

## DEPRESYON GELİŞTİRMİŞ VE GELİŞTİRMEMİŞ ANKSİYETE BOZUKLUĞU VAKALARINDA TİROİD HORMONLARI İLE OTO-ANTİKORLARI (\*)

Cemal Esendemir\*, Seher Sofuoğlu\*\*, Mustafa Baştürk\*\*, Fahrettin Keleştimur\*\*\*, Hatice Paşaoğlu\*\*\*\*, Tuncay Besim\*

**Özet:** Depresyon ve anksiyete bozukluklarında semptomatolojinin tiroid disfonksiyonunun benzediği bilinmektedir. Bu fikre dayanarak biz, klinik olarak tiroid fonksiyon bozukluğu işareti taşımayan anksiyete bozukluğu vakaları (N=108) ile sağlıklı şahıslarda (N=31) tiroid hormon seviyeleri ile oto-antikor titrasyonlarını, bu popülasyonda tiroid disfonksiyonu sıklığını belirlemek amacı ile ölçtük. Anormal tiroid hormon seviyesi sıklığını hem komplikasyonsuz (% 67.44), hem sekonder depresyon geliştirmiş (% 68.18) hasta grubunda kontrol grubundakine (% 37.71) nazaran önemli şekilde daha yüksek bulduk. Bulgumuz sadece kalıcı nitelikte olan anormal tiroid hormon değerlerinin, anksiyete bozukluğunun ayırıcı teşhis ve tedavisi açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon, anksiyete bozukluğu, tiroid hormonu

**Thyroidal hormones and auto-antibodies in anxiety disorder and secondary depression**

**Summary:** It has been known that symptomatology of depressive and anxiety disorders is quite similar to that of thyroidal dysfunction. Based on this observation, we assayed concentrations of thyroidal hormones and auto-antibodies in patients with anxiety disorder (N=108) and healthy control subjects (N=31) to investigate the frequency of thyroidal dysfunction in this population. We found the frequency of abnormal hormone levels to be higher in the patient groups (67.44 % in the uncomplicated group, 68.18 % in the secondary depression group) than in the control group (37.71 %). Our finding suggests the idea that only persistent abnormalities of thyroidal hormone values would be important for differential diagnosis or treatment of anxiety disorder.

**Key words:** Depression, anxiety disorder, thyroidal hormone

(\*)27.Ulusal Psikiyatrik Bilimler Kongresi (6-9 Kasım 1991 Antalya) tebliği

(Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir).

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tiroid fonksiyonu ile davranış arasında mevcut olan özel ilişki ikiyüzyıldan fazla zamandır klinisyenlerin ilgisini çekmektedir. Semptomatolojinin benzerliği dolayısıyla depresyon ve anksiyete bozuklukları ile tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişki de birçok araştırma bulguları ile teyid edilmiştir (2,7,10). Bu ilişkinin temelini tiroid hormonlarının, beta-adrenerjik reseptör duyarlılığını modüle etmek suretiyle noradrenerjik iletimi etkilemesi oluşturmaktadır (13).

Biz yukarıdaki bilgilere dayanarak, klinik olarak tiroid fonksiyon bozukluğu şüphesi vermeyen, komplikasyon olarak sekonder depresyon geliştirmiş ve geliştirmemiş anksiyete bozukluğu vakalarında yaptığımız bu çalışmada şu sorulara cevap aradık:

1. Tiroid fonksiyon testleri böyle hastalarda normal hudutlar dışına ne sıklıkla çıkmaktadır? Depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında bu bakımdan farklılık mevcut mudur?
2. Tiroid fonksiyon test değerleri bakımından, hasta grupları arasında fark var mıdır?
3. Tiroid oto-antikörleri titrasyonu yönünden hasta ve kontrol grupları arasında fark var mıdır?

#### **MATERYAL VE METOD**

**Şahıslar:** Çalışmamızın hasta grubunu, psikiyatri polikliniğine müracaat eden vakalardan, DSM-III-R teşhis kriterleri esas alınarak iki ayrı psikiyatrist tarafından "anksiyete bozukluğu" teşhisi konulanlar oluşturdu. Anksiyete semptomlarının şiddet değerlendirmesi için CAS (Clinical Anxiety Scale) (9), depresif semptomların şiddet değerlendirmesi için ise MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) (6) uygulandı. Daha evvel psi-

kotrop tedavi gören hastalar bir haftalık ilaçtan arıtma süresi (2,3) sonunda çalışmaya dahil edildiler.

"Tiroid Disfonksiyon Kontrol Listesi" kullanılarak yapılan klinik değerlendirme sonucunda hastaların ve kontrollerin hiçbirisinde aşikâr tiroid fonksiyon bozukluğu bulguları tespit edilmeyenler çalışmaya alındı. Çalışmaya 74'ü kadın, 34'ü erkek olmak üzere 108 hasta dahil edildi. Bunlardan 22'si (11 kadın, 11 erkek) komplikasyon olarak sekonder depresyon geliştirmiş, 86'sı (63 kadın, 23 erkek) ise geliştirmemiş anksiyete bozukluğu vakalarıydı.

**Deney Prosedürü:** Şahıslardan bütün gece açlıktan sonra, sabahleyin saat 8.00-10.00 arasında, mümkün olduğu kadar stres şartlarından uzakta, istirahat pozisyonunda, antekübital venden 10 cc kan alınarak serumları ayrıldı. Bunlar tayin yapılıncaya kadar -20°C 'de muhafaza edildi.

**Tiroid Testleri :** T-T<sub>3</sub><sup>\*</sup>, T-T<sub>4</sub>, S-T<sub>3</sub><sup>\*\*</sup>, S-T<sub>4</sub>, Standart RIA (radioimmunoassay) tekniği ile <sup>125</sup>I kullanılarak (DPC-Diagnostic Products Corporation USA, Coat-A-Count kit ile) ölçüldü (Tiroid testlerine ait normal değerleri T-T<sub>3</sub>: 86-187 ng/dl, T-T<sub>4</sub>: 4-12.5 µg/dl, S-T<sub>3</sub> 1.4-4 pg/ml, S-T<sub>4</sub>: 0.8-2mg/dl, TSH: 0.3-4.5 µIU/ml dir).

TSH, IRMA (immunoradiometric assay) tekniği ile (DPC-Diagnostic Products Corporation USA, Irma-Count Monoclonal Anti-TSH antibodies kit ile çalışıldı. Tiroid anti-mikrozomal (anti-M) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) oto-antikörleri "hemaglutinasyon inhibisyon" tekniği ile (Wellcome-England Thymune-M, Thymune-T kitleri kullanılarak) tayin edildi. Negatif sonuçlar tiroid oto-antikörlerinin bulunmadığı-

\* Total-T<sub>3</sub>

\*\*Serbest-T<sub>3</sub>

nı göstermekteydi.

Klinik ve laboratuvar ekipleri birbirlerinin verilerinden haberdar değillerdi.

**İstatistikî Analiz:** Çalışmamıza ait verilerin istatistikî analizi "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

### Tiroid Testleri

**A. Sekonder Depresyon Geliştirmemiş Anksiyete Bozukluğu Grubu:** Yapılan hormon tayinleri sonucunda sekonder depresyon geliştirmemiş 86 anksiyete bozukluğu hasta-

**Tablo I.** Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Normal ve Anormal Test Sonuçlarının Dağılımı

GRUPLAR		Tüm testleri							
		Normal		1 Testi		2 Testi		3 Testi	
		Hudutlarda		Anormal		Anormal		Anormal	
n	%	n	%	n	%	n	%		
ANKSİYETE BOZUKLUĞU	Kadın n=63	21	33.33	27	42.85	11	17.46	4	6.34
	Sekonder Depresyon (-) n = 86	7	30.43	11	47.82	4	17.39	1	4.34
	<b>Toplam</b> n = 86	<b>28</b>	<b>32.55</b>	<b>38</b>	<b>44.18</b>	<b>15</b>	<b>17.44</b>	<b>5</b>	<b>5.81</b>
	Kadın n = 11	5	45.45	5	45.45	1	9.09	-	0
	Sekonder Depresyon (+) n = 22	2	18.18	8	72.72	-	0	1	9.09
	<b>Toplam</b> n = 22	<b>7</b>	<b>31.81</b>	<b>13</b>	<b>59.09</b>	<b>1</b>	<b>4.54</b>	<b>1</b>	<b>4.54</b>
Hasta Toplam n = 108		35	32.40	51	47.21	16	14.81	6	5.55
KONTROL	Kadın n = 16	9	56.25	5	31.25	2	12.50	-	0
	Erkek n = 15	10	66.66	5	33.33	-	0	-	0
	<b>Toplam</b> n = 31	<b>19</b>	<b>61.29</b>	<b>10</b>	<b>32.25</b>	<b>2</b>	<b>6.45</b>	<b>-</b>	<b>0</b>

sının ikisinde (% 2.32) hem T-T<sub>4</sub> Hem S-T<sub>4</sub> yüksekliği, birinde (% 1.16) hem T-T<sub>3</sub> hem S-T<sub>3</sub> yüksekliği, 24'ünde (% 27.90) sadece S-T<sub>3</sub> yüksekliği, birinde (% 1.16) sadece S-T<sub>4</sub> yüksekliği, 5'inde (% 5.81) Sadece T-T<sub>4</sub> yüksekliği bulduk. 10 (% 11.62) hastanın ise hem T<sub>4</sub> hem de T<sub>3</sub> değerlerinde yükseklik mevcuttu. Hastaların 5'inin (% 5.81) sadece TSH değerleri düşüktü. 10 (% 11.62) hastanın ise T<sub>3</sub> ve/veya T<sub>4</sub> değerlerinin normalden düşük olduğunu tespit ettik. Üç (% 3.48) hastada tiroid oto-antikorları pozitif idi. Bunlardan birinin tiroid hormon değerleri normal sınırlardayken, diğer ikisinin hormon değerleri normal hudutların dışındaydı. 28 (% 32.55) hastanın ise incelenen tüm tiroid hormon test değerleri normal sınırlardaydı.

**B. Sekonder Depresyon Geliştirmiş Anksiyete Bozukluğu Grubu:** Sekonder depresyon geliştirmiş 22 anksiyete bozukluğu grubunda bir (% 4.54) hastada T-T<sub>3</sub> ve S-T<sub>3</sub> değerlerini normalden yüksek, TSH değerini düşük bulduk. 5'inde ( 22.72) sadece S-T<sub>3</sub> yüksekliği, ikisinde ( 9.09) sadece S-T<sub>4</sub> yüksekliği, 3'ünde (% 13.63) sadece T<sub>3</sub> düşüklüğü mevcuttu. Bir (% 4.54) hastanın TSH değeri yüksek iken, üç (% 13.63) hastanın da düşük seviyede idi. Tiroid oto-antikorlarının tüm hastalarda negatif olduğunu bulduk. 7 (% 31.81) hastanın incelenen tüm tiroid hormon test değerleri normal sınırlardaydı.

**C. Sağlıklı Kontrol Grubu:** 31 kişilik kontrol grubunun tiroid hormon test değerleri incelendiğinde 4 (% 12.90) kişinin S-t<sub>3</sub> değerini yüksek, üç (% 9.67) kişinin sadece T-T<sub>3</sub> değerini düşük, bir (% 3.22) kişinin sadece T-T<sub>4</sub> değerini düşük, 4 (% 12.90) kişinin sadece TSH değerini düşük olarak bulduk. S-T<sub>3</sub> değeri yüksek bulunanlardan birinin TSH değeri de

düşük, bir diğerinin de tiroid oto-antikorlarından anti-Tg testinde de düşük bir pozitiflik mevcuttu. 19 (% 61.29) kişinin ise tüm tiroid hormon test değerleri normal sınırlardaydı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait tiroid hormon değerleri dağılımı Tablo I'de gösterilmektedir.

Komplikasyonsuz anksiyete bozukluğu grubunun bütün tiroid test değerlerini kontrol grubundakine nazaran önemli şekilde yüksek bulduk (T-T<sub>3</sub>, T-T<sub>4</sub>, S-T<sub>3</sub>, S-T<sub>4</sub> için p<0.01, TSH için p<0.05). Komplike anksiyete bozukluğu grubunun T-T<sub>3</sub>, T-T<sub>4</sub> ve TSH değerlerini kontrol grubundakine nazaran önemli şekilde yüksek bulduk (T-T<sub>3</sub>-T-T<sub>4</sub> için p<0.01, TSH için p<0.05). İki hasta grubu karşılaştırıldığında ise sadece T-T<sub>4</sub> değerini depresyonsuz grupta önemli şekilde yüksek bulduk (p<0.01).

#### TARTIŞMA

Şimdiye kadar, genel psikiyatrik hasta popülasyonunda tiroid disfonksiyonu sıklığı %8 (14)-% 33(11) olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda sekonder depresyon geliştirmemiş anksiyete bozukluğu vakalarının tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonucunda, 86 hastanın 58 (% 67.44)'inde (çoğunluğunda hipertroidiye kayma şeklinde) ve en az bir teste ölmek üzere anormal değerler elde ettik.

Anksiyete bozukluklarının bir alt grubu olan panik bozukluklar üzerine yapılan çalışmalarda Matuzas ve ark. inceledikleri 65 vakanın % 22'sinde T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, S-T<sub>4</sub> I (serbest T indeksi) TSH veya tiroid oto-antikorlarında anormal değerler tespit ettiklerini bildirmişlerdir (5). Stein ve ark. ise panik ataklı hasta grubu ile kontrol grubu arasında T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, S-T<sub>4</sub>, TSH ve TBG testleri yönünden fark bulunmadığını, fakat bu bulguların panik bozuklukta tiroid hormonlarının hipotalamik-hipofizer modülasyonunda bozukluk bulunması ihtimalini reddet-

tirmeyeceğini, daha hassas olan yeni tekniklerin (TRH stimülasyonu gibi) kullanılmasının bazal seviyelerin ölçülmesinden daha faydalı olacağını ileri sürmüşlerdir (12). Nitekim Roy-Byrne ve ark, panik bozukluğu bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada TRH'ya, TSH'nin kör cevabının subklinik hipertiroidiyi yansıtılabileceğine dikkati çekmişlerdir (8). Bu bulgular, tiroid disfonksiyonu ile anksiyete bozukluklarının ortak klinik özelliklerinin ortak patogenetik temeli olabileceğini akla getirmektedir.

Bizim bulgularımız Matuzas ve ark.nın bulgularıyla benzerlik göstermekte olup, hasta grubundaki anormal tiroid hormon seviyeleri oranı (% 67.44), kontrol grubundakine (% 38.71) göre yaklaşık iki kat fazlaydı. Hem hasta hem kontrol grubundaki anormal değerlerin beklenenin çok üstünde olması, laboratuvarın normal standartlarının belirlenmesinde bölge şartlarının dikkate alınmamış olmasının rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sekonder depresyon geliştirmiş anksiyete bozukluğu vakalarının tiroid fonksiyon test değerlerini incelediğimizde 22 hastadan 15 (% 68.18)'inde anormal değerler tespit ettik. Anksiyete bozukluğuna sekonder depresyon vakalarında yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Fakat değişik depresif durumlarla ilgili literatürü incelediğimizde bu hususta gelişikili bulgular elde edildiğini gördük. Gold ve ark. depresif hastalarda yaptıkları iki ayrı çalışmada % 8 ve % 9 oranlarında âşikâr, hafif ve subklinik hipotiroidi bulduklarını bildirmişlerdir (2,3). Kliniğimizde daha evvel yapılan bir çalışmada da depresif bozukluğu olan hastaların % 12'sinde hipotiroidizme uyabilecek test değerleri tespit edilmiştir (10).

Biz çalışmamızda üç grubun T3 ve T4 değerlerini karşılaştırdığımızda hasta gruplarında kontrol grubuna göre bir yükselme eğilimi mevcut olduğunu bulduk. Bu yükselme komplikasyonsuz anksiyete bozukluğu grubunda, komplikasyonlu gruba göre daha belirgindi ve

hipertiroidizmi düşündürmekteydi. Bununla beraber, hasta ve kontrol gruplarındaki anormal test değerlerinin oldukça yüksek oranda olması, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, yalnızca laboratuvar test değerlerinin dikkate alınmasının her vakada doğru teşhis için yeterli olmayacağını göstermektedir. Meselâ "ötiroid hasta sendromu"nda olduğu gibi, tiroid hormonlarının klinik görünüme uymayacak şekilde, birlikte veya ayrı ayrı yüksek bulunduğu ötiroid veya hipotiroid durumlar olabileceği gibi, düşük bulunduğu ötiroid durumların da olabileceği bilinmektedir (4). Cohen ve ark. akut psikiyatrik hastalıklar merkezine başvuran hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada S-T<sub>4</sub> yüksekliği buldukları 43 hastadan 27'sinin, S-T<sub>4</sub> düşüklüğü buldukları 42 hastadan 16'sının anormal değerlerinin iki haftada kendiliğinden normale döndüğünü bildirmişlerdir (1).

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu vakalarında serumdaki anti-M ve anti-tg oto-antikorlarının yoğunluklarının tayini sonucunda 108 hastanın üçünde (% 2.77) (üçü de komplikasyonsuz anksiyete bozukluğu grubunda) her iki testte de pozitif değerler tespit ettik. Kontrol grubunda ise bir kişide (% 3.22) sadece anti-M pozitifliği mevcuttu.

Panik bozukluğu olan hastalarda Matuzas ve ark % 12.7(5), Stein ve ark. ise % 10.5(12) tiroid oto-antikor pozitifliği tespit etmişlerdir. Stein ve ark buldukları oranın genel popülasyon ve kontrol gruplarındaki oranlardan farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Bizim hasta ve kontrol grubunda bulduğumuz oto-immun tiroidit sıklığı Stein ve ark.nın bulduğu sonuçlara uygunluk göstermekte olup, anksiyete bozukluğuna mahsus kabul edilebilecek kadar yüksek değildir.

## SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada tiroid fonksiyon

test değerleri, hasta grubunda % 68 oranında normal hudutlar dışında tespit edildi. Bu oran kontrol grubundan yaklaşık iki kat fazla idi.

Anksiyete bozukluğu vakalarında, tiroid fonksiyon testlerinin yapılmasının ayırıcı teşhis açısından önemi vurgulanmakla beraber, anormal sonuçların geçici nitelikte olabileceği gözönüne alınarak, ancak tekrarlanan testlerde sebat eden anormal sonuçların ileri tetkik için esas teşkil edeceği kanaatine varıldı.

#### Kaynaklar

1. Cohen KL, Swigar ME: Thyroid function screening in psychiatric patients. *Jama* 242:254-257, 1979.
2. Gold MS, Pottash ALC, Extein I: Hypotroidism and depression. *Jama* 245:1919-1992, 1981.
3. Gold MS, Pottash ALC EA: Grades of thyroid failure in 100 depressed and anergic psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 138:253-255, 1981.
4. Koloğlu S: Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler (yararları ve sınırları). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 10:333-365, 1990.
5. Matuzas W, Al-Sadir J, Uhlenhuth EH, et al: Mitral valve prolapse and thyroid abnormalities in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 144:493-496, 1987.
6. Montgomery A, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-389, 1979.
7. Mountjoy CO: The possible role of thyroid and thyrotrophic hormones in depressive illness. *Postgrad Med J* 52:103-109, 1976.
8. Roy-Byrne PP, Mellman TA, Uhde TW: Neuroendocrine and sleep abnormalities in panic disorder. *J Anxiety Disorders* 2:17-29, 1988.
9. Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, et al: The clinical anxiety scale: Derived from the Hamilton anxiety scale. *Brit J Psychiatry* 141:418-423, 1982.
10. Sofuoğlu S, Büker AC, Baştürk M: Depresyonlu hastalarda hipotiroidi. *Nöroloji Nöroşirürji Psikiyatri Dergisi* 2:93-97, 1987.
11. Spratt DI, Pont A, Miller MB, et al: Hyperthyroxinemia in patients with acute psychiatric disorders. *Am J Med* 73:41-48, 1982.
12. Stein MB, Uhde TW: Thyroid indices in panic disorder. *Am J Psychiatry* 145:745-747, 1988.
13. Uluşahin A: Depresif bozukluklarda biyolojik göstergeler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1:8-14, 1990.
14. Weinberg AD, Katzell TD: Thyroid and adrenal function among psychiatric patients. *The Lancet* 21:1104-1105, 1977.