

Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Tedavisi ve Yeni Yaklaşımlar

Dr. Ömer Saatçioğlu¹

ÖZET:

YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİ VE YENİ YAKLAŞIMLAR

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), aşırı sıkıntı veya endişe ve çok sayıda bedensel-psikolojik belirtileri içerir. Psikiyatrik bozukluklardan en sık görülenlerden birisidir. Bu yazıda özellikle YAB'nun tedavisi ve tedaviyle ilgili yeni yaklaşımlar ele alınmıştır. YAB ile ilgili kapsamlı literatür (MEDLINE, APEL, PSYCHLIT) taraması yapılmış konu ile ilgili psikiyatrik, tıbbi ve psikolojik makaleler ve kitaplar incelenmiştir. Bu gözden geçirme yazısı YAB'nun tanımını, klinik gidişini, tedavisi ve tedavideki yeni gelişmeleri içermektedir. YAB çocukluk döneminde başlar ve uzun seneler devam eder ve sıklıkla depresyon ve kişilik bozuklukları ile birlikte görülür. YAB'nun kronik yapısının olması sebebiyle tedavinin aylar ya da yıllarca sürdürülmesi gerekebilir. Tedavi farmakoterapi ve çeşitli psikoterapileri kapsamaktadır. Kısa dönem tedavi için benzodiazepinler (BZ) yarar sağlar. Ayrıca buspiron ve antidepresanlar da YAB olan hastalarda yarar sağlamaktadır. Hastalara, semptomların kontrol altına alınmasını ve yan etkilerin tolere edilmesini sağlayan yeterli düzeyde doz titrasyonunu içeren farmakolojik girişimlerde bulunulmalıdır. Uygun farmakoterapi girişimine yanıt vermeyen hastalar için yeniden psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: yaygın anksiyete bozukluğu, farmakoterapi, psikoterapi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:60-77

ABSTRACT:

TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER AND NEW APPROACHES

Generalized anxiety disorder (GAD) includes excessive worry or anxiety and the number of physical and psychologic symptoms. GAD is some of the most frequent psychiatric disorders. In this article, the treatment and the new approaches of the treatment in GAD were particularly evaluated. It was used computerized literature (MEDLINE, APEL, PSYCHLIT) searches to identify clinical, research, and review articles on this subject. Various journals and textbooks from the psychiatric, medical and psychology literature were accessed. This review includes findings on the identification of GAD, clinical presentations, outcome and treatment interventions. GAD commonly develops in childhood and continues for many years, and it frequently occurs with depression and personality disorders. Because of the frequently chronic nature of generalized anxiety disorder, they may need to be continued for months to years. Treatment consists of pharmacotherapy and various forms of psychotherapy. The benzodiazepines are used for short-term treatment. Buspirone and antidepressants are also used for the pharmacologic management of patients with generalized anxiety disorder. Patients must receive an appropriate pharmacologic trial with dosage titrated to optimal levels as judged by the control of symptoms and the tolerance of side effects. Psychiatric reevaluation should be considered for patients who do not respond to an appropriate trial of pharmacotherapy.

Key words: generalized anxiety disorder, pharmacotherapy, psychotherapy

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:60-77

GİRİŞ

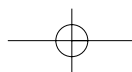
Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), tanı sistemlerine DSM-III ile birlikte girmiş olan yeni bir anksiyete bozukluğu tanısıdır. Akut ve şiddetli anksiyete atakları ile daha düşük şiddette ve daha kronik anksiyete klinisyenlerce eskiden beri ayırt edilebilmesine karşın, bunlar çoğunlukla birarada ya da birbirlerinin yerini tutar biçimde kavramlaştırılmıştır. Bu durum benzer klinik sendromları tanımlayan çok sayıda tanı (Da Costa

sendromu, efor sendromu, asker kalbi, anksiyete histerisi, anksiyete nevrozu, kardiyak nevroz, irritabl kalp, nörosirkulatuvar asteni, hiperventilasyon sendromu, atipik depresyon, fobik anksiyete/depersonalizasyon sendromu vb.) oluşmasına yol açmıştır (1, 2). Bu sendromların tanımlanışında bazen panik atağı fenomenleri, bazen kronik ve yaygın anksiyete öğeleri, bazen de anksiyetenin somatik belirtileri ön plana çıkarılmıştır. Psikiyatri literatüründe en yaygın kullanılan, Freud'un tanımladığı anksiyete nevrozudur. Anksiyete nevrozunun trisiklik antidep-

¹Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Ömer Saatçioğlu, Ataköy, 9. Kısım, A5-A Blok, Kat 12, Daire:61 34750 İSTANBUL

Telefon: +90 (212) 572 9596 Fax: +90 (212) 572 9598
E-mail: o Saatcioglu@superonline.com



Tablo 1. Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanı Kriterleri (DSM IV)

- A. En az 6 ay süreyle hemen her gün ortaya çıkan, birçok olay ya da etkinlik hakkında (işte ya da okulda başarı gibi) aşırı anksiyete ve üzüntü (endişeli beklentiler) duyma.
- B. Kişi, üzüntüsünü kontrol etmeyi zor bulur .
- C. Anksiyete ve üzüntü, aşağıdaki altı semptomdan üçüne (ya da daha fazlasına) eşlik eder (son 6 ay boyunca hemen her zaman en azından bazı semptomlar bulunur). Not:Çocuklarda sadece bir maddenin bulunması yeterlidir .
- (1) huzursuzluk, aşırı heyecan duyma ya da endişe
 - (2) kolay yorulma
 - (3) düşüncelerini yoğunlaştırmada zorluk çekme ya da zihnin durmuş gibi olması
 - (4) irritabilite
 - (5) kasgerginliği
 - (6) uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da sürdürmekte güçlük çekme ya da huzursuz ve dinlendirmeyen uyku)
- D. Anksiyete ve üzüntü odağı bir Eksen 1 bozukluğunun özellikleri ile sınırlı değildir , örn. anksiyete ya da üzüntü bir Panik Atağı olacağı (Panik Bozukluğunda olduğu gibi), genel bir yerde utanç duyacağı (Sosyal Fobide olduğu gibi), hastalık bulaşmış olma (Obsesif-Kompulsif Bozuklukta olduğu gibi), evden ya da yakın akrabalarından uzak kalma (Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğunda olduğu gibi), kilo alma (Anoreksiya Nervozada olduğu gibi), birçok fizik yakınmanın olması (Somatizasyon Bozukluğunda olduğu gibi) ya da ciddi bir hastalığının olması (Hipokondriazisde olduğu gibi) ile ilgili değildir ve anksiyete ve üzüntü sadece Posttravmatik Stres Bozukluğu sırasında ortaya çıkmamaktadır .
- E. Anksiyete, üzüntü ya da fizik yakınmalar klinik açıdan belirgin bir strese ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur .
- F. Bu bozukluk bir maddenin (öm. kötüyekullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir ve sadece bir Duygudurum Bozukluğu, Psikotik bir Bozukluk ya da Yaygın Gelişimsel Bozukluk sırasında ortaya çıkmamaktadır.

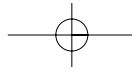
resanlara ve benzodiazepinlere farklı yanıt vermesine bağlı olarak, iki ayrı anksiyete sendromunu içerdiği öne sürülmüştür (3). Başka gözlemlerle de desteklenen bu bulgu DSM-III sınıflandırmasında anksiyete nevrozu tanısı yerine panik bozukluk (PB) ve YAB tanıların konmasına yol açmıştır (4). YAB ile ilgili tanı sorunları DSM-III-R'de bir ölçüde giderilmiştir. Uyum bozuklukları kategorisinden ve yaşam olaylarına reaktif, kısa süreli anksiyete hallerinden ayırabilmek amacıyla tanı için gerekli olan 1 aylık süre, 6 aya çıkarılmıştır. Ayrıca 18 semptomluk listeden 3 semptom yerine, 6 semptom aranması ölçütü getirilmiştir (5). Bu yeni ölçütler uygulandığında, YAB'nun çok yüksek bulunan, genel toplumdaki yaşam boyu prevalans oranlarında büyük düşüşler olduğu görülmüştür (6). DSM-III-R ile 1'inci eksen de çoğul tanı koyma olanağının sağlanması ve endişe kavramının vurgulanması YAB'nun bağımsız bir tanısal kategori olarak güçlenmesini sağlayabilmiştir (7). DSM-IV' te "aşırı anksiyete ve endişe"yi niteleyen "gerçekdışı" sözcüğü kaldırılmış, endişenin denetlenemez olduğu vurgulanmış ve toplumsal, mesleki alanlar ve işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulma yapması gerektiği belirtilmiştir (8). İlişkili semptomlar üzerinde yapılan çalışmalar da otonomik etkinlik artışı semptomlarının YAB'na

özgül olmadığını, motor ve ruhsal gerilim semptomlarının daha çok bulunduğunu göstermesi üzerine; 18 semptomluk liste 6'ya, ölçüte uygunluk için gereken semptom sayısı 6'dan 3'e indirilmiştir (8,9). Böylece YAB kliniğinin ve sınırlarının daha netleşerek güvenirliliğinin artacağı umulmaktadır. DSM-IV tanı kriterleri Tablo1. de gösterilmiştir.

YAB' nun yaşam boyu prevalansı %4,1-6,6 olup, bu hastaların doktora başvuru oranı diğer hastalıklardan 2 kat daha fazla bulunmuştur. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Başlangıç belirtileri genellikle kademeli olarak artış ve şiddetlenme gösterir. Başlangıç yaşı ortalama 20 yaş öncesidir ve alevlenme iyileşme dönemleri ile giden kronik seyir gösterir (10-13). YAB'da kaslarda gerginlik, irritabilite, uykusuzluk, yorgunluk, yerinde duramama gibi psikolojik aşırı uyanılma olur. Bilişsel sürecin bozularak konsantrasyonda azalma, sorunlara gereğinden fazla önem verme ve aşırı endişelenme belirginleşir. Başatma yöntemlerinin yetersizleşmesiyle kaçınma, erteleme, sorun çözmede güçlük ortaya çıkar (14,15).

Ayrıncı Tanı

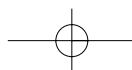
Anksiyete, birçok tıbbi durumda ve ruhsal bozuk-

**Tablo 2. Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Panik Bozukluk ve Major Depresyon' un Özellikleri**

Bozukluk	Ayırt edici özellik	Başlangıç yaşı	İlişkili belirtiler	Hastalığın gidişi	Aile öyküsü
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	Belli bir konuda endişe duyma	20' li yaşın başlangıcı	Yerinde duramama, motor gerginlik, yorgunluk	Kronik	Yaygın anksiyete bozukluğu panik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı
Panik bozukluk	Yoğun, kısa süreli akut anksiyete, ani olabilen değişken sıklıkta ataklar	Bimodal başlangıç (ergenlik dönemi-30 lu yaşların ortası)	Kalp atımında hızlanma, titreme, terleme, nefes darlığı	İyileşme ve tekrarlama periyodlarıyla seyredir	Panik bozukluk, major depresyon, alkol kötüye kullanımı
Major depresyon	Dirençli çökkün mizaç; dirençli anksiyete eşlik edebilir	20'li yaşların ortası	Nörovejetatif belirtiler (uykusuzluk, iştahsızlık, azalma, suçluluk)	Belirtiler düzelebilir ancak yeniden ortaya çıkabilir	Major depresyon, alkol kötüye kullanımı

lukta görülen bir belirtidir. Ayırıcı tanıda iyi bir anamnez ve öykü alma, fizik ve ruhsal muayene ve gerekli laboratuvar incelemeleri ile tanı koyma kolaylaşır. Başka bir eksen I bozukluğu olsa bile YAB tanısı konabilir. Bunun koşulları DSM-IV' teki YAB "D" ölçütü ile açıklanmıştır. Endişenin odağı diğer bir bozuklukla ilişkili olmamalıdır. Endişeyi obsesyonel düşüncelerden ayırmak önemlidir. Obsesyonel düşünceler yalnızca her günkü ya da gerçek yaşam sorunlarıyla ilgili aşırı endişeler değildir. Aksine sıklıkla zorlantı, dürtü ve imgeler biçimini alan ego-distonik düşünceler değildir ve çoğuna kompulsyonlar eşlik eder (8). Uyum bozukluğundaki anksiyete 6 aydan kısa, bir yaşam olayına tepkisel ve herhangi bir anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşılamayan bir anksiyetedir. Patolojik olmayan anksiyete ile YAB anksiyetesi ayırımında endişenin denetlenemez olması, işlev bozucu niteliğine bakılması gerekir. YAB' ndaki anksiyete daha yaygın, belirgin ve daha uzun sürelidir. Ayrıca günlük yaşam anksiyetelerine bedensel belirtilerin eşlik etmesi az görülür. Son olarak kişideki endişe nedeni sayısı ne kadar çoksa YAB olasılığı da o kadar yüksektir (8,9). YAB'nda depresyon olmasa bile bazı depresif belirtiler görülebilir (11,16). Depresyon-YAB birlikteliği de sıktır. Depresyon epizodlarında anksiyete semptom olarak bulunabildiği için, depresyonun gidişi sırasında ek olarak bir YAB tanısı konmamalıdır (8,17). YAB'unda yaşam kalitesinin depresyonla kıyaslandığı bir çalışmada, yaşam kalitesi YAB'nda daha düşük bulunmuştur (18). Tablo 2. de YAB, panik bozukluk ve major depresyonun özellikleri karşılaştırılmıştır.

Şizofreninin başlangıç döneminde yoğun anksiyete bulunabilir. Düşünce bozukluğunun olması ile ayrılabilir. YAB, paranoid bozukluklar ve diğer psikotik bozukluklarla karışabilir (19). Alkol kötüye kullanımı ve borderline kişilik bozukluğunun en önemli semptomlarından biri anksiyetedir. Bazen YAB'lu hastalar yanlışlıkla bu tanıları alabilir ya da bunlarla bir arada karşımıza çıkabilirler. Birincil hastalığın tedavisiyle anksiyete belirtileri yatışabilir. Anksiyete semptomları doğrudan özgül bir genel tıbbi duruma bağlı ise genel tıbbi bir duruma bağlı anksiyete bozukluğu tanısı konmalıdır (8,20). Bu belirleme öykü, laboratuvar bulguları ve fizik bakı temelinde yapılır. Tremor, terleme, taşikardi, hipertansiyon belirtileriyle hipertiroidi; kolaylıkla YAB tanısı alabilir. İki birlikte de görülebilir. Kardiyak hastalıklar ve YAB'nun ayırıcı tanısında gerekirse EKG, eforlu EKG, ekokardiyografi ve Doppler gibi ileri tetkikler yapılabilir. Feokromositomada anksiyete belirtileri görülür. Hastada sigarayla hipertansif krizler oluşması bu tanıyı düşündürür. Anksiyetede terleme el, baş ve alıdayken; feokromositomada çoğunlukla göğüs ve sırt bölgesindedir. Feokromositomalı hastalar haraketsiz kalmak isterlerken, anksiyöz hastalar da psikomotor etkinlik artmıştır (11). Temporal epilepside anksiyete belirtilerinin yanı sıra otomatizmalar görülebilir. Hipoglisemi, kafeinizm, madde kullanım bozukluğu YAB'na benzer klinik görünüm oluşturabilir. Anksiyetenin etyolojisi madde kullanımına bağlıysa madde kullanımına bağlı anksiyete bozukluğu tanısı konmalıdır (8).



Tedavi

YAB'nun tedavisinde ilaç tedavisi, davranışçı ve bilişsel psikoterapiler, relaksasyon eğitimi gibi tedavi yöntemlerinin yararlı olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin birbirlerine üstünlüğü yeterince araştırılmamıştır (9,15,20). Hangi tedavi seçilirse seçilsin, başlangıçta hastayla anlaşmak, eğitim ve güvence vermek yararlıdır (19).

YAB tedavisine yönelik pek çok farklı kaynak bulunmaktadır. Ancak YAB tanısı konan hastaların %66' sının tedaviye hiç başvurmadığı bildirilmiştir (11). Tedavide hem farmakolojik hem de psikolojik uygulamaların kullanıldığı birleşik modelin kullanılması önerilmektedir (21). YAB' nun tedavisi için gereken ilaçların seçimi ve tedavinin yöntemi önemlidir. Tıbbi durumlardan veya yasa dışı madde kullanımından kaynaklanan anksiyetenin özellikle ayırt edilmesi başlangıç tedavisi için önem teşkil etmektedir. Psikiyatrik değerlendirmede depresyon, psikoz veya diğer psikiyatrik durumların ayırt edilmesi önemlidir. Anksiyeteyi artırabilecek ürünlerden uzak durulması öğütlenmelidir. Mümkünse kafein içeren gıdalar (kola, çay, kahve) ve çikolata diyetten kaldırılmalıdır (19,21). Teofilin, stimülanlar, dekonjestanlar, kokain, esrar ve alkol kullanımı durdurulmalıdır. Hastanın alkol ve madde kullanımını gizleyebileceği akılda tutulmalıdır. Bunun dışında kalan ve anksiyeteye yol açabilecek tüm tıbbi durumlar dışlandıktan sonra anksiyete tedavisine geçilir (19).

Farmakolojik tedavinin yanısıra, psikoterapötik yaklaşımlar da önerilmektedir. Ancak, bu tedaviler yeterince araştırılmamıştır. Yapılan çalışmalarda, kesinleşmemiş tedavi uygulamaları, kontrol grubunun olmaması, az sayıda örneklem ve izleme çalışmalarının olmamasını içeren metodolojik sorunlar bulunmaktadır. Özellikle hafif yada orta şiddetli anksiyetesi olan hastalarda psikoterapötik yaklaşımlar oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. YAB' nun farmakoterapötik uygulaması için anksiyete belirtilerinin tedavisinde yarar sağlayan pek çok bileşker vardır. Bunlardan alkol, anksiyete belirtilerinin akut azalmasını sağlayan belki de ilk ajandır. Merkezi sinir sistemini (MSS) deprese eden barbitüratlar, paraldehid, bromidler, glutetimid, meprobamat, metokualon, metipirilon gibi pek çok bileşkerler uykuyu bozukluğu ve anksiyete tedavisine yönelik olarak araştırılmaktadır. Günümüzde YAB için Amerika Birleşik Devletleri' nde FDA(Food and Drug

Administration) tarafından onaylanmış her biri farklı etki profili ve etki mekanizmasına sahip üç ilaç bulunmaktadır (21,22):

- Benzodiazepinler
- Buspiron
- Venlafaksin

Son yıllarda anksiyetenin tedavisinde β adrenerejik antagonistler, hidrosizin ve ondansetron gibi bazı ilaçlarda kullanılmaktadır. Bu yazıda, YAB' nun tedavisi; psikolojik ve farmakolojik tedavi başlıkları altında gözden geçirilmiştir.

A. Psikolojik tedavi

YAB' unda orta şiddette anksiyetesi olan hastalara farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri uygulanabilir (23,24). Farmakolojik yaklaşımların yanısıra psikolojik terapilerin de bilinmesi gereklidir. Dinamik psikoterapi, destekleyici psikoterapi ve bilişsel-davranışçı terapi yaklaşımları önemlidir. Bu farklı terapilerin hedefi şu şekilde açıklanabilir (11,22,24):

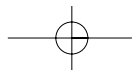
Dinamik psikoterapi: Tedavinin temeli çatışmanın çözülmesi olup; işlev bozukluğuna ait ilişkiler, uyum bozukluğuna yönelik savunmalar ele alınır.

Destekleyici psikoterapi: Anksiyetenin zedeleyici doğası, çevresel stresin azaltılması ve bozulmaya sebep olan sıkıntılı durumların düzeltilmesi sağlanmaya çalışılır.

Bilişsel-davranışsal terapi: Bilişsel yapılanma, psikolojik eğitim, gevşeme, nefes kontrolünü sağlama, yüzleşme, pratik ayırıştırma, yol gösterici benlik eğitimini içermektedir.

Bilişsel terapi, bilişsel bozuklukların yarattığı endişeleri daha gerçekçi olarak görmeyi sağlamakta ve bu şekilde daha iyi planlama yapılarak anksiyeteyi kontrol etmenin yollarını göstermektedir. Hastalar aynı zamanda "endişe için endişelenmenin" anksiyeteyi beslediğini, ertelemenin ve gözardı etmenin problemleri çözmek için işe yarar yollar olmadığını da anlarlar (25).

Günümüzde davranışçı ve bilişsel terapinin birlikte kullanıldığı psikoterapi şeklinin daha fazla yarar sağladığı belirtilmektedir. Yapılan az sayıda araştırma davranışçı-bilişsel terapinin psikodinamik psikoterapiden (26) ve farmakoterapiden (27,28) daha etkili olduğunu göstermektedir. Fakat davranışçı-bilişsel terapinin üstünlüğünün kesinlik kazanması için daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir (27-29).



Anksiyete yaşayan kişi çevreyi tehdit edici olarak algılar, çevresel uyarıların tehlike yönünde abartır ve genelleştirir. Kendisini bunlarla baş edecek güçte bulmaz ve anksiyeteye baş etmede olası yardımcı güçleri küçümser (30). Bu nedenle anksiyetesi olan kişilerdeki en temel bilişsel şemalar tehlike, tehdit ve incinebilirliktir (31). Bu temel bilişsel şemalar bireye özgü olmakta, aile ve kültürden köken almakta, erken çocukluk yaşamında ve sosyalleşme sürecinde yerleşmektedir (32). Kişiyi algıladığı “tehlikeli” ortama uyumlandırmak ve zarardan kurtarmak için, bilişsel, affektif ve davranışsal değişiklikleri içeren “anksiyete programları” devreye girer. Bu programlar, kaçma ya da döğüşme için hazırlık, uyanıklıkta artış ve otonom sinir sistemi değişiklikleri, yapılmakta olan davranışın durdurulması, çevrenin olası tehlike odakları yönünden inceden inceye gözden geçirilmesi gibi öğelerden oluşmaktadır. Böylece anksiyete kişinin ilgisini tehlikeye yöneltmesini sağlar. Kişi potansiyel tehlike yaratan uyarıların izler, tehlike oluşturmayanları dikkate almaz. Bu süreç otomatiktir ve kişinin bilinçli iradesinin dışında işler. Tehlike, kişide kaçınma ve güven arayışı davranışlarını geliştirirken, aynı anda kişide fizyolojik belirtilerde de artış olur. Fizyolojik değişiklikler, bilişsel alanda yeni tehlike ve bedensel hastalık düşünceleri geliştirir. Kişiyi güven arayışı davranışına yöneltir. Bu fizyolojik belirti artışı, ardından yeni negatif otomatik düşünce artışına yol açarak kısır döngü oluşturur. YAB’nda da erken çocukluk döneminde ve sosyalleşme sürecinde aktarılan süreçlerle otomatik düşünceler ortaya çıkar. Bu hastalarda anksiyeteye ilişkili bilişsel şemaların oluşmasından sorumlu bilişsel süreçler şunlardır (32,33):

a) *Dikkatin bağlanması (attention binding)*: Tehlike ve tehlikeye ilişkin kavramlara dikkatini odaklaştırma.

b) *Katastrofize etme (catastrophizing)*: Olaylar ve tehlikeyle ilgili olabilecek en kötü sonucu düşünüp bunun olabilirliğini artırma.

c) *Seçici soyutlama (selective abstraction)*: Geçmiş ya da bugünkü bir durumla ilgili olarak bir dizi öğeyi yadsıyıp tek bir şeyi ele alarak o şeyle ilgili kısımlar üzerinde yoğunlaşma.

d) *İkili düşünme (dichotomous thinking)*: Olayları ya kara kavramlarla tehlikeli ya da ak kavramlarla tehlikesiz olarak değerlendirme.

e) *Keyfî sonuç çıkarma (arbitrary inference)*: Yetersiz kanıtlara dayanarak rastgele sonuçlar çıkarma.

f) *Aşırı genelleştirme (overgeneralization)*.

g) *Kişiselleştirme (personalization)*.

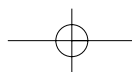
YAB ’nda uygulanan davranışçı-bilişsel psikoterapi kısa sürelidir. Ortalama 5-20 seans sürer. Başlangıçta tedavi süreci ve tedavinin amaçlarına yönelik bilgiler hastaya aktarılır. İy bir hasta-terapist ilişkisi önemlidir. Anksiyete, düşünce, duygu ve davranışla ilgili ev ödevleri verilip hastadan kayıt tutması istenir. Başlangıçta anksiyete ve ona bağlı fizyolojik semptomlara ilişkin hastanın düşünceleri ve düşünme özellikleri değerlendirilir. Davranışçı-bilişsel psikoterapilerde amaç hastanın davranışı, duyguları ve düşünceleri arasında bağlantı kurmasını sağlayarak, düşünce özelliklerini hastaya göstermektir (32,33).

Marks, YAB ’nda davranışçı-bilişsel psikoterapinin anksiyeteyi azalttığını, semptomları yatıştırdığını ve bu iyileşmenin 6-12 aydan fazla sürdüğünü belirtmektedir (34). YAB ’nda davranışçı-bilişsel terapilerin etkinliğine ilişkin uzun süreli izleme çalışmalarının yetersiz olduğu anlaşılmaktadır (21,27,28,35). Tedavi sonuçlarını değerlendirmek için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Rickels ve Schweizer, YAB ’lu hastalarda yapılan psikoterapileri gözden geçirdiklerinde, kontrollü çalışmaların çok yetersiz veriler sağladığını görmüşlerdir. Yazarlar davranışçı-bilişsel terapi çalışmalarında başlangıçta düzelme görüldüğünü, sonraki izlemelerde ise belirtilerin tekrarlandığı izlenimini edinmişlerdir (13). Barlow ve arkadaşları, 65 YAB ’lu hastaya relaksasyon, bilişsel terapi ve her iki tedaviyi kombine şekilde uygulamışlar ve sonuçlarını tedavi için bekleyen kontrol hastalarıyla karşılaştırmışlardır. İki yıllık izleme sonucunda tedavi gruplarının kontrollerden daha iyi olduklarını, tedavi gruplarının birbirlerine üstün olmadıklarını bulmuşlardır. Oldukça yüksek oranlarda (% 5-38) tedavinin bırakılması söz konusudur. Üstelik tedaviye karşın birçok hastada anksiyete semptomlarının sürmekte olduğu görülmüştür. Bu nedenle daha odaklanmış ve etkili psikoterapi yöntemlerine gerek olduğu vurgulanmıştır (36). Bir başka gözden geçirme yazısında tek başına uygulanan relaksasyon tedavisinin plasebodan üstün olmadığı, davranışçı-bilişsel terapilerin ise ilaçlar kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır (35).

Bugünkü bilgilere göre tedavi en azından şunları içermelidir (37):

*YAB hakkında bilgi verme ve tedaviye ilişkin eğitim,

*Relaksasyon eğitimi ve pratiği,



*Bireyin davranış ve duygularına ilişkin beklentileri ve düşünüş biçimini değiştirme,

*Kaçınma davranışı gelişmişse anksiyete oluşturan uyaranlarla yüzleştirme.

Çoğu olguda, bu yaklaşımlardan daha kapsamlı girişimler gerekli olmaktadır. İlimli düzeydeki akut anksiyetede destekleyici ya da içgörü yönelimli psikoterapi ilk tercihtir. Hasta yanıt vermiyor ya da daha şiddetli bir akut anksiyete varsa davranışçı-bilişsel terapiyle birlikte BZ kullanımı uygun olacaktır. Yine yetersiz bir yanıt söz konusu ise daha uzun süreli BZ ile birlikte buspiron tedavisi denenmelidir (38).

Anksiyetenin tedavisinde kişilik bozukluğu, kronik sosyal stres etkeni olan ve psikolojik tedaviden çok az fayda bekleyen hastalar psikoterapötik tekniklere çok iyi cevap vermemektedirler. Bu hastalara çoğunlukla psikoterapi ve farmakoterapi birlikte uygulanmalıdır (26,38).

Aile bireyleri de YAB olan hastaların tedavisinin planlanmasına katılmalıdır. Başlangıçta hastanın öyküsü ile ilgili önemli bilgiler verebilir ve tedavi planının oluşturulmasına katkıda bulunabilirler. Çünkü hastalar tehlike işaretleri için tetikte olabilir, bilgi saklayabilirler. Aile bireyleri bu anlamda hastaların problemlerine başka bir bakış açısı getirebilir. Buna ek olarak aile bireyleri hastanın problem çözme tekniklerini geliştirme çabalarına destek olarak onlara yardımcı olabilirler. Ayrıca onların sosyal izolasyonunu azaltmak amacıyla diğer insanlarla iletişime girmeleri teşvik edilebilir ve problemlerle ilgili düşüncelerinin derinleşmesini azaltmaya yönelik görüşmeler yapılabilir (35).

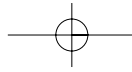
B. Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavi, anksiyetesi günlük yaşamını etkileyen hastalar için tercih edilmelidir. Araştırma neticeleri YAB'lu hastalar için henüz ideal bir tedavi süresi konusunda sonuç vermemiştir (39). Hastaların %25'inde ilaç tedavisinin kesilmesinden bir ay sonra nöks ile karşılaşılırken, %60 ile %80 hastada ise bir sene içinde nöks ile karşılaşmaktadır. En az altı ay tedavi gören hastalarda nöks oranı, daha kısa süre tedavi görenlere göre daha düşük bulunmuştur (40).

Benzodiazepinler

En sık kullanılan anksiyolitikler benzodiazepinlerdir (39,41-43). Benzodiazepinler 3 grupta

sınıflandırılmaktadır: 2-keto, 3-hidroksi ve triazolo grupları. Pek çok 2-keto bileşkerler aktif metabolitlere okside edilmiştir; bunlar diazepam, klordiazepoksid ve klorazepat içermektedir. Klonazepam diğer bir 2-keto ajandır ve inaktif metaboliti yoktur. 2-keto bileşkerlerin yarılanma ömrü uzundur (20 saatten fazla). 3-hidroksi ajanlar, oksazepam ve lorazepamın yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Triazolo benzodiazepinler alprazolam ve triazolamdır. Bunlar sitokrom P4503A4 enzimiyle okside edilmiş şekilleridir ve yarılanma ömrü sırasıyla 11-16 saat ve 1.5 - 5.5 saattir (44). Bütün benzodiazepinlerin etkileri benzerdir (45). Hepsi gama-aminobutirik asit (GABA)/benzodiazepin (BZ) kompleks reseptörü ile etki etmekte, sedasyon etkisi yaratmaktadır. Benzodiazepinler endişeyi azaltmamakta, fakat tetikte olmayı azaltarak anksiyetenin azalmasını sağlamakta ve kas gerginliği gibi bedensel belirtileri ortadan kaldırmaktadır (39). Benzodiazepinlerin yan etkileri genellikle hafiftir ve sedasyon ve psikomotor yetmezlik görülür, nadiren paradoksal saldırganlık ortaya çıkabilir. Paradoksal saldırganlığın bilişsel yetersizlik ve "gün batımı" sendromu olan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Gün batımı sendromu, gün sonunda aktivitenin azalmasıyla birlikte ortaya çıkan şaşkınlık veya ajitasyonu tanımlamak için kullanılmaktadır. Ajitasyon duyu azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Benzodiazepinler antegrad amneziye (yeni öğrenilen bilginin unutulması) sebep olabilir. Bu durum triazolam ve midazolam gibi yüksek potanslı benzodiazepinlerde görülmektedir (46). Sedasyon, konsantrasyon bozukluğu ve bellek kaybı gibi etkileri tolere edebilme bir kaç hafta içinde gelişir. Buna rağmen anksiyolitik etki daha geç kaybolur (39,47). Benzodiazepin tedavisi 2 mg diazepam yada buna eşdeğeri ile günde 3 defa olarak başlanabilir. Doz belirtiler kaybolana veya yan etkiler ortaya çıkana yada 40 mg'lik günlük doza ulaşılan kadar, iki veya üç günde bir günde 2 mg arttırılabilir (41,43). YAB olan hastaların %35'inin benzodiazepinden belirgin yarar, %40'ının ise orta düzeyde yarar gördüğü belirtilmiştir (48). Günlük etkin tedavi dozu 15-25 mg olarak kabul edilmektedir. Sedatif ve psikomotor etkilerine tolerans geliştiğinde antianksiyete etkisine de tolerans geliştiği bildirilmesine rağmen, bununla ilgili çok az çalışma bulunmaktadır (11,21,48,49). Yaşlı hastalarda, benzodiazepine mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve yavaş yavaş doz arttırılmalıdır (50). Tablo 3'te anksiyete bozuklukları için genellikle kul-

**Tablo 3. Anksiyete Bozuklukları için Genellikle Kullanılan Benzodiazepinler**

Adı	Yarı ömür (saat)	Dozaj dağılımı (günlük)*	Başlangıç Dozu
Alprazolam	14	1 - 4 mg arası	0,2 - 0,5 mg arası Günde 4 defa
Klordiazepoksid	20	15 - 40 mg arası	5-10 mg arası Günde 3 defa
Klonazepam	50	0,5- 4,0 mg arası	0,5- 1,0 mg arası Günde 2 defa
Klorazepat	60	15- 60 mg arası	7,5- 15,0 mg arası Günde 2 defa
Diazepam	40	6- 40 mg	2 - 5 mg arası Günde 3 defa
Lorazepam	14	1 - 6 mg	0,5- 1,0 mg arası Günde 3 defa
Oksazepam	9	30 - 90 mg	15 -30 mg arası Günde 3 defa

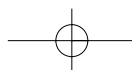
* Yaşlı hastalar için listelenen dozun yarısı kullanılmalıdır

lanılan benzodiazepinler ve etkin doz aralığı gösterilmiştir (42,43).

Oksazepam gibi kısa yarı ömürlü ajanlar kolayca metabolize edilir ve yoğun sedasyona sebep olmazlar. Bu ajanlar yaşlı ve karaciğer rahatsızlıkları olan hastalarda kullanılmalıdır. Aynı zamanda ihtiyaç olduğu anda "anında kullanım" için de uygundur. Klonazepam gibi uzun yarı ömürlü ajanlar, eşlik eden başka tıbbi sorunları olmayan genç hastalarda kullanılmalıdır. Uzun yarı ömürlü ajanlar gelişmiş etkileriyle beraber bir sürü avantaj da sağlar. Bunlar; gün içinde daha az sıklıkla kullanım imkanı sağlamları, hastaların dozlar arasında daha az anksiyete yaşamaları ve ilaç kesildikten sonra ilacı bırakma belirtilerinin daha az görülmesidir. Hastalara benzodiazepin başlandığında ilaç kullanırken araba ve ağır iş makineleri kullanma gibi dikkat gerektiren işler konusunda gereken uyan yapılmalıdır (41-43). Terapötik dozlarda benzodiazepinler kötüye kullanıma götürmez ve bağımlılık riski azdır (42). Kötüye kullanılan benzodiazepinler çoğunlukla diazepam, lorazepam ve alprazolam gibi çabuk emilimi olanlardır (47). Alprazolam sadece panik bozukluğu olan hastalarda reçete edilmelidir. Eğer benzodiazepinlerin kötüye kullanımı söz konusu ise başka maddelerle özellikle opiyatlarla birlikte kullanılırlar

(51). Çoğunlukla benzodiazepinleri kötüye kullanan hastaların alkol yada uyuşturucu bağımlılık öyküleri ya da kişilik bozuklukları mevcuttur (10,43).

Benzodiazepin tedavilerinin tümü, bağımlılığa götürebilir. Bu sebepten ilaç kullanımı bırakıldığında yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Bu belirtiler anksiyete, alınganlık ve uykusuzluk olabilir. Ayrıca yoksunluk belirtilerini, anksiyetenin yeniden ortaya çıkmasından ayırmak oldukça güçtür. Nöbetler yoksunluk süresince nadiren ortaya çıkabilir (43). Yoksunluk belirtilerine duyarlılık yüksek dozlarda, yanılma ömrü kısa olan ajanlarda, hızlı azaltılan dozlarda ve tütün kullanımı olan veya yasa dışı madde kullanım öyküsü olan hastalarda daha şiddetli olmaktadır (39). Bağımlılık riski dozun yüksek olmasına ve tedavi süresinin uzamasına bağlı olarak artar. Ancak benzodiazepinlerin YAB'nda üç ay süreyle etkin dozda kullanıldığında yarar sağladığı belirtilmiştir (41,47). Yoksunluk belirtileri, yarı ömrü kısa olan bir ajanın son dozundan 6 ila 12 saat sonra; yarı ömrü uzun olan bir ajanın ise son dozundan 24 ila 48 saat sonra ortaya çıkar (47). Altı haftadan fazla benzodiazepin kullanan hastalarda yoksunluk belirtilerinin olmaması için ilacın dozu %25 veya daha az olacak şekilde azaltılmalıdır (41). Hastalar bu azaltılan doz döneminde rebound (geri



tepme) anksiyetesi ile karşılaşabilirler. Bu rebound geçicidir ve 48 ila 72 saat içinde ortadan kalkar. Rebound anksiyetesi sona erdiğinde, hasta tekrar ortaya çıkan anksiyeteye bağlı olarak başlangıçtaki anksiyete belirtilerini yaşayabilir (41,47).

Benzodiazepin tedavisine olumlu yanıt veren hastalarda tedavinin ne kadar sürmesi gerektiğine karar verilmelidir. Çabuk ve etkili yanıt alınan hastalarda, 6 hafta içinde tedavi azaltılarak sonlandırılabilir. Yetersiz yanıt alınanlarda ise 6-12 ay süreyle kullanım planlanabilir. Ancak sürenin ne kadar olması gerektiğine ilişkin yeterli bilgi ve çalışma yoktur (52). Rickels ve arkadaşları, 15-40 mg/gün dozunda 6 haftalık diazepam tedavisinin ardından aynı hastalara 18 hafta plasebo vermiş ve sonraki plasebo tedavisi sırasında düzelenin sürdüğünü saptamışlardır (53). Rickels ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında, 4 haftalık lorazepam ve klorazepat ile düzelen hastaların %70'inde izleyen 2 haftalık plasebo tedavisi sonucunda iyileşmenin sürdüğünü görmüşlerdir (54). Bu çalışmalara karşılık, tedavinin sonlanmasıyla belirtilerin şiddetlendiğini gösteren araştırma sonuçları da yayımlanmıştır (13,55,56). İlacın kesilmesiyle ilk belirtiler tekrarlamaktadır. Tedavinin kesilmesinden sonraki ilk ay içinde hastaların % 2 'sinde, 1 yıl sonra ise %60-80 'inde semptomlarda şiddetlenme olduğu bildirilmiştir (56). Dubovsky, BZ kesilmesiyle %25-75 oranında belirtilerde şiddetlenme olduğunu, %40-100 oranında ise yoksunluk belirtileri ortaya çıktığını belirtmektedir (57). Rickels ve arkadaşlarının 119 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, uzun süre BZ kullanan hastaların daha yoğun ruhsal tedaviye ve sosyal desteğe gereksinim duydukları saptanmıştır (58). Bu sonuçlar yanında yan etkileri ve kullanım riskleri nedeniyle Benzodiazepinler mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır (38).

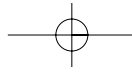
Çok az kontrollü çalışma, uzun süre benzodiazepinlerin kullanılmasını desteklemesine rağmen; YAB' nun kronik bir bozukluk olmasına bağlı olarak hastalar aylar yada yıllar boyunca benzodiazepin tedavisine gereksinim duyabilirler. Genellikle akut anksiyete veya yeni bir stres faktörü (çifte anksiyete) ile beraber giden kronik anksiyeteli hastalar, benzodiazepin tedavisini bir kaç hafta boyunca almalıdırlar (13). Hastalar benzodiazepin tedavisi kesildiği zaman anksiyete tekrar ortaya çıktığında şiddeti daha fazla algılanır (42). Ayrıca eğer gerekiyorsa ilaç hiç kesilmeden kullanılmalıdır. Yaşlı, psikolojik sıkıntıları olan ve çoğul tıbbi sorunları

olan kişilerin benzodiazepin kullanmaya eğilimi söz konusudur (50).

Benzodiazepinlerde farmakokinetik farklılık cinsiyetle ilişkili olup kadınlarda daha yavaş konjuge olurlar (59,60). Ayrıca estrogen ağırlıklı kontraseptifler, okside olmuş benzodiazepinlerin metabolizmasını ve konjugatif enzimleri inhibe eder (61-63). Oral kontraseptiflerle birlikte lorazepam ve temazepam alan kadınlarda psikomotor işlevsellik daha fazla bozulur. Ayrıca oral kontraseptif alan kadınlarda, diazepam kullanılırken göreceli intoksikasyon bildirilmiştir (64).

Benzodiazepinlerin diğer ilaçlarla ve alkolle birlikte kullanıldığı durumlar söz konusu olabilir (65-71). Ladewig ve Grossenbacker' in bir çalışmasında 300.000 olgunun 31 inde benzodiazepin bağımlılığı bildirilmiştir (sıklık %0,01) (72). Benzodiazepin kötüye kullanımı olan hastaların şimdiki veya geçmiş öyküsünde madde ve alkol kötüye kullanımı olduğu saptanmıştır (48). Alkol kötüye kullanımı olan hastaların benzodiazepin kullanımı %35, benzodiazepin kötüye kullanımı ise %10 olarak bulunmuştur (73). Perry ve Alexander, benzodiazepin yoksunluk nöbeti olan 40 olguda yanlanma ömrü kısa olan ajanlarla tedavi edilen 22 hastanın, yanlanma ömrü uzun olan ajanlarla tedavi edilen 17 olguyla aynı sayıda nöbet geçirdiğini bulmuşlardır. Ancak, diazepam ve lorazepamı bağı nöbet geçiren 14 olgu kıyaslandığında, lorazepam grubunun diazepam eşdeğer dozu ve günlük kullanım süresinin yansından daha az olduğu bulunmuştur (74). Benzodiazepinlerin aşırı alımında çok hafif bulgular görülür. Ancak alkol ile birlikte alındığında solunumun durması ölüme sebep olabilir. Alkol kullanımının aşırı miktarlarda olduğu veya sık kullanıldığı durumlarda benzodiazepinlerin kullanılması risk oluşturmaktadır (75,76).

Altshuler ve arkadaşlarının gözden geçirme yazısında, gebelerde kullanımının güvenli olduğuna dair kesin bir bilgi olmadığı belirtilmiştir (77). Benzodiazepin kullanan kadınların çocuklarında yanık damak görülme oranı, bu ilacı kullanmayanlara göre 2.4 kat daha fazla bulunmuştur. Yanık damak riskinin alprazolam kullanımında daha fazla arttığı ileri sürülmüş, sıklığın %0,70 olduğu belirtilmiştir. Gebelik süresince benzodiazepin kullanıldığında; doğum sonrası çocukta öncelikle sedasyon, kas zayıflığı ve hipotoni gibi yoksunluk belirtileri beklenmelidir. Gebelik sırasında farmakoterapi gerektiği zaman antidepresanların daha uygun seçim olduğu belirtilmiştir (78).



Benzodiazepinler kullanılırken, değerlendirmede özellikle şunlara dikkat edilmelidir (38,43,47,65-71):

- Hedef semptomlara etkinliği,
- Acil yan etkilerin tedavisi ve hastaların bunlara toleransı,
- Entoksikasyon belirtilerinin bulunup bulunmadığı (konuşmada bozulma, dilin dolanması, koordinasyonda bozulma),
- Dozun artırılması için önerilerde veya girişimde bulunma,
- Reçeteyi daha erken yazdırma girişiminde bulunma,
- Madde kullanımına ait izlerin ve belirtilerin bulunması,

Buspiron

Buspiron, antipsikotik potansiyeli araştırılırken anksiyolitik etkisi belirlenen bir ilaçtır. Buspiron 5-HT_{1A} reseptörlerine parsiyel etki yoluyla serotonin sistemi üzerine etkilidir. Ayrıca dopamin 2 reseptörlerine afinitesi vardır ve hipokampal A10 nöronları üzerine etkilidir. Terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmez (79). Genelde buspiron benzodiazepinlere oranla daha az sedasyona sebep olur ve psikomotor işlevi azaltmaz. Azaperon grubu, benzodiazepinlerle veya MSS depresanları ile çapraz tolerans geliştirmez, alkolle etkileşimi ve kötüye kullanımı yoktur. Yan etkileri sersemlik, baş ağrısı, bulantı, sinirlilik ve parastezidir (80). Gebelik ve laktasyon süresince kullanımı ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır ve bu durumlarda kullanılması önerilmemektedir (81).

Buspironun yan ömrü kısadır. Bu nedenle günde 2-3 kez, bölünmüş dozlarla verilmelidir. Buspironun kullanım dozu 2-3 hafta süresince terapötik etkisi görülene kadar 30-60 mg/gün olup, doz 90 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Doz 30 mg/gün den daha az kullanıldığında, plasebodan daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar uzun süreli tedavi hastalarının, buspiron tedavisini benzodiazepinle tedavi olanlardan daha fazla sıklıkla bıraktıklarını göstermişlerdir. Bunun azalmış etkinliğe bağlı olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır (11). Eğer doz çabuk titre edilirse baş ağrısı veya sersemlik yapabilir. Buspirona başlandığında hasta benzodiazepin kullanıyorsa günlük 20 veya 40 mg buspiron dozuna ulaşılan kadar benzodiazepinin azaltılmaması önerilmektedir (39). Sedasyon, psikomotor aktivite veya hafıza kaybı olmaması, alkolle etkileşmemesi, bağımlılık olasılığının olmaması, ilaç bırakma fenomeninin görülmemesi nedeniyle; buspiron benzodiazepinlerden farklı yan etki profili gösterir (82). Benzodiazepin yoksunluk sorunu olan hastalarda buspironun avantajı olabilir. Tablo 4' de buspiron ve benzodiazepin arasındaki klinik farklılıklar gösterilmiştir (38).

Rickels ve arkadaşları, 6 ay süreyle klorazepat alan 40 YAB hastası ile buspiron alan 21 YAB hastasına bu süreden sonra 4 hafta plasebo vererek, 6 ve 40 ay sonra uzun süreli izlemlerini değerlendirmişlerdir. Her iki grubun %25'inde daha plasebo döneminde semptomların yavaş yavaş döndüğü bulunmuştur. Altı aylık izlemde anksiyete semptomları klorazepat grubunda %55, buspiron grubunda %38; 40 'ıncı ay

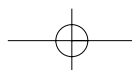
Tablo 4. Buspiron ve Benzodiazepin arasındaki klinik farklılıklar

	Buspiron	BZD
Anksiyeteye akut etki	..a	+..b
Psikotik ajitasyona akut etki	0	+
Antikonvulzan etki	0	+
Anksiyeteye kronik etki	+	+
Depresyona etki	+	0 ^c
Akut panik atağa etki	0	Alprazolam
OKB için SSRI eklenmesi	+	0
Sedasyon	0	+
Alkolle etkileşim	0	+
Öforinin engellenmesi	0	+
Potansiyel kötüye kullanım	0	+
BZD yoksunluk sendromunun alevlenmesi	0	+
IV veya IM kullanabilme	0	+

^a çalışma yok

^b +=var, 0=yok

^c Alprazolamın olası antidepresan etkisi dışında çoğu BZD' nin antidepresan etkisi yoktur



izleminde klorazepat grubunda %57 , buspiron grubunda %25 oranında saptanmıştır. Buspiron alan hasta grubunda ek olarak ilaç alınmadığı ancak buna karşılık klorazepat grubunda fiziksel bağımlılık ile açıklanabilen aralıklı ya da sürekli ilaç alındığı görülmüştür (83). Uhde ve Tancer YAB olan hastalarla yapılan 14 buspiron çalışmasını gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmalarda belirtilerin 6 aylık süreyi içermeyen DSM-III kriterleri, DSM-III-R ve DSM-IV kriterleri kullanılmıştır. 14 çalışmanın 10' u plasebo kontrollü, 13' ü buspiron ve benzodiazepin karşılaştırmalıdır. Plasebo çalışmalarının yarısında buspironun plaseboya eşdeğer oranda etkili olduğu belirtilmiştir. Plasebosuz kontrollü çalışmalarda buspiron benzodiazepinlerle kıyaslanmış, tanı kriterleri günümüze daha yakın olarak kullanılmış ve buspironun daha etkin olduğu bildirilmiştir (79).

Buspiron kronik anksiyetesi olan ve benzodiazepin tedavisinden sonra hastalığı nüks eden hastalarda çoğunlukla kullanılır. Ayrıca daha evvel madde kullanım öyküsü olan hastalarda, tedavi için öncelikli ilaçtır (13). Buspironun YAB olan hastaların tedavisinde benzodiazepin kadar etkili olduğu belirtilmektedir (84). Ayrıca kullanımı fiziksel bağımlılık ya da toleransa sebep olmamaktadır (39). Benzodiazepin tedavisi belirtilere hemen etki göstermekte, buna karşın buspironun bu etki 2 ila 3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden hastalar belirtilerin geç ortadan kalkması konusunda uyarılmalıdır. Buspiron, benzodiazepinin tersine bedensel belirtilerden çok YAB'a bağlı gelişen endişelerin tedavisinde etkilidir (51). Buna rağmen daha önce 30 gün süreyle benzodiazepin ile tedavi edilen hastalarda buspironun etkili olmadığı ileri sürülmüştür (13). Daha önce benzodiazepin kullanmamış olan hastaların çoğunda buspironun ilk seçenek olabileceğini belirten görüşler bulunmaktadır (38).

GABA/BZ kompleksine ait ek araştırmalar YAB' nun norepinefrin ve serotonin gibi birçok nörotransmitter sistemlerini de etkilediğini göstermektedir. Bu nörotransmitterleri etkileyen trisiklik antidepresanlar ve SSRI' lar gibi farmakolojik ajanlar da benzodiazepin yada buspiron tedavisine cevap vermeyen hastalarda araştırılmaktadır (23).

Antidepresanlar

Anksiyeteyi tedavi eden antidepresanların, terapötik etkinliğine ait pek çok çalışma vardır. Kabul

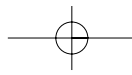
edilen ajanlar doksepin, imipramin, nefazodon, paroksetin ve venlafaksindir (85,88,97,101). Antidepresanlar yan etkileri açısından birbirinden farklılıklar gösterirler. Trisiklikler pek çok yan etkiye sahip olup antikolinergik etkiler, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, kardiyak etkiler, kilo alma ve aşırı doza bağlı zehirlenme görülebilir. Daha yeni antidepresanlar aşırı doz için daha güvenilir olup, yan etkiler yönünden daha iyi tolere edilirler. Paroksetin gibi seçici serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI' lar), bulantı, baş ağrısı, huzursuzluk ve cinsel işlev bozukluğu yapabilirler. Nefazodon sersemlik, uyuşukluk, ağız kuruluğu, bulantı, kusma ve kabızlık yapabilir. Venlafaksin tedavinin başında bulantı, baş ağrısı, uyku bozukluğu, sersemlik, cinsel işlev bozukluğu, yatar durumda diastolik kan basıncında artışa sebep olur (81). Kan basıncındaki bu etkinin venlafaksinde %4.8, imipiraminle %4.7, plasebo ile %2.1 oranında görüldüğü ve venlafaksin dozu 300 mg/gün' den daha fazlaya çıktığında %13' e çıktığı bildirilmiştir (44). Antidepresanların teratojenik riski hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. En fazla çalışılmış ajanlar olan trisiklik antidepresanlar ve fluoksetin düşük teratojenik risklere sahiptir (77). Ayrıca, trisiklik antidepresanlar ve fluoksetin, anne karnında iken ilaçlarla karşılaşmış okul öncesi çocuklarda zeka, dil ve davranış gelişimini etkilemediği belirtilmiştir. Diğer SSRI' lar, venlafaksin veya nefazodon gibi antidepresanların teratojenik etkileri bilinmemektedir (86).

Doksepin

Liebowitz, anksiyetede trisiklik antidepresanların etkinliğini gözden geçirdiği yazısında doksepin ve benzodiazepinin karşılaştırıldığı 18 çalışmanın, 9' unda aralarında fark bulunmadığını; 4' ünde doksepinin üstün olduğunu belirtmiştir. Çalışmaların 2' sinde benzodiazepin daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmalar plasebo grubunun olmaması, değişen benzodiazepin dozu, çalışmaların süresi ve örneklem seçimi yönünden farklılıklar göstermektedir (87).

İmipramin

YAB' na bağlı olan endişelerin kontrolünde, imipramin etkili görülmüştür (88). Fakat ayrılmamış depresif belirtileri olan hastalarda benzodiazepin yada buspiron kadar etkilidir. Ancak antikolinergik ve antiadrenerjik etkileri imipraminin kullanımını kısıtlamaktadır



(39,88). İmipramin çalışmalarının tümü DSM-IV tanı kriterlerinden önce tamamlanmıştır. Kahn ve arkadaşları 8 haftalık çok merkezli, rastgele, plasebo kontrollü imipramin (ortalama doz 135 mg/gün) ve klordiazepoksid (ortalama doz 55 mg/gün) karşılaştırılmalı çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada ayakta izlenen 242 olguya önce primer anksiyete tanısı konmuş, sonra DSM-III kriterleri dikkate alınarak anksiyete nörozu olarak tanı değiştirilmiştir. İki haftalık tedavi sonrası değerlendirmede imipramin; plasebo ve klordiazepoksidden daha etkin bulunmuştur. Ancak bu çalışma günümüzde kullanılan YAB tanı kriterlerini karşılayan hastaları spesifik olarak içermemektedir (89).

Hoehn-Saric ve arkadaşlarının çalışmasında panik bozukluk (PB) ve major depresyon (MD) dışlanarak YAB olan hastalar DSM-III ile değerlendirilmiş ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeğine göre (HADÖ) en düşük puan 18 olarak bulunmuştur. Alprazolam (ortalama doz 2.2 mg/gün) ve imipraminin (ortalama doz 91 mg/gün) karşılaştırıldığı bu çalışmada, 6 hafta sonunda her ikisinin de eşit etkinlikte olduğu bulunmuştur (90). Sekiz haftalık, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada; imipramin (ortalama doz 142 mg/gün), trazodon (ortalama doz 225 mg/gün) ve diazepam (ortalama doz 26 mg/gün) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya MD ve PB'ü olmayan DSM-III kriterlerine göre YAB tanısı konan 230 hasta alınmış, 2. haftada diazepam antidepresanlardan ve plasebodan daha etkili bulunmuş, 3. haftada ilaç tedavilerinin hepsinin plasebodan üstün olduğu, 4. haftada imipraminin diazepam, trazodon ve plasebodan üstün olduğu, 6. haftada imipraminin plasebodan üstün olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar diazepamın başlangıçta anksiyetenin somatik belirtilerine, imipraminin anksiyetenin psikolojik belirtilerine daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (88). McLeod ve arkadaşları, imipramin ve major metaboliti desipramin kullandıkları YAB tanısı konan 14 olguda, 6 hafta sonunda anksiyete belirtilerinde belirgin düzelleme ve antikolinergiklerin plazma düzeyinde ise çok az artış saptamışlardır (91).

Trazodon

En belirgin etkisi postsinaptik 5-HT reseptörlerinin antagonizmasıdır (92). Değişik klinik çalışmalar ve bunların meta-analizleri trazodonun plasebodan üstün, standart trisikliklerle eşit etkinlik-

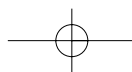
te olduğunu göstermiştir (93). Diğer nörohormon sistemleri üzerinde kendi etkisi olmamakla beraber, metabolitinin alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle, ortostatik hipotansiyon tedavi başlangıcında sorun yaratabilir. Bunun dışında kardiyovasküler sistem açısından güvenli bir ilaç olduğu bildirilmiştir (92,94). Sedatif ve anksiyolitik etkisi güçlüdür. Diğer antidepresanlara oranla çok daha az cinsel fonksiyon bozukluğu yaptığı, hatta diğer antidepresanların neden olduğu anorgazmi ve empotans için yararlı olduğu öne sürülmektedir. Buna karşın priapizme sebep olabilir (1/10000). Priapizm acil bir durumdur ve üroloji konsültasyonu gerektirir (95). Trazodon terapötik indeksi geniş olup aşırı dozda alındığında göreceli olarak belirtileri hafif atlatılan bir ilaçtır (92). Başka ilaçlarla yanıt alınmayan hastalarda 200-400mg günlük dozda fayda sağladığı belirtilmiştir (38,88).

Nefazodon

5HT₂ blokajının yanısıra serotonin geri-alınımını engelleyerek etkisini göstermektedir. Zayıf antikolinergik ve antihistaminik etki gösterir. Alfa 1 adrenerjik antagonist etkisinin de zayıf olduğu belirtilmiştir (96). Ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, sedasyon gibi yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir. %99 oranında plazma proteinlerine bağlanan nefazodon'un yarı ömrü 2-4 saattir. Depresyonda ve YAB' da günlük kullanım dozunun 200- 600 mg arasında olduğu belirtilmektedir. Anksiyete ve uykusuzluk belirtilerinde başarılı sonuçlar alınmaktadır (97). Cinsel fonksiyon bozukluğu ve kilo alımına yol açmaz. Hedges ve arkadaşları, DSM-IV tanı kriterlerine göre YAB tanısı konan 21 hastada nefazodon 200-400 mg/gün doz titrasyonu yapılarak 8 haftalık süreyle kullanmış, Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) uygulanan çalışma grubunun %57' sinde iyi veya çok iyi düzelleme saptamıştır (98). Trazodon'a benzer farmakolojik profile sahiptir ancak daha iyi tolere edilir ve iyi bir seçenek olarak görülmektedir (23,51).

Paroksetin

SSRI grubunda yer alır. YAB olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır, ancak araştırılmakta olan pek çok antidepresanlar gibi bununla ilgili çalışmalar da azdır. Çift kör, rastgele, 8 haftalık düzenlenmiş bir çalışmada paroksetin (ortalama doz 20 mg/gün),



imipramin (ortalama doz 75 mg/gün) ve 2-klordemetildiazepam (ortalama doz 4,2 mg/gün) karşılaştırılmıştır. Seksenbir hastanın hepsine DSM-IV kriterlerine göre YAB tanısı konmuş, PB ve MD dışlanmıştır. Sekizinci haftada tedavi grupları arasında bir fark bulunmazken, antidepresanların psikolojik belirtilere daha etkili olduğu saptanmıştır (99).

Venlafaksin

Serotonin ve noradrenalinin geri alınımını inhibe ederek etki göstermektedir. Dopaminin geri alınımını daha az oranda inhibe etmektedir. Plazma proteinlerine düşük oranda (%30) bağlanan venlafaksin karaciğerde metabolize olur. Aktif metaboliti olan dimetil venlafaksin yarı ömrü 10 saat iken, kendisinin yarı ömrü 4 saattir. İn vitro çalışmalar venlafaksin sitokrom P450 enzim sistemini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu etkinin serotoninin geri alınım inhibitörlerine göre daha az olduğu belirtilmektedir. YAB'unda 75 - 375 mg/gün olarak kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında bulantı, terleme, baş ağrısı, anksiyete sayılmaktadır (100,101). Birinci grup depresyon tanısına komorbid anksiyetesi olan hastaları, ikinci grup depresyonu olmayan YAB olan hastaları içeren anksiyeteli iki grubun değerlendirildiği bir çalışmada; venlafaksin'in her iki grupta da anksiyete düzeyini belirgin düzeyde azalttığı ve plasebo kontrollü bazı çalışmalarda da venlafaksin'in depresyonlu hastaların anksiyete belirtilerinde düzelmeye sağladığı bulunmuştur (102-105). Plasebo kontrollü venlafaksinle yapılan 6 çalışmanın meta analizinde psikişik anksiyete ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nde (HDDÖ) saptanan anksiyete-somatizasyon belirtilerinde düzelmeye olduğu gösterilmiştir (103). Çift kör, plasebo kontrollü venlafaksin kullanılan çalışmada; HDDÖ ölçeği ile orta ve aşırı şiddetli psikişik anksiyetede ilk 4 haftada belirgin azalma saptanmıştır (104). Major depresyonu olan 359 hastada venlafaksin ve fluoksetin'in kıyaslandığı ve anksiyete belirtilerinin çalışmaya alınmanın temel kriterini oluşturduğu bir çalışmada ise her iki ilaç da HDDÖ toplam puanda plaseboya üstün bulunmuştur. Onikinci haftada Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ile yapılan değerlendirmede venlafaksin'in (%65) fluoksetin (%51) ve plasebodan (%39) anlamlı derecede yüksek cevap oranına sahip olduğu saptanmıştır (105). DSM-IV tanı kriterleri kullanılarak YAB tanısı konan ve MD tanılı olguların çalışma dışı bırakıldığı venlafaksin kullanılan plasebo

kontrollü, çift kör, rastgele çalışmalarda, HADÖ uygulandığında en düşük puanın 18 olduğu, Raskin Depresyon Ölçeği puanının Covi Anksiyete Ölçeği puanından daha yüksek olduğu saptanmış ve anksiyete belirtilerinin tedavisinde venlafaksin'in etkili olduğu bulunmuştur (106-108). Haskins ve arkadaşlarının 218 kişilik çalışma grubuyla yaptıkları altı aylık izleme çalışmasında, venlafaksin'in ilk 1 haftada etkisinin başladığı ve çalışmanın sonunda etkinliğinin devam ettiği gösterilmiştir (108).

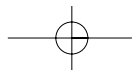
Venlafaksin Amerika Birleşik Devletleri'nde anksiyolitik ve antidepresan olarak adlandırılan ilk ilaçtır; buna bağlı olarak, major depresyonu veya YAB olan hastaların tedavisinde veya bunların komorbid olduğu zamanlarda tercih edilmesi önerilmektedir (85,109).

Beta-blokörler

Beta-adrenerjik antagonistlerin YAB'nun tedavisinde sınırlı yerleri vardır. YAB 'nda beta-blokörlerin plaseboya üstünlüğünü gösteren çalışmalar olduğu kadar, aksi yönde kanıtlar da vardır (110). Beta-blokörler periferik beta-adrenoreseptörleri bloke ederek anksiyetenin fiziksel belirtilerinin azalmasını sağlamaktadır. Özellikle propranololün nöron membranını stabilize ederek ve 5HT reseptörlerini etkileyerek "santral anksiyolitik" etki gösterdiği belirtilmiştir. Uygun doz 80-160 mg/gün dür (11,111). Çarpıntı, titreme ve terlemeyi içeren somatik belirtileri azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Kalp atımını azaltıcı (dakikada 5-10 atım) etkisi vardır. Depresif belirtiler, zayıflık, bulantı, yorgunluk, konsantrasyon kaybı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda bradikardiye; astımli hastalarda ise belirtilerin alevlenmesine sebep olabilir. Hipoglisemi bulgularının görünmesini engelleyerek tip 1 diabetlilerin tedavisini güçleştirebilir (112). Gepirone, azaperone, hidrosizin, ondansetron ve zatoksetron, 5-HT3 antagonistleri, abekarnil, ve betaksolol uzun etkili β adrenergik antagonistler olup; bunlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır (113-118). Bu çalışmaların sonucu tatmin edici olmayıp YAB' nun tedavisinde kullanılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Diğer

YAB' nun tedavisinde genellikle kullanılan iki bitkisel ilaç bulunmaktadır. Bunlar Valerina offic-



nalis (valerian) ve Piper methysticum (kavakava) 'un kökünden yapılan içeceklerdir. Her ikisinin de sedatif etkileri vardır. Fakat kava kavanın alkol ve benzodiazepinlerle etkileşimi, diskinezi, distoni ve dermopati gibi endişe verici yan etkileri mevcuttur (119-121). Valerian kökünün aniden bırakılması durumunda deliryum ve kalp krizine yol açtığı bildirilmiştir (122). YAB olan hastalara tedavi edici ajanlar olarak önerilmeden önce, bu bitkisel ürünlerin daha ileri seviyede araştırmalarının yapılması gerekmektedir.

Tedavi süresi

YAB' nun tedavi süresi henüz kesinleşmemiştir. Bazı araştırmacılar en düşük etkin dozda tedavi yapılmasını ve 6 aylık aralıklarla ilacın kesilerek yeniden değerlendirilmesini önermektedirler (11,34,83). Klorazepat veya buspiron ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların yaklaşık %50' sinde, 6 ay sonra tedavi kesildiğinde belirtilerin yeniden ortaya çıktığı belirtilmiştir (123). YAB olan hastaların kısa süreli tedaviden fayda gördüğü, ancak tedavinin uzatılması gerektiği vurgulanmaktadır (123-126).

Tartışma ve Sonuç

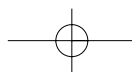
YAB son 10 yıldır daha fazla üzerinde durulan bir konu olmuştur. YAB çocukluk döneminde başlar ve uzun seneler devam eder ve sıklıkla depresyon ve kişilik bozuklukları ile birlikte görülür. YAB olan insanların çoğu psikiyatri dışı alanlara başvurur ve tedavi edilemezler. YAB için etkin tedavi BZ, buspiron ve venlafaksin' i içermektedir. BZ'ler başlangıç etkisi en hızlı olandır. Her üç tedavinin de 3-6 hafta sürdürülmesi gerekmektedir. Çabuk ve etkili sonuç

alınması isteniyorsa, BZ'ler tedavide yer almalıdır. Ancak uzun süre BZ kullanım risklerine dikkat edilmelidir. Kısa süreli bir tedavi öngörülmüşse, davranışçı-bilişsel terapi iyi bir seçenek olabilir. Gerekiyorsa psikoterapiye BZ de eklenebilir. Daha uzun sürecek tedavilerde davranışçı-bilişsel terapi ve buspiron kombinasyonu seçilmelidir.

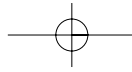
BZ'ler anksiyetenin uykuyu bozukluğu, titreme, kas gerginliği gibi somatik belirtilerine etkili olup, kısa süreli tedavide en iyi etkiye sahiptir. Ancak, potansiyel kötüye kullanım ve bağımlılık riski olan bir ilaçtır. Alkol ve madde bağımlılık öyküsü olanlarda ikinci veya üçüncü sırada tercih edilmelidir. YAB olan hastaların yarısı 6 aydan daha uzun süre tedavi edildikleri için, kısa dönemde benzodiazepinlerin etkisi görüldükten sonra, uzun dönem için diğer tedavi seçenekleri kullanılmalıdır. Buspiron'un etkinliği YAB' nun günümüzdeki tanı kriterlerine göre tanı konulan hastalarda tartışılmaktadır. Ancak antidepressanlar, tolere edemeyen veya bağımlılık öyküsü olan kişilerde tercih edilebilir. Antidepressanlar ve azaperon YAB' nun psişik komponentlerine (endişe, gerginlik, kuruntu) daha etkilidir. Bunlar kısa süreli tedavi alan hastaların iyileşmesinde daha etkili bulunmuştur. Antidepressanların öncelikle venlafaksin'in; YAB' da depresyon eştanısının yüksek oranda görülmesi, kötüye kullanım potansiyelinin olmaması, yan etkilerinin daha tolere edilebilir olması ve etkinliğinin kabul edilmiş olması gibi nedenlerle tedavide ilk seçenek olması yönünden dikkate alınmalıdır. Psikiyatrist mevcut bir komorbid psikiyatrik bozukluğu ve hangi komorbid bozukluğun öncelikli olarak tedavi edilmesi gerektiğini belirlemelidir. Ayrıca tedaviye yönelik psikoterapinin eklenmesi ve ilaçların değiştirilmesi dikkate alınmalı, gerektiğinde bununla ilgili önerilerde bulunulmalıdır.

Kaynaklar:

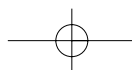
1. Breier A, Chamey DS, Heninger GR: The diagnostic validity of anxiety disorders and their relationship to depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142:787-797
2. Lesser IM, Rubin RT : Diagnostic considerations in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (suppl6):4-10
3. Klein DF: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5:397-408
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1980
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM-III-R), American Psychiatric Association, Washington DC, 1987



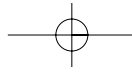
6. Breslau N, Davis GC: DSM-III generalized anxiety disorder: an empirical investigation of more stringent criteria. *Psychiatry Res* 1985; 14:231-238
7. Hunt C, Singh M: Generalized anxiety disorder. *Int Rev Psychiatry* 1991; 3:215-229
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., American Psychiatric Association, Washington DC, 1994
9. Brown TA, Barlow DH, Liebowitz MR: The empirical basis of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1272-1280
10. Kaplan HI, Sadock BJ. Generalized anxiety disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 8th ed. Egypt: MassPublishing Company, 1998:623-28
11. Papp LA, Gorman JM. Generalized anxiety disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1995:1236-49
12. Castellanos D, Hunter T. Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *South Med J* 1999; 92:946-954
13. Rickels K, Schweizer E: The clinical course and long-term management of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(Suppl):101-110
14. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19
15. Gliatto MF. Generalized Anxiety Disorder. *Am Fam Physician* 2000; 62:1591-600,1602
16. Gelder M, Gath D, Mayou R: *Oxford Textbook of Psychiatry*'de, Oxford University Press, Oxford, 1989:175-183
17. Coryell W, Endicott J, Winokur G: Anxiety syndromes as epiphenomena of primary major depression: outcome and familial psychopathology. *Am J psychiatry* 1992; 149:100-107
18. Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, Montgomery SA, Kessler RC. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:319-28
19. Alkın T, Alptekin K. Yaygın Anksiyete Bozukluğu. In: Köroğlu E editor. *Anksiyete Monografilar Serisi 4*. Ankara: Medikomat Basım, 1995:149-188
20. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 1989;146:1440-6
21. Taylor CB. Treatment of anxiety disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1998:775-89
22. Roerig JL. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder. *J Am Pharm Assoc* 1999; 39:811-821
23. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:1286-94
24. Gelder M. Psychological treatment for anxiety disorders. In: the clinical management of anxiety disorders. Coryell W, Winokur G, eds. New York: Oxford University Press, 1991:10-27
25. Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:167-75
26. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treiving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994; 165:315-23
27. Power KG, Jerrom DW, Simpson RJ, Mitchell MJ. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam and placebo in the management of generalised anxiety. *Behav Psychother* 1989; 17:1-14
28. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA, et al. A controlled comparison of cognitive-behavior therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1990;4:267-92
29. Ladouceur R; Dugas MJ; Freeston MH; Leger E; Gagnon F; Thibodeau N. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:957-64
30. Fenton GW: Recent advances in the study of anxiety. Roth M, Noyes RJr, Burrows GD (eds.): *Handbook of Anxiety*, Vol: 1, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1988:399-419
31. Clark DM: Anxiety states: Panic and generalized anxiety. Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J, Clark DM (eds.): *Cognitive Behavior Therapy for Psychiatric Problems*. Oxford Medical Pub., Oxford, 1990:52-96



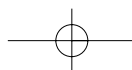
32. Freeman A, Simon KM: Cognitive therapy of anxiety. Freeman A, Simon KM, Beutler E, Arkowitz H (eds.): *Comprehensive Handbook of Cognitive Therapy*, Plenum Press, New York, 1989:347-365
33. Wells A: Cognitive therapy for anxiety and cognitive theories of causation. Burrows GD, Roth M, Noyes RJr (eds.): *Handbook of Anxiety*, Vol. 5, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992:233-254
34. Marks M: Behavioral psychotherapy for generalized anxiety disorder. *Int Rev Psychiatry* 1989;1:235-244
35. Mathews A. Why worry? The cognitive function of anxiety. *Behav Res Ther* 1990;28:455-68
36. Barlow DH, Rapee RM, TA: Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 1992; 23: 551-570
37. Lader M: Benzodiazepine withdrawal. Noyes Rjr, Roth M, Burrows GD (eds.): *Handbook of Anxiety*, Vol. 4, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1990:57-71
38. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ. Treatment with Antianxiety/Sedative-Hypnotic Agents: Treatment of Generalized Anxiety Disorder. In: Retford DC, editor. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. 1st ed. Baltimore:Williams&Wilkins, 1993; pp 416-423
39. Schweizer E, Rickels K. Strategies for treatment of generalized anxiety in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 3):27-33
40. Hales RE, Hilty DA, Wise MG. A treatment algorithm for the management of anxiety in primary care practice. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 3):76-80
41. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 1993;328:1398-405
42. Hoehn-Saric R, McLeod DR. Clinical management of generalized anxiety disorder. In: the clinical management of anxiety disorders. Coryell W, Winokur G, eds. New York: Oxford University Press, 1991: 79-100
43. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 3d ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Press Inc., 1997
44. Stahl SM, *Essential psychopharmacology*. Second ed; Combridge: Cambridge University Press, 2000
45. Thompson, PM. Generalized anxiety disorder treatment algorithm. *Psychiatric Annals* 1996;26:227-32
46. Salzman CN. Behavioral side effects of benzodiazepines. In: *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. Kane JM, Lieberman JA, eds. New York, NY: Guilford Press; 1992:139-52
47. Schweizer E. Generalized anxiety disorder. Longitudinal course and pharmacologic treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:843-57
48. Dubovsky SL. Generalized anxiety disorder: new concepts and psychopharmacologic therapies. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl):3-10
49. Shader RI, Greenblatt DJ. The pharmacotherapy of acute anxiety: a mini update. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1995:1341-8
50. Shorr RI, Robin DW. Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging* 1994;4:9-20
51. Longo LP. Non-benzodiazepine pharmacotherapy of anxiety and panic in substance abusing patients. *Psychiatr Annals* 1998;28:142-53
52. Perry PJ, Garvey MJ, Noyes Rjr. Benzodiazepine treatment of generalized anxiety disorders. In: Noyes RJr, Roth M, Burrows GD, editors. *Handbook of Anxiety*, Vol 4. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1990:111-124
53. Rickels K, Case G, Downing RW, et al: Long-term diazepam therapy and Clinical outcome. *JAMA* 1983; 250:767-771
54. Rickels K, Fox IL, Grenblatl DJ: Clorazepate and Lorazepam: clinical improvement and rebound anxiety. *Am J Psychiatry* 1988; 145:312-317
55. Rickels K, Case G, Downing RW, et al: One-year follow-up of anxious patients treated with diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:32-36
56. Kaplan HI, Sadock BJ: Generalized anxiety disorder. *Synopsis of Psychiatry*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994:611-614
57. Dubovsky SL: Generalized anxiety disorder: new concepts and psychopharmacological therapies. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(Suppl 10):3-10
58. Rickels K, Care WG, Schweizer E, et al: Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users: a preliminary report on 119 patients. *Psychopharmacol Bull* 1986; 122:407-415
59. Yonkers KA, Ellison JM. Anxiety disorders in women and their pharmacological treatment. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1996:261-85
60. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz J, et al. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:86-91



61. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Arendt R, et al. Impairment of diazepam metabolism by low dose estrogen containing oral contraceptives steroids. *N Eng J Med* 1982;306:791-2
62. Fazio A. Oral contraceptive drug interactions: important considerations. *South Med J* 1991;84:997-1002
63. Teichmann AT. Influence of oral contraceptives on drug therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:2208-13
64. Ellinwood EH, Easier ME, Linnoila M, et al. Effects of oral contraceptives and diazepam induced psychomotor impairment. *Clin Pharmacol Ther*
65. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA. Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 1986;8:87-94
66. DuPont RL. Abuse of benzodiazepines: the problem and the solutions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988;14S:1-69
67. Edwards JG, Cantopher T, Olivieri S. Dependence on psychotropic drugs: an overview. *Postgrad Med J* 1984;60S:29S
68. Stitzer ML, Griffiths RR, McClellan AT, et al. Diazepam use among methadone maintenance patients; patterns and dosages. *Drug Alcohol Depend* 1981;8:189-99
69. Jaffe JH, Ciraulo DA, Nies A, et al. Abuse potential of halazepam and of diazepam in patients recently treated for acute alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:623-30
70. Perera KMH, Tolley M, Jenner FA. The use of benzodiazepines among drug addicts. *Br J Addict* 1987;82:511-15
71. Griffiths RR, Roache JD. Abuse liability of benzodiazepines: a review of human studies evaluating subjective and/or reinforcing effects. In: Smith NDE, Wesson DR, eds. *Benzodiazepines: Standards of Use in Clinical Practice.* Boston: MTT Press; 1985:209-26
72. Ladewig D, Grossenbacher H. Benzodiazepine abuse in patients of doctors in domiciliary practice in the Basle area. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:104-8
73. Ashley MJ, le Riche WH, Hatcher J, et al. "Mixed" (drug abusing) and "pure" alcoholics: a socio-medical comparison. *Br J Addict Alcohol Other Drugs* 1978;73:19-34
74. Perry PJ, Alexander B. Sedative/hypnotic dependence: patient stabilization, tolerance testing and withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:532-7
75. Osborn H, Goldfrank LR. Sedative-hypnotic agents. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1994:787-804
76. Ashley MJ, le Riche WH, Hatcher J, et al. "Mixed" (drug abusing) and "pure" alcoholics: a socio-medical comparison. *Br J Addict Alcohol Other Drugs* 1978;73:19-34
77. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606
78. Elia JE, Katz JR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:531-86
79. Uhde TW, Tancer ME. Buspirone. In: Kaplan HI, Sadock, BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 6th ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1995:1957-60
80. Goa KL, Ward A. Buspirone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986;32:114-29
81. Perry PJ, Alexander B, Liskow BI. *Psychotropic Drug Handbook.* Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1997:303-43
82. Lucki I, Rickels K, Giesecki MA. Differential effects of the anxiolytic drugs diazepam and buspirone on memory function. *Br J Clin Pharmacology* 1987; 23:207-11
83. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, et al: Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:444-450
84. Goa KL, Ward A. Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986;32:114-29
85. Rocca P, Fones V, Scotia M, et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-50
86. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *J Engl J Med* 1997;336: 258-62
87. Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, et al. Tricyclic therapy of the DSM-III anxiety disorders: a review with implications for further research. *J Psychiatr Res* 1988;22(suppl 1):7-31
88. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95
89. Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:79-85



90. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301
91. McLeod DR, Hoehn-Saric R, Porges SW, Kowalski PA, Clark CM. Therapeutic effects of imipramine are counteracted by its metabolite, desipramine, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:615-21
92. Tollefson GD: Major Depression (Dunner DL ed) in *Current Psychiatric Therapy*, Philadelphia, WB Saunders, 1993:196-204
93. Workman EA, Short DD: Atypical antidepressant versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:5-12
94. Glassman AH, Preud'homme XA: A Review of cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(suppl 2):16-22
95. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, et al: Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 354:209-212
96. Malik K: Nefazodone: structure, mode of action and pharmacokinetics. *J Psychopharmacol* 1996; 10 (suppl):1-4
97. Nutt D: Early action of nefazodone in anxiety associated with depression. *J Psychopharmacol* 1995; 10(suppl):18-21
98. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-50
99. Hedges DW, Reimherr FW, Strong RE, et al. An open trial of nefazodone in adult patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:671-6
100. Montgomery SA: Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 54:119-126
101. DeVane CL. Differential pharmacology of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20):85-93
102. Lecrubier Y, Moon CAL, Schifano F, et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:485-93
103. Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:136-44
104. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998;47:50-8
105. Silverstone PH, Ravindran A, for the Venlafaxine XR 360 Canadian Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60:22-8
106. Haskins JT, Aguiar L, Pally A, et al. for the Venlafaxine XR 210 Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of once daily venlafaxine XR in outpatient with generalized anxiety disorder [abstract]. Presented at: 11th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; October 31-November 4, 1998; Paris, France
107. Haskins JT, Rudolph R, Aguiar L, et al. for the Venlafaxine XR 214 Study Group. Double blind, placebo/comparator-controlled study of once daily venlafaxine XR and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder [abstract]. Presented at: 11th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; October 31-November 4, 1998; Paris, France
108. Haskins JT, Rudolph R, Aguiar L, et al. for the Venlafaxine XR 218 Study Group. Venlafaxine XR is an efficacious short and long term treatment for generalized anxiety disorder [abstract]. Presented at: 11th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; October 31-November 4, 1998; Paris, France
109. Aguiar LM, Haskins T, Rudolph RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of once daily venlafaxine extended release of outpatients with GAD [Abstract]. American Psychiatric Association, 1998: 241. Abstract NR643
110. Cowley DS: Generalized anxiety disorder. Dunner DL (ed): *Current Psychiatric Therapy*, WB Saunders Company, Pennsylvania, 1993:263-269
111. Birkett P, Tyrer P: Beta-blocking drugs for the treatment of generalized anxiety disorder. Noyes RJr, Roth M, Burrows GD (eds): *Handbook of Anxiety*, Vol. 4, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1990:147-168
112. Wingerson D, Roy-Byrne P. Review of anxiolytic drugs. In: Dunner DL editor. *Current Psychiatric Therapy*. Mexico: W.B. Saunders Company, 1993:295-303
113. Rickels K, Schweizer E. The clinical presentation of generalized anxiety in primary-care settings: practical concepts of classification and management. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 11):4-10



114. Ferreri M, Hantouche EG. Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(suppl 392):102-8
115. Freeman AM, Westphal JR, Norris GT, et al. Efficacy of ondansetron in the treatment of generalized anxiety disorder [letter]. *Depres Anxiety* 1997;5:140-1
116. Smith WT, Londborg PD, Blomgren SL, et al. Pilot study of zatosetron (LY277359) maleate, a 5-hydroxytryptamine-3 antagonist, in the treatment of anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:125-131
117. Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 11):11-8
118. Swartz CM. Betaxolol in anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10:9-14
119. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam [Letter]. *Ann Intern Med* 1996;125:940-1
120. Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. Kava and dopamine antagonism [Letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:639-40
121. Norton SA, Ruze P. Kava dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:89-97
122. Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM. Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal [Letter]. *JAMA* 1998;280:1566-7
123. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, et al. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal: prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:444-50
124. Scheibe G. Four year follow-up in 40 outpatients with anxiety disorders: buspirone versus lorazepam. *Eur J Psychiatry* 1996;10:25-34
125. Rickels K, De Martinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M, Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000; 57:1973-9
126. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:99-105