1. Sendrom kombinasyonları.

tanı ölçütlerini karşılarsın ya da karşılama anksiyete ve/ya da depresyon belirtilerini, psikiyatri uzmanları ise daha çok major depresif bozukluk ya da anksiyete bozukluğu alt tiplerini tedavi etme eğilimindedir. YAB, son dönemde üzerinde çok durulan bir hastalıktır. Genellikle tam olarak düzelmemiş anksiyete ve depresif bozukluk tablosuna karşılık gelir. Bu nedenle görüşme sırasında YAB düşünülen ancak major depresif bozukluk ya da herhangi bir anksiyete bozukluğu alt tipi tanı ölçütlerinin karşılanmadığı bir durumda hastanın tüm öyküsünün alınması önem taşır, çünkü kronik anksiyete genellikle stabil gidişli bir durum değildir. Diğer yandan MDB için 2 yıl sonundaki düzelme oranı %80 iken, YAB için

bu oran yalnızca %20'dir. YAB, genellikle dalgalanmalar göstererek kronik bir gidiş gösterir. Ayrıca uzun süren YAB panik bozukluk, major depresif bozukluk habercisidir (Stahl 2000).

Miks Anksiyete Depresyon (MAD)

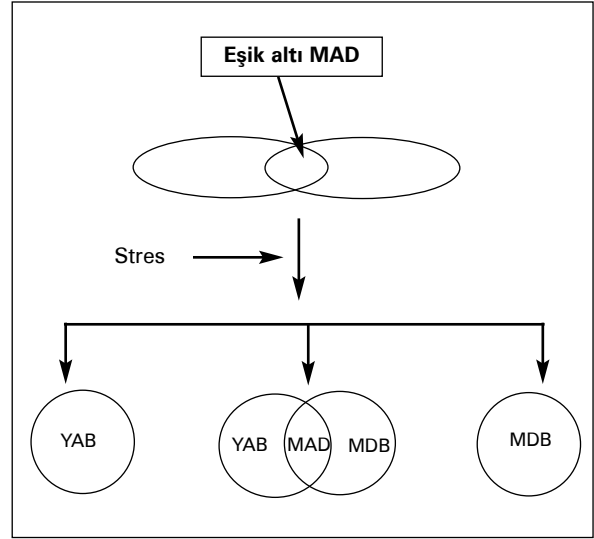
Araştırmalar gerek anksiyete gerekse depresyon belirtileri eşik altı düzeyde olan ve önemli ölçüde işlevsel bozulmaya yol açan farklı bir hastalık grubunun olduğunu göstermiş ve MAD DSM-IV için yeni bir tanı kategorisi olarak önerilmiştir. MAD'nin kendine özgü özellikleri, anksiyete ve duygudurum bozuklukları konusunda açıklayıcı modeller oluşturulması için önemli ipuçları sağlamaktadır. MAD ile ilgili bilgilerden yola çıkarak anksiyete ve depresyonun, temel özelliği negatif duygulanım olan ortak bir yatkınlığı yansıttığı ileri sürülmüştür (Barlow ve Campbell 2000). MAD ile ilgili epidemiyolojik veriler henüz yeterli düzeyde olmamakla birlikte sıklığının toplumda %1-10, birinci basamakta ise %50 olduğu bildirilmiştir (Kaplan ve Sadock 1998).

Miks anksiyete-depresyon daha çok birinci basamak uygulamalarında karşılaşılan bir durumdur. Bu kategori, heterojen hasta grupları için bir tanınal "çöp sepeti" haline geleceği ve MAD'nin uyum bozukluğu ile önemli ölçüde örtüştüğü konularında eleştirilmiş, eğer yeni bir tanı grubuna gereksinim duyuluyorsa MAD yerine "minör depresyon"un yeterli olacağı ileri sürülmüştür (Liebowitz 1993). Birinci basamakta MAD dışında sık karşılaşılan diğer durumlar kronik depresyon ve YAB'dir. Bu tanımlar DSM-IV'den önceki sınıflandırmalarda psikiyatrik değerlendirme sırasında tanı konmasında yeterli yardım sağlamadığı iddiası ile birinci basamak çalışanları tarafından eleştirilmiştir. Bu nedenle MAD, YAB ve kronik depresyon konusunda birinci basamakta yürütülecek alan çalışmalara gereksinim vardır (Liebowitz ve ark. 1990).

Miks anksiyete-depresyon belirtileri olan hastalarda anksiyete ve depresyonun şiddeti daha fazladır (Katon ve Roy-Byrne (1991). Stabil olmayan bu psikolojik durum, stres altında dekompanse olarak YAB ve MDB gibi daha ağır ruhsal bozukluklara (Şekil 2) dönüşebilir (Stahl 2000).

Tedavi/Ele Alma

Eş hastalanma, hasta ve klinisyen açısından farklı anlamlar taşır. Hasta günlük yaşantısının bozulmasından söz ederken, klinisyen için hastanın belirtilerinin daha şiddetli olması, hastalığın erken yaşta



Şekil 2. Eşik altı miks anksiyete depresyon-stres ilişkisi.

başlamış olması ve genellikle süre uzun olduğundan hastalığın ele alınmasının giderek daha da zorlaşması önemlidir (Dunner 2001). Depresyonda remisyona ulaşmak amacı ile ilaç tedavisi planlanırken eş hastalanma üzerinde önemle durulmalıdır. Örneğin birlikte bulunan anksiyete bozukluğuna depresyonu olan hastalarda daha önce de belirtildiği gibi oldukça sık rastlanır. Anksiyetenin eşlik ettiği depresyonun tedavisinde başvurulacak stratejiler depresyonu olan hastaların tedavisine oldukça benzer, ancak antidepresan ilaçlar yalnızca depresyonu olan hastalara göre birlikte anksiyete bozukluğu olan hastalarda daha yüksek dozlarda önerilir. Bu hastalarda kullanılan antidepresanın, her iki hastalığın belirtilerini yatıştırması gerekir (Kelsey 2002).

Depresyon ve anksiyetede eş hastalanma oranının yüksek olması, başlangıçta bir antidepresanla bir anksiyolitik ilacın kombine edilmesini gündeme getirmiştir. Diğer yandan 1960'lı yıllarda depresyon antidepresanlarla anksiyete ise anksiyolitiklerle tedavi edilirken, eğilim giderek değişmiş ve günümüzde anksiyete ve depresyonun birlikte bulunduğu durumlarda artık antidepresanlar tedavi seçeneği olarak ilk sırayı almıştır (Stahl 2000). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz inhibitörleri depresyon ve anksiyetenin birlikte olduğu durumlarda etkili bulunmuştur (Gorman 1996). Antidepresan kullanımı eş hastalanma grubunda %14, depresyonda %18 ve anksiyete bozukluğu grubunda %4'tür. En sık olarak kullanılan antidepresanlar fluoksetin, amitriptilin ve sertralindir.

Anksiyolitik kullanım oranları gruplar için sırasıyla %10, %4 ve %2'dir. En sık olarak kullanılan anksiyolitikler lorazepam ve diazepamdır (Ohayon ve ark. 2000).

Eş hastalanma ve MAD için venlafaksin etkili

olduğu bildirilmiştir (Kaufman ve Charney 2000, Gorman ve Papp 2000). Venlafaksine ek olarak, başlangıçta bir anksiyolitik olarak kullanılan buspiron, anksiyete bozukluklarına ek olarak major depresif bozukluk tedavisinde de kullanılmaktadır (Stahl 2000).

KAYNAKLAR

- Angst J (1997) Depression and anxiety: Implications for nosology, course, and treatment. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 8):3-5.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM ve ark. (1999) The role of corticotropin releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 160:1-12.
- Baldwin D, Rudge S (1995) The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol*, 9(Suppl 4):41-45.
- Ballenger JC, Lecrubier Y, Nutt DJ ve ark. (2001) Consensus statement on transcultural issues and depression and anxiety from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 8):47-55.
- Barlow DH, Campbell LA (2000) Mixed anxiety-depression and its implications for models of mood and anxiety disorders. *Compr Psychiatry*, 41:55-60.
- Baughman OL (1994) Rapid diagnosis and treatment of anxiety and depression in primary care: the somatizing patient. *J Fam Pract*, 39:373-378.
- Boulenger JP, Lavalley YJ (1993) Mixed anxiety and depression: diagnostic issues. *J Clin Psychiatry*, 54(Suppl):3-8.
- Boyer P (2000) Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand Suppl*, (Suppl 406):24-29.
- Braconnier A, Jeanneau A (1997) Anxiety, aggression, agitation and depression: Psychopathological aspects. *Encephale*, 23:43-47.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB (1996) Generalized anxiety disorder: Issues in epidemiology. *J Clin Psychiatry*, 57(Suppl 7):3-8.
- Casacalenda N, Boulenger JP (1998) Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry*, 43:722-730.
- Clark LA, Watson D (1991) Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*, 100:316-336.
- Clayton PJ (1991) The comorbidity factor: Establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*, 52:181-182.
- Cloninger CR (1990) Comorbidity of anxiety and depression. *J Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 3):43-46.
- Cohen LS, Biederman J (1988) Further evidence for an association between affective disorders and anxiety disorders: Review and case reports. *J Clin Psychiatry*, 49:313-316.
- Coryell W (1990) Anxiety secondary to depression. *Psychiatr Clin North Am*, 13:685-698.
- Coryell W, Endicott J, Winokur G (1992) Anxiety symptoms as epiphenomena of primary major depression: Outcome and familial psychopathology. *Am J Psychiatry*, 149:100-107.
- Dunner DL (2001) Management of anxiety disorders: The added challenge of comorbidity. *Depress Anxiety*, 13:57-71.
- Fava M, Rosenbaum JF (1998) Anger attacks in depression. *Depress Anxiety*, 8(Suppl 1):59-63.
- Frances A, Manning D, Marin D ve ark. (1992) Relationship of anxiety and depression. *Psychopharmacology*, 106(Suppl):82-86.
- Gass P, Reichardt HM, Strekalova T ve ark. (2001) Mice with targeted mutations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: Models for depression and anxiety? *Physiol Behav*, 73:811-825.
- Gorman JM (1996) Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety*, 4:160-168.
- Gorman JM, Papp LA (2000) Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety. *Depress Anxiety*, 12(Suppl 1):77-80.
- Guelfi JD (1993) Comorbidity of anxiety-depression and its treatment. *Encephale*, 2:397-404.
- Gulley LR, Nemeroff CN (1993) The neurobiological basis of mixed depression-anxiety states. *J Clin Psychiatry*, 54(Suppl 1):16-19.
- Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res*, 33:181-214.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Synopsis of Psychiatry*, Giza, Egypt, Mass Publishing Co, s.588.
- Kasper S, Pezawas L (1999) Depression and anxiety. *Wien Med Wochenschr*, 149:494-502.
- Katon W, Roy-Byrne PP (1991) Mixed anxiety and depression. *J Abnorm Psychol*, 100:337-345.
- Kaufman J, Charney D (2000) Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 12(Suppl 1):69-76.
- Keller MB, Hanks DL (1995) Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl 6):22-29.
- Kelsey JE (2002) Treatment strategies in achieving remission in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 106:18-25
- Kendler KS, Heath AC, Martin NG, Eaves LJ (1987) Symptoms of anxiety and symptoms of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 44:451-457.
- Kirmayer LJ (2001) Cultural variations in the clinical presen-

- tation of depression and anxiety: implications for diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 13):22-28.
- Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M ve ark. (1993) Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry*, 150:734-741.
- Laurent J, Ettelson R (2002) An examination of the tripartite model of anxiety and depression and its application to youth. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 4:209-230
- Lepine JP (1994) Comorbidity of anxiety and depression: Epidemiologic perspectives. *Encephale*, 4:683-692.
- Lesch KP (1991) 5-HT_{1A} receptor responsivity in anxiety disorders and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 15:723-733.
- Liebowitz MR (1993) Mixed anxiety and depression: Should it be included in DSM-IV? *J Clin Psychiatry*, 54(Suppl):4-7.
- Liebowitz MR, Hollander E, Schneier F ve ark. (1990) Anxiety and depression: Discrete diagnostic entities? *J Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 3):61-66.
- Moras K, Barlow D (1992) Definitions of secondary depression: Effects of comorbidity and outcome in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull*, 28:27-33.
- Murphy JM, Olivier DC, Monson RR (1991) Depression and anxiety in relation to social status. *Arch Gen Psychiatry*, 48:223-229.
- Ohayon MM, Shapiro CM, Kennedy SH (2000) Differentiating DSM-IV anxiety and depressive disorders in the general population: comorbidity and treatment consequences. *Can J Psychiatry*, 45:166-172.
- Paul SM (1988) Anxiety and depression: A common neurobiological substrate? *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl 1):13-16.
- Picciotto MR, Brunzel DH, Caldarone BJ (2002) Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport*, 13:1097-1106.
- Ressler KJ, Nemeroff CB (2000) Role of serotonergic and norenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety. *Depress Anxiety*, (Suppl 1):2-19.
- Reul JM, Holsboer F (2002) Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol*, 2:23-33.
- Rogers JC (1994) Can physicians use family genogram information to identify patients at risk of anxiety and depression? *Arch Fam Med*, 3:1093-1098.
- Rouillon F (1999) Anxiety and depression: a treatment need. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9(Suppl 3):87-92.
- Schaffer A, Levitt AJ, Bagby RM ve ark. (2000) Suicidal ideation in major depression: sex differences and impact of comorbid anxiety. *Can J Psychiatry*, 45:822-826.
- Schatzberg AF, Samson JA, Rothschild AJ ve ark. (1990) Depression secondary to anxiety: findings from the McLean Hospital Depression Research Facility. *Psychiatr Clin North Am*, 13:633-649.
- Seligman LD, Ollendick TH (1998) Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: an integrative review. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 1:125-144.
- Soldatos Cr (1994) Insomnia in relation to depression and anxiety: Epidemiologic considerations. *J Psychosom Res*, 38(Suppl 1):3-8.
- Stahl SM (1997) Mixed depression and anxiety: serotonin 1A receptors as a common pharmacologic link. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 8):20-26.
- Stahl SM (2000) *Essential Psychopharmacology*, 2. Baskı, New York, Cambridge University Press, s.300.
- Torgersen S (1990) Comorbidity of major depression and anxiety disorders in twin pairs. *Am J Psychiatry*, 147:1199-1202.
- Tucker P, Beckham E, Scarborough A (1994) Psychiatric specialty clinics: do they weed out comorbid depression and anxiety? *J Ment Health Adm*, 21:100-105.
- Van Praag HM (1998) Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression. *Acta Psychiatr Scand*, 393(Suppl):81-88.
- Van Praag HM (2001) Anxiety/aggression driven depression. A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25:893-924.
- Weiss JM, Stout JC, Aaron MF ve ark. (1994) Depression and anxiety: role of the locus coeruleus and corticotropin-releasing factor. *Brain Res Bull*, 35:561-572.
- Weizman A, Weizman R (2000) Serotonin transporter polymorphism and response to SSRIs in major depression and relevance to anxiety disorders and substance abuse. *Pharmacogenomics*, 1:335-341.
- Winokur G (1990) The concept of secondary depression and its relationship to comorbidity. *Psychiatr Clin North Am*, 13:567-583.