

# Anksiyetenin Eşlik Ettiği Depresyon Olgularının Hepsinde Depresif Bozukluk Olmayabilir: Karşılaştırmalı Bir İzlem Çalışması

Cumhur BORATAV\*, Atif KOÇ\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada anksiyeteli depresyon olgularının bazılarının aslında bir anksiyete bozukluğu olduğu varsayımı araştırılmıştır. Bu amaçla 15 anksiyeteli depresyon, 20 panik veya yaygın anksiyete bozukluğu olan hasta alınmış, 1.5 mg/gün lorazepam verilerek 3 hafta süreyle izlenmiştir. İzlem sonunda 5 depresyon olgusunun 17 Beck Depresyon Ölçeği puanının altına indiği saptanmıştır. Benzodiyazepine yanıt veren bu grubun ölçek puanları, belirti sayısı, belirti düzelme oranı açısından anksiyete ve depresyon grupları arasında ara bir pozisyonda kaldığı ve belirti başlama zamanı bakımından depresyon grubundan ayırt edilemediği görülmüştür. Sonuç olarak, başlangıçta öne sürülen varsayım kanıtlanamamıştır, ancak kimi depresyon olgularının anksiyete bozukluğu ya da depresif bozukluk olarak adlandırılmayacak ara bir pozisyon gösterdikleri ortaya konmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Depresyon, depresif bozukluk, tanı, benzodiyazepin.

KLİNİK PSİKİYATRI 2003;6:18-26

## SUMMARY

**Not All Cases Diagnosed as Anxious Depression Reveal an Underlying Depressive Disorder: A Comparative Follow-up Study**

*The present study aimed at testing the hypothesis that cases*

*diagnosed as anxious depression may primarily reflect cases of anxiety disorder. For this purpose, 15 patients diagnosed as anxious depression and 20 patients with panic or generalized anxiety disorder were enrolled into a prospective study. The patients were given lorazepam at a dose of 1.5 mg/day and followed up for a period of 3 weeks. At the end of the observation period, 5 patients with anxious depression were noted to have a score less than 17 according to Beck Depression Inventory. The group of patients that responded to benzodiazepine remained in a position halfway between anxiety and depression in terms of scale scores, quantity of symptoms and the rate of improvement of symptoms. The onset of symptoms in this sub-group of patients was indistinguishable from those of depression. Although our findings fail to provide a supportive evidence for the anticipated hypothesis, they suggest that at least a sub-group of depression cases remain in an indefinite position that can neither be classified as anxiety disorder nor a depressive disorder.*

**Key Words:** Depression, depressive disorder, diagnosis, benzodiazepine.

## GİRİŞ

1980'li yılların ortalarından itibaren yapılan çalışmalarda tanı için DSM-III, III-R, IV, ICD-10 sistemindeki Major Depresif Bozukluk ölçütleri kullanılmaktadır. Bu tanı ölçütleri, özgüllükten çok duyarlılığı yüksek ölçütler gibi durmakta, özellikle hafif ya da orta şiddette depresif bir klinik görünüm gösteren hastalarda bir sendrom olarak depresyonla depresif bozukluğun ayırt edilmesini kolaylaştırmadığı gözlenmektedir (Boratav 2000).

Bu görüşü destekleyen veriler hem epidemiyolojik

\* Yrd. Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KIRIKKALE

\*\* Uz. Dr., Mersin Devlet Hastanesi, MERSİN

hem de klinik çalışmalardan gelmektedir. ICD-10'un yapılandırılmış biçimiyle yapılan çalışmalarda kimi kez hafif bir klinik görünüm gösteren hastalarda bir anksiyete bozukluğu mu yoksa depresif bozukluk mu olduğu ayırt edilememekte ve bir kısım olgu karışık anksiyete-depresyon bozukluğu olarak da adlandırılmaktadır (Angst 1997). Yine anksiyete ve depresyon sendromları arasındaki ilişkinin, duygudurum bozukluklarının sınıflandırılmasında bir kavşak olduğu, depresif hastaların çoğunun anksiyeteli, anksiyeteli hastaların çoğunun ise depresif olduğu ileri sürülmektedir (Roth 1981). Yine hafif ya da orta düzeyde ciddiye gösteren anksiyeteli depresyon olgularının, üzerine depresyon eklenmiş anksiyete bozukluğu olgularından kesitsel değerlendirmede ayrılmasının güç olduğu, ancak belirti başlama zamanına göre uzunlaşmasına incelenip karar verilebildiği belirtilmektedir (Angst ve Dobler-Mikola 1985, Angst 1997). Benzer biçimde kesitsel değerlendirmeye ayırıcı tanıyı sağlayacak belirtiler üzerine odaklanan çalışmalarda da konunun tam aydınlığa kavuşabilmesi için, hangi belirtilerin hastalığın hangi döneminde başladığını ve belirtilerin hangi sırayla kaybolduğunu ortaya koyacak izlemeli çalışmaların planlanmasının gerektiği sonucuna varılmıştır (Roth 1981, Angst ve Dobler-Mikola 1985, Eaton ve ark. 1989, Clark ve ark. 1994, Angst 1997).

Nozolojik anlamda sorular uyandıran bir özellik de depresif bozukluk tanısı konan hastaların plaseboya verdikleri yanıtla ilgilidir. Depresif bozukluk tanısı konan hastaların plaseboya yanıtı %12.5 ile %51.8 arasında değişmekte ortalama %30-40 gibi bir oran göstermektedir (Brown ve ark. 1988, Walsh ve ark. 2002). Depresif bozuklukta bu plaseboya yanıt verme durumu, depresyon hastalarının özellikleri incelenerek açıklanmaya çalışılmıştır. Örneğin plaseboya yanıt veren hastaların tetikleyici bir olay yaşayan ve hafif ya da orta şiddette bir klinik görünüm gösteren hastalar olduğu belirtilmektedir (Brown ve ark. 1992, Khan ve ark. 2002). Bu durumun şimdiye kadar, depresif bozukluk tanısı almış hastaların bir kısmının aslında depresif bozukluk olmayabileceği düşüncesiyle ele alınmadığı gözlenmektedir. Oysa plaseboya yanıt veren hastaların beyin işlevlerinin, antidepresan tedaviye yanıt verenlere göre farklı bölgelerde değişim gösterdiğini ortaya koyan bir çalışma, plaseboya yanıt veren ve vermeyen bu iki grubun farklı nozolojiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Leuchter ve ark. 2002).

Plaseboya yanıt veren depresif bozuklukların, şimdiye kadar tanımlanan depresif bozukluktan farklı bir tanıyı barındırması sorgulanması gereken bir alan gibi görünmektedir. Varolan tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı olsa da antidepresan olmayan bir ilaçla beklenen süreden daha kısa zamanda yanıt geliştiren klinik görünümlerin aslında bir anksiyete bozukluğu olduğu ortaya konabilir mi? Bunun ayrımını saptayacak yöntem anksiyeteli depresyon olgularının özellikle benzodiyazepinlerin kullanılarak izlenmesi olabilir. Benzodiyazepinlerin yaygın anksiyete bozukluğunda ve panik bozukluğundaki etkinlikleri açıktır; depresif bozuklukta sadece benzodiyazepin kullanımıyla elde edilen yanıt oranı da plasebo yanıt oranına benzer biçimde %35 olarak bildirilmektedir (Tiller ve ark. 1986).

Depresif bozuklukta benzodiyazepinlerin kullanılmasıyla ilgili çok az çalışma bulunmaktadır ve yapılan çalışmalar içinde bilindiği kadarıyla soruna nozolojik bir yöntemle yaklaşan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmalar benzodiyazepinlerin antidepresan özelliklerinin bulunup bulunmadığına odaklanmıştır (Tiller ve ark. 1989, Johnson 1985). Bilindiği kadarıyla bu çalışma nozolojik bir amaca yönelik böyle bir yöntemi kullanan ilk çalışmadır.

Bu çalışma antidepresan özelliği olmadığı için lorazepamın 3 haftalık kullanımıyla, düzelen belirtiler ve belirti başlama zamanları da göz önüne alarak anksiyeteli depresyon olgularının hangilerinin aslında bir anksiyete bozukluğu, hangilerininse aslında bir depresif bozukluk olduğunu anlamaya yönelik olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın varsayımları da şu biçimde belirlenmiştir:

1. Anksiyeteli depresyon tanısı alan bazı olgular gerçekte depresif bozukluk değil, anksiyete bozukluklarının klinik bir çeşididir,
2. Çekirdek depresyon belirtilerin başlama zamanı, başlangıçtaki depresif belirti sayısı bu ayrımı sağlamada bir öngörü sağlar.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 1997-Kasım 1997 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran anksiyeteli depresyon bozukluğu ve yaygın anksiyete (YAB) veya panik bozukluğu (PB) tanısı konan hastalar alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda şu katma ölçütleri kullanılmıştır: 1. erişkin tanımlarını kullanabilmek ve olası

bir organik etiolojiden kaçınmak için hastanın 18-55 yaş arası olması, 2. Araştırma tasarımına uygun olarak ek bir psikiyatrik ya da tıbbi bozukluğun bulunmaması, 3. Daha önce ya da bu epizodda psikiyatri sağıtımı uygulanmamış olması, 4. Özbildirim biçimindeki ölçeklerin de çalışma araçları içinde bulunması nedeniyle hastanın en az ilkokul mezunu olması, 5. Hastanın klinik gözlem olarak normal zeka düzeyinde olması, 6. Ayaktan izlem çalışması olduğu için hastada ciddi intihar riskinin bulunmaması.

Katma ölçütlerini karşılayan hastalara birbirinden bağımsız olarak iki psikiyatr tarafından SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) (Sorias ve ark. 1988) uygulanmıştır. Her iki psikiyatrin birbirinden bağımsız olarak aynı tanıyı koydukları ve yukarıdaki koşulları sağladığını onayladıkları olgular, çalışma için hazırlanan onay formu ile onayları alındıktan sonra çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar 3 hafta boyunca her hafta kontrole çağrılmıştır. Başlangıç görüşmesinde ve kontrollerde olgulara Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Sürekli ve Durumluk Anksiyete Ölçekleri (STAI-S ve STAI-D), Belirti Tarama ve İzleme Skalası (BETİS); sadece başlangıç görüşmesinde Rahe ve Holmes Yaşam Olaylarına Uyum Ölçeği verilmiştir. Klinisyen yönelimli ölçekler (HAM-D ve HAM-A) ve düzelme durumunu sorgulayan ölçek (BETİS) ayrı ayrı iki psikiyatr, öz bildirimli ölçekler (BDÖ, STAI-S ve STAI-D) iki psikolog tarafından uygulanmıştır.

3 hafta boyunca olgulara sadece lorazepam 1.5 mg/gün verilmiş, ek bir ilaç uygulanmamıştır. Yan etkileri tolere edemeyen, araya tıbbi bir rahatsızlık eklenen, çalışma kurallarına uyamayan veya devam etmek istemeyen olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya 30 ADB, 30 YAB veya PB olan toplam 60 olgu alınmış, bu sayılan nedenlerle çalışmayı 15 ADB ve 20 YAB veya PB olan olgu tamamlayabilmiştir. Çalışmadan çıkarılan olgular istatistik değerlendirmeye katılmamıştır.

#### Araştırmada kullanılan araçlar

a) Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): BDÖ depresyondaki vejetatif, emosyonel, bilişsel ve motivasyonel alanlarda ortaya çıkan belirtileri ölçmeye yarayan 21 maddeden oluşmuş bir kendini değerlendirme türü ölçektir (Öner 1996). Bu çalışmada 1978 yılında geliştirilen ikinci formu kullanılmıştır. Ülkemiz için geçerli ve güvenilir bulunmuştur (Hisli 1988, Hisli 1989). Ölçek-

ten alınabilecek puanlar 0-63 arasındadır. Ülkemiz için kesme noktasının 17 olduğu belirtilmektedir (Hisli 1989).

b) Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D): Ölçek 1950'lerin sonunda depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilip uzman derecelendirme esasına dayalı standart bir ölçektir. Sağıtım sonuçlarını değerlendirmede de pratik değeri olduğu bilinmektedir. Ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliği Akdemir tarafından yapılmıştır (Akdemir ve ark. 1996).

c) Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A): Ölçek 14 maddeden oluşmaktadır ve yine uzman değerlendirme esasına dayalıdır. Psikik ve somatik anksiyete belirtilerini, uyku düzenini, dikkati değerlendiren maddeleri bulunmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin yeniden yapılandırılmış biçimi kullanılmıştır. Bu biçimiyle ülkemiz için geçerlik güvenilirliği yapılmıştır (Boratav 1997, Yazıcı ve ark. 1998).

d) Sürekli ve Durumluk Anksiyete Ölçekleri (STAI-S ve STAI-D): Bireyin içinde bulunduğu stresli durumdan dolayı hissettiği durumluk kaygı ile bireyin kaygı yaşantısına olan yatkınlığını, içinde bulunduğu durumları genellikle stresli olarak değerlendirilen sürekli kaygıyı değerlendiren bu envanter toplam 40 maddeden oluşan, iki ayrı ölçeği içerir. 35 puanın üstü "anksiyete var" altı "anksiyete yok" olarak değerlendirilir. Ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliği Öner tarafından yapılmıştır (Öner ve Lecompte 1985).

e) Rahe ve Holmes Yaşam Olaylarına Uyum Ölçeği (YO): Yaşam olaylarının sayısal ölçümünü yapabilmek amacıyla Rahe ve Holmes (Holmes ve Rahe 1967) tarafından geliştirilmiş, 43 değişik yaşam olayını içeren bir listeden oluşmaktadır. Birsöz tarafından yapılan Türkçe uyarlaması günümüz koşullarına çevrilenerek deneklere uygulanmış, son üç aylık ve son 4-12 aylık dönemlerdeki yaşam değişiklikleri "yaşam değişim ünitesi" açısından değerlendirilmiştir (Birsöz 1980).

f) Belirti Tarama ve İzleme Skalası (BETİS): Anksiyete ve depresyona ilişkin toplam 44 belirtinin klinisyen-hasta görüşmesi ile araştırılmasını sağlamaya yönelik olarak geliştirilmiştir (Boratav 1997). Skala ilaç araştırmalarında belirti iyileşme düzeylerini ölçmede pratik bir kullanım sunma amacıyla hazırlanmıştır. Hekim ve hastanın ortak katıldığı, önceden belirlenmiş sorularla yönlendirilen, uygulaması ortalama 10-15 dakika süren bir ölçektir. Ölçek belirti şiddetini ölçmemekte, daha çok belirti sayısına, belirtilerin

başlama zamanına ve zaman içindeki iyileşme yüzdesine odaklanmaktadır.

Ölçekte her belirti ayrı ayrı incelenebildiği gibi ayrıca iki ayrı indeks de belirlenmiştir. Bunlardan ilki, "global düzelme indeksi" (GDİ), hastadan elde edilen bir veridir. Hastanın bir önceki haftaya göre kendini yüzde kaç iyileşmiş hissettiğini tanımlamakta ve bu yüzdeye göre 0 (%0) 5 (%90-100) arası bir puanla puanlanmaktadır. Belirti iyileşme indeksi (BTİ) (varolan belirtilerin son hafta toplam puanı / varolan belirtilerin son hafta tamamen iyileşmesi durumunda olması gereken toplam puan) \*10. formülüyle hesaplanmaktadır, başka bir deyişle BTİ belirti iyileşme yüzdesini yansıtmaktadır.

### İstatistiksel Yöntem

Grupları oluşturan olgu sayılarının az olması nedeniyle çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerini gerçekleştirmek için parametrik olmayan yöntemlerden yararlanılmıştır. İstatistik değerlendirme tablolarında verilerin daha açık sunulabilmesi için parametrik olmayan analizlerde ele alınan ortanca değerleri yerine aritmetik ortalama ve standart sapmalar gösterilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmış; ikili karşılaştırmalarda Benferroni düzeltmesi uygulanmış, Kruskal-Wallis analizinde anlamlı alfa değeri  $\leq 0.05$ , düzeltme sonrası grupların küçüklüğü nedeniyle tip I hatadan kaçınmak için, alfa değeri  $\leq 0.01$  olarak alınmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerde ise kıkare testi, herhangi bir gözdeki beklenen değer 5'ten az olması durumunda Fisher kesin kıkare testi uygulanmıştır. Anlamlı alfa değeri  $\leq 0.05$  olarak alınmıştır. İstatistikleri gerçekleştirmede SPSS for Windows 6.0 bilgisayar programından yararlanılmıştır.

### SONUÇLAR

Çoğu çalışmanın başvurduğu, HAM-D puanlarında %50 ya da altında bir puana düşme yerine, hafif ve orta şiddetteki depresyonlarda kişinin kendi iyileşme algısının daha önemli olacağı ön planda tutularak, BDÖ'den 3. hafta sonunda ülkemiz için belirlenmiş kesme noktası olan 16 ve daha altında puan almaya göre değerlendirme yapılmıştır (Hisli 1988). Buna göre 3. hafta sonunda depresyon grubundan 5 kişinin bu puanın altına düştüğü saptanmıştır. BDÖ, grupların ayrımında kullanıldığı için ortalamaları tablo 1'de gösterilmiş ancak istatistik analize katılmamıştır.

20 kişiden oluşan anksiyete grubunun (A) ortalama yaşı  $33.55 \pm 6.754$ , hastalık süresi  $18.8 \pm 24.077$ 'dir. İyileşen depresyon grubu (İD) ve iyileşmeyen depresyon gruplarında (İMD) yaş ve hastalık süresi ortalamaları sırasıyla  $29.40 \pm 11.059$ ,  $3.2 \pm 1.924$  ve  $33.60 \pm 10.606$ ,  $7.0 \pm 5.292$  olarak bulunmuştur. A grubu 13 kadın 7 erkek, İD grubu 5 kadın, İMD grubu ise 9 kadın 1 erkekten oluşmaktadır. Üç grup, Kruskal-Wallis testine göre yaş ve hastalık süresi bakımından (sırasıyla kıkare=1.032  $p=0.597$  ve kıkare=4.540  $p=0.103$ ), kıkare testine göre de cinsiyet dağılımı açısından fark göstermemektedir (kıkare=4.09  $p=0.129$ ).

Çalışmanın başında, klinik görünümüne etkisini araştırmak için verilen Yaşam Olayları Ölçeği puanlarında İMD grubunda belirgin bir yükseklik saptanmıştır (A grubu  $110.20 \pm 1173673$ , İD grubu  $122.40 \pm 103.375$ , İMD grubu  $210.90 \pm 120.873$ ). Yapılan Kruskal-Wallis testine göre (kıkare= 5.836) üç grup arasında anlamlılığa eğilim vardır ( $p=0.054$ ); yapılan Mann-Witney-U testine göre bu anlamlılığa eğilimi A grubu ile İMD grubu arasındaki fark yaratmaktadır ( $U=44.00$   $p=0.013$ ). A grubu ve İD grubu arasında ( $U=45.50$   $p=0.767$ ) ve İD grubu ile İMD grubu arasında ( $U=16.00$   $p=0.310$ ) ise anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

### 1) İyileşen depresyon grubu ölçek puanlarına göre anksiyete ve iyileşmeyen depresyon gruplarına göre nerede bulunmaktadır?

A, İD ve İMD grupları HAM-D, HAM-A, STAI-D ve STAI-S ölçek puanları ortanca değerleri kullanan parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır; aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

a) HAM-D puanlarında (0. hafta kıkare=23.3336  $p=0.0001$ , 1. hafta kıkare=9.3232  $p=0.0093$ , 2. hafta kıkare=7.9057  $p=0.0184$ , 3. hafta kıkare=12.9857  $p=0.0014$ ) her haftada gruplar arası anlamlı bir fark saptanmıştır. Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için uygulanan Mann-Whitney-U testine göre 0 ve 1. haftalarda A grubu hem İMD hem İD grubundan farklıdır (sırasıyla 0. hafta  $U=1.0$   $p=0.0001$  ve  $U=6.0$   $p=0.0025$ , İD-İMD- $U=16.5$   $p=0.2948$ ; 1. hafta  $U=46.0$   $p=0.010$  ve  $U=13.5$   $p=0.01$ , İD-İMD-  $U=22.5$   $p=0.7580$ ). 2 ve 3. haftalarda ise A grubu ile sadece İMD grubu arasında anlamlı bir fark vardır (2. hafta A-İMD-  $U=40.0$   $p=0.0079$ , A-İD-  $U=48.0$   $p=0.8913$ , İD-İMD-  $U=23.0$

**Tablo 1. Beck depresyon ölçeği (BDÖ), hamilton depresyon ölçeği (HAM-D), hamilton anksiyete ölçeği (HAM-A), durumluk kaygı envanteri (STAD-D), sürekli kaygı envanteri'nin (STAI-S) anksiyete grubu, iyileşen ve iyileşmeyen depresyon gruplarında her hafta için ortalama ve standart sapmaları**

Gruplar	BDÖ	HAM-D	HAM-A	STAI-D	STAI-S
Anksiyete grubu (A) 0. hafta	15.65 ±7.13	11.40±3.11	21.80±3.39	45.70±10.00	49.55±5.96
Anksiyete grubu (A) 1. hafta	10.65±8.33	6.50±4.32	12.75±6.06	44.20±9.33	47.05±7.43
Anksiyete grubu (A) 2. hafta	8.95±8.08	6.20±4.26	12.25±6.71	43.30±10.83	47.65±11.09
Anksiyete grubu (A) 3. hafta	7.80±7.19	5.45±3.53	10.90±5.99	41.90±10.43	45.60±10.18
İyileşen depresyon grubu (İD) 0. hafta	27.4000±7.0569	17.8000±2.9496	24.0000±5.0990	49.8000±8.4676	54.0000±8.0000
İyileşen depresyon grubu (İD) 1. hafta	19.8000±5.9749	12.6000±2.9665	19.0000±4.7958	48.6000±7.4027	54.0000±9.2736
İyileşen depresyon grubu (İD) 2. hafta	18.6000±8.6776	6.4000±3.0496	11.2000±5.0695	46.0000±9.9750	49.0000±10.5357
İyileşen depresyon grubu (İD) 3. hafta	13.2000±2.4900	7.4000±2.6077	10.8000±2.8636	47.6000±4.3359	52.2000±9.8843
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 0. hafta	30.5000±9.4898	20.1000±4.0947	28.3000±5.2079	57.6000±8.6820	58.3000±6.6173
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 1. hafta	25.5000±12.5189	12.1000±6.3849	18.6000±8.7585	48.9000±13.3037	55.1000±11.4741
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 2. hafta	23.7000±10.5835	11.6000±5.4610	15.4000±7.0742	53.6000±10.1566	57.6000±7.3967
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 3. hafta	26.2000±11.5258	13.7000±6.5328	18.2000±7.9134	56.0000±8.0416	58.4000±5.3996

p=0.0363, 3. hafta (A-İMD-U=21.5 p=0.0005, A-İD-U=32.5 p=0.2296, İD-İMD U=8.5 p=0.0420).

b) HAM-A puanlarında (0. hafta kikare=10.8070 p=0.0043, 1. hafta kikare=6.4564 p=0.0384, 2. hafta kikare=1.1939 p=0.5434, 3. hafta kikare=6.4412 p=0.0396) 2. hafta dışında her haftada gruplar arası anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için uygulanan Mann-Whitney-U testine göre 0. haftada A grubu sadece İMD grubundan farklıdır (U=24.5 p=0.0008). (A- İD -U=36.0 p=0.3369, İD - İMD -U=15.0 p=0.2182). 1. haftada A grubu hem İMD hem İD grubundan farklıdır (sırasıyla U=46.0 p=0.01 ve U=13.5 p=0.01), (İD - İMD - U=22.5 p=0.7580). 3. haftada A grubu sadece İMD grubundan farklıdır (U=21.5 p=0.0005). (A- İD - U=32.5 p=0.2296, İD - İMD U=8.5 p=0.0420).

c) STAI-D 0 ve 3. haftalarda gruplar arasında fark

göstermektedir (her hafta için sırasıyla kikare=8.3654 p= 0.0150, kikare= 1.9214 p= 0.3858, kikare= 4.0329 p= 0.1323, kikare= 9.7981 p= 0.0073). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için uygulanan Mann-Whitney-U testine göre 0 ve 3. haftalardaki bu fark A grubuyla İMD grubu arasındadır (sırasıyla U=33.0 p=0.0032 ve U=30.5 p=0.0022). A grubu ile İD grubu arasında (sırasıyla U=37.5 p=0.3949 ve 39.5 p=0.4746) ve İD grubuyla İMD grubu arasında (sırasıyla 14.0 p=0.1760 ve U=10.5 p=0.0750) anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

d) STAI-S 2. hafta dışında gruplar arasında fark göstermektedir (her hafta için sırasıyla kikare=10.4432 p=0.0053, kikare=9.7479 p=0.0075, kikare=5.7707 p=0.0555, kikare= 12.2107 p=0.0022). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için uygulanan Mann-Whitney-U testine göre

**Tablo 2. Anksiyete-iyileşen depresyon-iyileşmeyen depresyon gruplarında her hafta için kalan belirti sayısı, belirti iyileşme indeksi (BTİ) ve global düzelme indeksi (GDİ) ortalama ve standart sapmaları**

Gruplar	Belirti sayısı	BTİ	GDİ
Anksiyete grubu (A) 0. hafta	19.2 + -5.4057	-	-
Anksiyete grubu (A) 1. hafta	12.65±5.8154	6.6316±1.6836	2.85±0.9333
Anksiyete grubu (A) 2. hafta	11.95±6.37	7.1203±1.8110	2.95±0.8870
Anksiyete grubu (A) 3. hafta	10.9±6.828	7.4038±1.7855	3.45±0.887
İyileşen depresyon grubu (İD) 0. hafta	22.4±5.7706	-	-
İyileşen depresyon grubu (İD) 1. hafta	18.4±4.4497	4.1018±1.6843	1.8±0.8367
İyileşen depresyon grubu (İD) 2. hafta	12.0±3.8079	6.6782±2.0734	3.0±1.2247
İyileşen depresyon grubu (İD) 3. hafta	12.4±2.3022	6.8198±1.7871	3.0±0.7071
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 0. hafta	28.4±5.2324	-	-
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 1. hafta	21.3±10.1330	5.0008±2.0864	2.3±1.0593
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 2. hafta	20.0±8.6795	5.9038±2.0395	2.6±0.9661
İyileşmeyen depresyon grubu (İMD) 3. hafta	21.1±9.4098	5.7914±2.1287	2.5±0.8498

0, 1 ve 3. haftalarda fark A grubuyla İMD grubundan kaynaklanmaktadır (sırasıyla  $U=32.5$   $p=0.0029$ ,  $U=37.0$   $p=0.0037$  ve  $U=20.5$   $p=0.0005$ ). A grubu ile İD grubu arasında (sırasıyla  $U=23.0$   $p=0.0654$ ,  $U=28.5$   $p=0.1430$  ve  $U=30.5$   $p=0.1847$ ) ve İD grubuyla İMD grubu arasında (sırasıyla  $U=16.0$   $p=0.2621$ ,  $U=20.0$   $p=0.5385$  ve  $U=17.0$   $p=0.3246$ ) anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

## 2) İyileşen depresyon grubu, belirti sayısı ve belirti iyileşmesine göre anksiyete grubu ve iyileşmeyen depresyon grubuna göre nerede bulunmaktadır?

İD; AG ve İMD grupları ortanca değerleri kullanan parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır; BTİ ve GDİ aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Belirti iyileşme indeksi (BTİ) iyileşen belirtilerin başlangıçta varolan belirti sayısına bölünüp 10'la çarpılarak bulunmuştur. Global düzelme indeksi (GDİ) hastaların kendi durumlarını puanlamalarıyla oluşmuştur (Tablo 2).

Belirti sayısı her haftada Kruskal-Wallis testine göre A, İD ve İMD gruplarında farklılık göstermektedir (0. hafta  $kikare=12.7963$   $p=0.0017$ , 1. hafta  $kikare=8.5924$   $p=0.0136$ , 2. hafta  $kikare=6.4479$   $p=0.0398$ , 3. hafta  $kikare=8.3563$   $p=0.0153$ ). 0. haftadaki anlamlılık A grubu ile İMD grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktadır ( $U=21.0$   $p=0.0005$ ) (A-İD-  $U=33.0$   $p=0.2468$ , İD-İMD-  $U=10.5$   $p=0.0729$ ). 1. haftada da aynı durum görülmektedir ( $U=40.5$

$p=0.0088$ ) (A-İD-  $U=22.5$   $p=0.0613$ , İD-İMD  $U=19.0$   $p=0.4616$ ). 2. haftada (A-İMD  $U=47.5$   $p=0.01$ ) (A-İD-  $U=8.5$   $p=0.0427$ , İD-İMD  $U=47.0$   $p=0.8382$ ) ve 3. haftada da ( $U=36.5$   $p=0.0051$ ) (A-İD-  $U=48.0$   $p=0.8917$ , İD-İMD  $U=9.5$   $p=0.0572$ ) fark A grubuyla İMD grubundan kaynaklanmaktadır.

GDİ ve BTİ açısından haftalar arasında grup farklılıkları sadece 1. haftada (hem GDİ hem BTİ için) ve 3. haftada (sadece GDİ için) bulunmaktadır (1. hafta BTİ  $kikare=7.6397$   $p=0.0229$ , GDİ  $kikare=6.0457$   $p=0.0487$ ; 3. hafta GDİ  $kikare=6.6438$   $p=0.0361$ ). BTİ'nin 1. haftadaki farklılığı hem A-İMD hem de A-İD arasındadır (sırasıyla ( $U=50.0$   $p=0.01$ ,  $U=15.0$   $p=0.001$ , İD-İMD  $U=20.0$   $p=0.5403$ ). GDİ'nin 1. haftasındaki fark ise A-İMD grupları arasındadır ( $U=47$   $p=0.001$ ) (A-İD-  $U=35.0$   $p=0.2790$ , İD-İMD  $U=18.0$   $p=0.3061$ ). GDİ'nin 3. haftasındaki fark da A-İMD grupları arasındadır ( $U=21$   $p=0.005$ ) (A-İD-  $U=63.0$   $p=0.0824$ , İD-İMD  $U=18.5$   $p=0.3664$ ).

## 3) İyileşen ve iyileşmeyen depresyon gruplarında belirti başlama zamanı arasında fark var mıdır?

İD ve İMD gruplarının belirti başlama zamanlarına göre değerlendirmesi BETİS'teki depresyon belirtilerinin, hastalığın başlaması ile beraber ya da ilk ay içinde, başlangıçtan 1-2 ay sonra, 2-3 ay sonra, 3-6 ay sonra, 6. aydan sonra olmak üzere sınıflandırıldıktan sonra  $kikare$  testi ile yapıldı. Buna göre depresyon belirtilerinin başlama zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı ( $U=0.750$   $p=0.687$ , enerji kaybı-  $kikare=5.550$

p=0.235, dikkat dağınıklığı- kıkare= 3.750 p=0.441, isteksizlik- kıkare=6.000 p=0.306, libido kaybı- kıkare=1.400 p=0.497, yavaşlama- kıkare=3.750 p=0.290, zevk alamama- kıkare=3.545 p=0.471, suçluluk-değersizlik hissi- kıkare=1.500 p=0.472, ajitasyon- kıkare=3.686 p=0.297, intihar düşüncesi- kıkare=0.536 p=0.667, gelecekle ilgili umutsuzluk- kıkare=4.286 p=0.509).

## TARTIŞMA

### İyileşen depresyon grubu ölçek puanları, belirti sayısı ve belirti iyileşmesine göre anksiyete ve iyileşmeyen depresyon gruplarına göre nerede bulunmaktadır?

İyileşen depresyon grubu (İD) ve iyileşmeyen depresyon grubunun (İMD) aldıkları puanlara bakıldığında her ölçek için geçerli olmak üzere, her haftada İD puanlarının İMD'ye göre daha düşük olduğu gözlenmektedir (Tablo 1). Gruplar arası kıyaslama anksiyete grubu da dahil edilerek yapıldığında HAM-D ölçeğinde 0. haftada A her iki gruptan da farklı bulunmuştur. Diğer 2 grup arasında ise 0. haftada bir fark görülmemektedir. A diğer haftalarda da İMD'ye göre sürekli olarak anlamlı derecede düşük puanlar göstermektedir. İD ile A farkı 1. haftada sürerken 2. haftadan itibaren kaybolmaktadır. İD ile İMD arasında HAM-D puanları arasında hiçbir haftada fark bulunmamaktadır. HAM-A puanlarına bakılacak olursa A'nın 0, 1. ve 3. haftalarda İMD'den, 1. haftada da aynı zamanda İD'den anlamlı düzeyde düşük puanlara sahip olduğu gözlenmektedir.

Bu bulgularda İD'nin depresyon düzeyinin ortalama 2. haftada A'dan fark göstermeyecek düzeyde düştüğü izlenimi edinilmektedir. Diğer bir deyişle İD'de depresyon düzeyi İMD'ye göre daha fazla azalmakta ve bu düzeyler A ile İMD arasındaki bir noktada kalmaktadır.

Benzer biçimde STAI-D'de 0. ve 3. haftada, STAI-S'de ise 0, 1 ve 3. haftalarda sadece A ile İMD arasında bir farkın olduğu gözlenmektedir (Tablo 1). İD'nin bu ölçeklerle ilgili puanları bir anlam oluşturacak düzeyde ne A puanlarından yüksektir, ne de İMD puanlarından çok düşüktür. Başka bir deyişle 2 grubun puanlarının tam ortasında kalmaktadır.

Her üç grubun yaşam olayları (YO) skorları ortalamalarına bakıldığında da İG'nin iki grup arasında bir yerde bulunduğu gözlenmektedir. Gruplar arasında sadece anlamlılığa eğilim ortaya çıkarken, bu eğilimin

A ve İMD grupları arasında kaynaklandığı görülmektedir. Yine İD grubu diğer iki gruba bir fark göstermemektedir.

Belirti sayısı bakımından A-İMD gruplarındaki farklılık 3 hafta boyunca sürmekte, İG grubu yine ara pozisyonda kalmaktadır. Düzelmeyi tanımlamada daha duyarlı olan BTİ ve GDİ'ye bakıldığında, BTİ açısından gruplar sadece 1. hafta için bir fark göstermekte ve ilk haftada A grubunda belirti iyileşme yüzdesi diğer iki gruba göre daha yüksek olmaktadır; ancak 2 ve 3. haftalarda gruplar BTİ bakımından birbirlerinden ayrılmamaktadır. İlginç olarak GDİ de ise, yani hastanın kendindeki düzelme hissine göre A ve İMD grupları arasında 3. haftada fark bulunmaktadır. A ve İD arasında bulunan 1. haftadaki fark ise 3. haftada kaybolmaktadır; başka bir deyişle belirti düzelme yüzdesine göre gruplar 3. haftada aynı düzelmeyi gösterirken, düzelme hissi bakımından A grubunda bu İD grubuna göre daha erken başlamaktadır.

Çalışmanın ölçekler ve belirtilerle ilgili bu bulguları, anksiyöz depresif bir pozisyon gösteren bir alt grubun varlığını düşündürmektedir. Anksiyöz depresif pozisyon; ne bir anksiyete ne de bir depresif bozukluk olarak görülmektedir (Stavrakaki ve Vargo 1986). Anksiyeteli depresyonda biyolojik olarak, hem anksiyete hem de depresyon oluşturan substratların eşzamanlı olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır (Johnson 1985). Bu konuda şöyle bir varsayım ileri sürülebilir; depresyon oluşturuca substratlar eşzamanlı olarak anksiyete oluşturuca substratlar tarafından ateşlenmektedir. Bu nedenle bu alt grupta tek başına benzodiyazepinler de (BZN) etkili olabilir. Anksiyeteli depresyon diyebileceğimiz, BZN'lere yanıt vermeyen hastalarda ise olasılıkla depresyon oluşturan substratlar eşzamanlı olarak anksiyete oluşturan substratları ateşlemektedir.

BZN'lere yanıt veriyor olsa da bu küçük sayıdaki alt gruba bir anksiyete bozukluğu olarak yaklaşmak yanlış olacaktır. Bu çalışmadan elde edilen veriler bu alt grubun anksiyete bozuklukları kadar iyileşemediğine, belirtilerin daha geç düzeldiğine işaret etmektedir. Bazı anksiyete bozukluğu olan hastaların önceden depresyon geçirmiş oldukları ve bu kişilerde anksiyete bozukluğunun gidişi esnasında depresyon belirtilerinin görülebileceği bilinmektedir (Breier ve ark. 1984). Burada ilginç olan bu çalışmada saptanan alt grubun bu sözü edilen hastalardan farklı olup olmadığıdır. Zira bizim çalışmamıza alınan hastaların

hiçbirinde önceden geçirilmiş farklı doğada bir psikiyatrik rahatsızlık bulunmamaktadır.

Yine bu gibi izleme çalışmalarında olguların %30'unun (bu oran çalışmamızdaki iyileşen depresyon grubunun tüm depresyon grubundaki oranına eşittir) sadece plasebo ile iyileştiği belirtilmektedir (Morris ve Beck 1974, Fairchild ve ark. 1986, Brown ve ark. 1988, Khan ve ark. 2002). Plaseboya yanıt veren depresyon olgularının hafif ve orta şiddet düzeyine sahip olduğu tetikleyici yaşam olaylarının daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Brown ve ark. 1992). Bizim çalışmamızda yaşam olaylarının bir farklılık göstermemesi, benzodiyazepinlere ve plaseboya yanıt veren depresif bozukluk tanısı almış olguların ne gibi farklı özellikler gösterdiği araştırılacak ilginç bir konu olarak durmaktadır.

İyileşen depresyon alt grubu ile iyileşmeyen depresyon alt grubunun belirti başlama zamanları ayırt edilebilir mi?

İD ve İMD gruplarının belirti başlama zamanlarına göre incelemesinde BETİS'teki mutsuzluk, enerji kaybı, dikkat dağınıklığı, isteksizlik, libido kaybı, yavaşlama, zevk alamama, suçluluk-değersizlik hissi, ajitasyon, intihar düşüncesi, gelecekle ilgili umutsuzluk belirtileri ele alınmıştır, ancak iki grup kıyaslandığında bu belirtilerin hastalığın ilk bir ayında başlama oranlarının birbirinden farklı olmadığı görülmektedir. Başka bir deyişle İD grubu depresyon çekirdek belirtileri, bu belirtilerin başlama zamanı ve başlangıçtaki depresyon şiddet düzeyi bakımından İMD grubundan ayrılmamaktadır.

Bu bulgunun sonucunda bir varsayım olarak şu akla gelmektedir: Bilindiği gibi karışık anksiyete depresyon fenomeni daha çok epidemiyolojik çalışmalarda eşik altı bir durum olarak saptanabilmektedir (Eaton ve Ritter 1988) ve BZN'lere iyi yanıt verdiği düşünülmektedir (Tiller ve ark. 1989). Olasılıkla eşik altı bu durumun sendromal düzeye çıkmasıyla ayaktan sağtım birimlerine başvuran anksiyeteli depresif olguların

arasına bu olgular karışmaktadır. Belki de bu iyileşen alt grup karışık anksiyete depresyon sendromunun bu biçimdeki klinik görüntüsü olarak nitelendirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada varsayım olarak öne sürülen "anksiyeteli depresyon olgularının bir kısmı aslında bir anksiyete bozukluğudur" önermesi kanıtlanamamıştır. Zira bulgulardan anlaşıldığı gibi depresyon grubunda iyileşen bir depresyon alt grubunun bulunduğu, ancak bu alt grubun ne anksiyete bozukluğu grubundan ne de iyileşmeyen depresyon alt grubundan ayrılabilirdiği görülmektedir. İyileşen depresyon grubunda depresif belirtiler hastalığın başlangıcında bulunmaktadır ve iyileşmeyen depresyon grubundan ayırt edilememektedir. Ancak 3. haftanın sonunda bu depresif belirtiler kaybolmakta, iyileşen depresyon grubu anksiyete grubundan böylece farklılık göstermemektedir.

Bu çalışma kesitsel değerlendirmede belirti niteliği ve belirti başlama zamanı göz önüne alındığında iyileşen ve iyileşmeyen depresyon gruplarını birbirinden ayırt etmede de bir öngörü ortaya çıkaramamıştır. Başka bir deyişle belirti niteliği ve belirti başlama zamanının hangi depresyon olgularının benzodiyazepin ile iyileşebileceğini saptama konusunda yararlı olmadığı görülmüştür.

Diğer yandan bu çalışma az sayıda olgu ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma plasebo kontrollü bir çalışma değildir. Ve nihayet halen daha benzodiyazepinlerin depresif belirtilere etkisi olup olmadığı her ne kadar bugün için kabul edilen görüş alprazolam dışında etkisi yoktur şeklinde olsa da tartışmalı bir konudur (Johnson 1985). Bu çalışma bu tartışmaya girmemiş ve dayanak noktası olarak yukarıda belirtilen üzerinde görüş birliği olan bilgiyi almıştır. Bu üç nokta bu çalışmanın sınırlılıkları olarak görülmektedir. Bu nedenle bulguların doğurguları yorumlanırken bu sınırlılıkları göz önüne alınmalıdır. Yine aynı nedenlerle bu çalışmanın sonuçlarının benzer bir çalışmayla ve uygun örneklem sayısı ile yinelenmesine gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi, 4:251-260.
- Angst J (1997) Depression and anxiety: Implications for nosology, course, and treatment. J Clin Psychiatry, 58(Suppl 8):3-5.
- Angst J, Dobler-Mikola A (1985) The Zurich Study. VI. A continuum from depression to anxiety disorders? Eur Arch Psychiatry Neurol Sci, 235:179-186.

- Birsöz S (1980) Hastalık öncesi yaşam değişimleriyle ruhsal sonuçları üzerine bir inceleme. Yayınlanmamış Doç. tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Boratav C (1997) Belirti Tarama ve İzleme Skalası (BETİS): Geçerlik ve güvenirliliği. Yayınlanmamış çalışma.
- Boratav C (1997) Hamilton Anksiyete Ölçeği: Geçerliği-güvenirliliği ve faktör yapısı. Yayınlanmamış çalışma.



- Boratav C (2000) Duygudurum bozuklukları ve nozoloji: eleştirel bir inceleme. *Duygudurum Bozuklukları*, 1:18-27.
- Breier A, Charney DS, Heninger GR (1984) Major depression in patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 41:1129-1135.
- Brown WA, Dornseif BE, Wernicke JF (1988) Placebo response in depression: a search for predictors. *Psychiatry Res*, 26:259-264.
- Brown WA, Johnson MF, Chen MG (1992) Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo. *Psychiatry Res*, 41:203-214.
- Clark DA, Beck AT, Beck JS (1994) Symptom differences in major depression, dysthymia, panic disorder, and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 151:205-209.
- Eaton WW, Ritter C (1988) Distinguishing anxiety and depression with field survey data. *Psychol Med*, 18:155-166.
- Eaton WW, Dryman A, Sorenson A ve ark. (1989) DSM-III major depressive disorder in the community: A latent class analysis of data from the NIMH epidemiologic catchment area. *Br J Psychiatry*, 155:48-54.
- Fairchild CJ, Rush J, Vasavada N ve ark. (1986) Which depressions respond to placebo? *Psychiatry Res*, 18:217-226.
- Hisli N (1988) Beck depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 22:118-126.
- Hisli N (1989) Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*, 23:3-13.
- Holmes TH, Rahe R H (1967) The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*, 11:213-218.
- Johnson DA (1985) The use of benzodiazepines in depression. *Br J Clin Pharmacol*, 19(Suppl 1):31-35.
- Khan A, Leventhal RM, Khan SR ve ark. (2002) Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*, 22:40-45.
- Leuchter AF, Cook IA, Witte EA ve ark. (2002) Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, 159:122-129.
- Morris J, Beck A (1974) The efficacy of antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 30:667-674.
- Öner N (1996) Türkiyede kullanılan psikolojik testler. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 298-305.
- Öner N, Lecompte A (1985) (Sürekli) Durumluk-sürekli kaygı envanteri el kitabı. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.
- Roth M (1981) Problems in the classification of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 290:42-51.
- Sorias S, Saygılı R, Elbi H (1988) DSM-III-R yapılandırılmış klinik görüşmesi (SCID) Türkçe versiyonunun retest ve kullanıcılar arası uyuma güvenilirliğinin araştırılması. XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi GATA, Ankara.
- Stavrakaki C, Vargo B (1986) The relationship of anxiety and depression: a review of the literature. *Br J Psychiatry*, 149:7-16.
- Tiller J, Schweitzer I, Maguire K ve ark. (1989) Is diazepam an antidepressant? *Br J Psychiatry*, 155:483-489.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R ve ark. (2002) Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 10;287:1840-1847.
- Yazıcı K, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9:114-117.