Türk Psikiyatri Dergisi 2011;22(1):35-9

Cushing Hastalarında Nörocerrahi Öncesi ve Sonrasında Görülen Psikiyatrik Bozukluklar

Dr. Zivko GNJIDIAE[1], Dr. Dalibor KARLOVIAE[2], Dr. Danijel BULJAN[3], Dr. Masa MALENICA[4], Dr. Ana KOVAK-MUFIAE[5], Dr. Lidija KOSTANJSAK[6]

ÖZET

Amaç: ACTH-salgılayan hipofiz adenomları Cushing hastalığına bağlı olarak hiperkortizolizme neden olmaktadır. Cushing hastalığına çeşitli psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir. Bu çalışmada Cushing hastalarının 2 yıllık bir dönemde geliştirdikleri psikiyatrik bozuklukların ve genel psikiyatrik durumlarının incelenmesi, ayrıca, Cushing hastalığının süresi ile psikiyatrik bozuklukların şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmaya ACTH-salgılayan hipofiz adenomu nedeniyle ameliyat olan 39 Cushing hastası katılmıştır. Tüm hastalara standart mikrocerrahi tekniği olan transsfenoidal cerrahi uygulanmıştır. ACTH-salgılayan hipofiz adenomu tanıları immünhistokimya incelemesi ile desteklenmiştir. Hastaların psikiyatrik rahatsızlıkları ameliyat öncesi, ameliyattan 6 ay sonra ve ameliyattan 48 ay sonra olmak üzere 3 kere Klinik Global İzlem (KGI) Ölçeği ve ICD 10 tanı ölçütleri ile belirlenmiştir.

Bulgular: Ameliyattan 6 ay ve 48 ay sonra Cushing hastalarının psikiyatrik durumlarında iyileşme görülmüştür. Cushing hastalığının süresi ile ameliyat öncesi, ameliyattan 6 ay sonra, veya ameliyattan 48 ay sonra KGI puanları arasında ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Cushing hastalarında ameliyat öncesinde görülen psikiyatrik bozukluklar ameliyattan sonra düzelmiştir. Cushing hastalığının süresi ile psikiyatrik bozukluğun şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Cushing hastalığı, psikiyatrik bozukluklar, izleme çalışması, nörocerrahi

SUMMARY

Psychiatric Disorders in Patients with Cushing's Disease Before and After Neurosurgery

Objective: Cushing's disease which is a consequence of ACTH-secreting pituitary adenoma leads to hypercortisolism. Cushing's disease is associated with several psychiatric disturbances. The aim of the present study was to identify which psychiatric disorders were present in patients with Cushing's disease over a 2-year period and to monitor their general psychiatric condition. Additionally, the study aimed to examine the relationship between the duration of Cushing's disease, and the severity of psychiatric conditions based on psychiatric rating scales.

Method: The study included 39 patients with Cushing's disease that underwent neurosurgery for ACTH-secreting pituitary adenomas. The transsphenoidal approach (the standard microsurgery technique) was performed in all patients. ACTH-secreting pituitary adenomas were confirmed based on immunohistochemistry in all patients. Psychiatric conditions in the patients were identified using the Clinical Global Impression Scale (CGI) and ICD 10 diagnostic criteria at 3 time points: prior to surgery, and 6 and 48 months post surgery.

Results: The Cushing's disease patients exhibited statistically significant improvement in their psychiatric condition, according to the CGI, 6 and 48 months post surgery. There wasn't any significant correlation between the duration of Cushing's disease and psychiatric status, as measured by the CGI prior to surgery, 6 months post surgery, or 48 months post surgery.

Conclusion: Patients with Cushing's disease had a significant level psychiatric disturbance that remitted after surgery. There wasn't a significant correlation between the duration of Cushing's disease and psychiatric status.

Key Words: Cushing's disease, psychiatric disorders, longitudinal follow up, neurosurgery

Geliş Tarihi: 12.12.2009 - **Kabul Tarihi:** 01.04.2010

[1]Yrd. Doç. Beyin Cerrahisi AD., [2]Yrd. Doç., [3]Prof. Psikiyatri AD., [4]Uzm., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Sestre Milosrdniçe Üniv. Zagrep, Hırvatistan.

Dr. Dalibor Karloviæ, e-posta: *dalibor.karlovic@gmail.com*

GİRİŞ

ACTH-salgılayan hipofiz adenomuna bağlı gelişen Cushing hastalığı hiperkortikolizme neden olmaktadır. Cushing hastalığı çok ender görülen ve çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarla kendini gösteren bir endokrin hastalığıdır (Sonino ve Fava 2001). Yüksek kortizon düzeylerine uzun süre maruz kalmanın birçok hastada depresyon, çabuk sinirlenme gibi psikiyatrik rahatsızlıklara neden olduğu bildirilmektedir (Musselman ve Nemeroff, 1996; Sonino ve ark. 1996; Sonino ve ark. 1998). Cushing sendromunda görülen psikiyatrik komplikasyonlar önceki birçok çalışmada ele alınmıştır ve günümüzde bu çalışmaların sayısı da giderek artış göstermektedir. Cushing hastalığına bağlı gelişen psikiyatrik rahatsızlıklar üzerine bugüne kadar çok az çalışma yapılmıştır. Bir çalışma Cushing hastalığında depresyon yaygınlığınıı % 54 olarak bildirmiştir (Sonino ve ark. 1998). Bir başka çalışmada Cushing hastalarının % 79'unda kaygı bozukluğu, % 68'inde depresif bozukluk ve % 53'ünde panik bozukluğu saptanmıştır (Loosen ve ark. 1992). Diğer bir çalışmada ise Cushing hastalarının % 56'sında depresif bozukluk olduğu bildirilmiştir (Hudson ve ark. 1987).

Bildiğimiz kadarıyla Cushing hastalığında görülen psikopatolojinin uzun süreli izlenmesi ve tümörün cerrahi yollarla çıkarılmasının ardından psikopatolojideki değişimlerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Cushing hastalığı olan kişilerde hangi psikiyatrik hastalıkların görüldüğünü incelemek ve 2 yıllık bir süreçte hastaların genel psikiyatrik durumunu takip etmektir. Hastaların ameliyat öncesi, ameliyattan 6 ay sonraki ve ameliyattan 48 ay sonraki psikiyatrik durumlarına ve Cushing hastalığının süresi ile psikiyatrik hastalıkların şiddeti arasındaki ilişkiye bakılması amaçlanmaktadır.

YÖNTEM ve ARAÇLAR

Hastalar

Bu çalışma Sestre Milosrdnice Üniversite Hastanesi Nöroendokrinoloji ve Hipofiz Hastalıkları Multidisipliner Birimi, Zagreb, Hırvastistan'da yürütülmüştür. 1984 ve 2009 yılları arasında birimde 1300'den fazla sellar bölge tümör ameliyatı yapılmıştır; bunlardan 60'ı ACTH hipersekresyonu ile Cushing hastalığının klinik belirtilerini gösteren vakalardır. Bu 60 hastadan 39'u çalışmaya alınmıştır; diğer hastalar arasından bazıları Yugoslavya'nın dağılmasının ardından Hırvatistan dışında kalmışlar ve dolayısıyla takip edilememişlerdir. Bazı hastalar ise takip sürecinde psikiyatrik değerlendirmeye tabii tutulamadıkları, tıbbi kayıtları tam olmadığı veya ameliyatları başarısız geçtiği için çalışmadan çıkarılmışlardır. Ameliyatın başarı ölçütleri klinik iyileşme, normal plazma ACTH değerleri ve/veya normal idrar kortizon değerleri olarak kabul edilmiştir (Trainer ve Grossman, 1991).

Son örneklem 1991 ve 2007 yılları arasında ACTH-salgılayan hipofiz adenomu ameliyatı geçiren 39 Cushing hastasını (10 kadın, 29 erkek) içermektedir. Bir hastada makro adenom ve 38 hastada mikro adenom vardır. Hastaların yaş ortalaması 35.4 ± 7.2'dir (aralık: 8-55 yıl). Hastalardan yedisi (% 18) 8 ile 14 yaş arasında, ikisi (% 5) 15 ile 18 yaş arasında ve 30'u (% 77) 18 yaş üzerindedir. Cushing hastalığının süresi 1 ile 4 yıl arasında değişmektedir (ortalama: 2.9 ± 1.1). Tüm hastalar aynı beyin cerrahı tarafından standart transfenoidal mikrocerrahi yöntemiyle ameliyat edilmiştir (Ludecke ve ark., 2001; Gnjidić, 2004; Gnjidić ve ark. 2006). Hastaların ACTH-salgılayan adenom tanısı immünhistokimya ile doğrulanmıştır. Hiçbir hastanın anamnezinde Cushing hastalığı öncesi psikiyatrik bir hastalığa rastlanmamıştır. Çalışma protokolü Sestre Milosrdnice Üniversite Hastanesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hastaların psikiyatrik değerlendirilmesi

Hastaların psikiyatrik değerlendirmesi aynı konsültasyon-liyezon psikiyatrisi uzmanı (DK) tarafından Nöroendokrinoloji Multidisipliner Birimi'nde yürütülmüştür. Psikiyatrik tanılar ICD-10 ölçütlerine göre konulmuştur (World Health Organization, 1992).Psikiyatrik değerlendirmeler ameliyat öncesinde, ameliyattan 6 ay ve 48 ay sonra olmak üzere 3 defa yapılmıştır. Hastaların genel psikiyatrik işlevselliğinin değerlendirilmesi için her hastaya Klinik Global İzlem (KGİ) Ölçeği uygulanmıştır (Guy, 1976). KGİ klinisyenler tarafından uygulanan ve psikiyatrik hastalıkların şiddeti, zaman içinde değişimi ve tedaviye cevabını değerlendiren standart bir ölçüm aracıdır. Klinik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada KGİ ameliyattan önce ve ameliyattan 6 ay ve 48 ay sonra KGİ uygulama eğitimi almış bir psikiyatrist tarafından uygulanmıştır.

İstatistiksel yöntemler

Her bir değişkenin normal dağılımını belirlemek için çalışma verilerine (ameliyat öncesi, ameliyattan 6 ay sonra ve ameliyattan 48 ay sonra alınan KGİ puanları) öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Hiçbir değişken normal dağılım göstermediğinden KGİ puanlarındaki değişimi ölçmek için parametrik olmayan Friedman testi uygulanmıştır. Bu test örneklemin 3 değişik zamanda yapılan ölçümlerinin istatistiksel anlamlılıktaki olası değişimlerini ölçmektedir. On sekiz yaş altı ve 19 yaş üzerindeki hastaların KGİ puanlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ameliyattan önceki, ameliyattan 6 ay ve 48 ay sonraki ölçümlerde Cushing hastalığının süresi ile psikiyatrik semptomların şiddeti arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.01$ olarak alınmış ve tüm istatistiksel analizlerde SPSS v. 11 (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır.

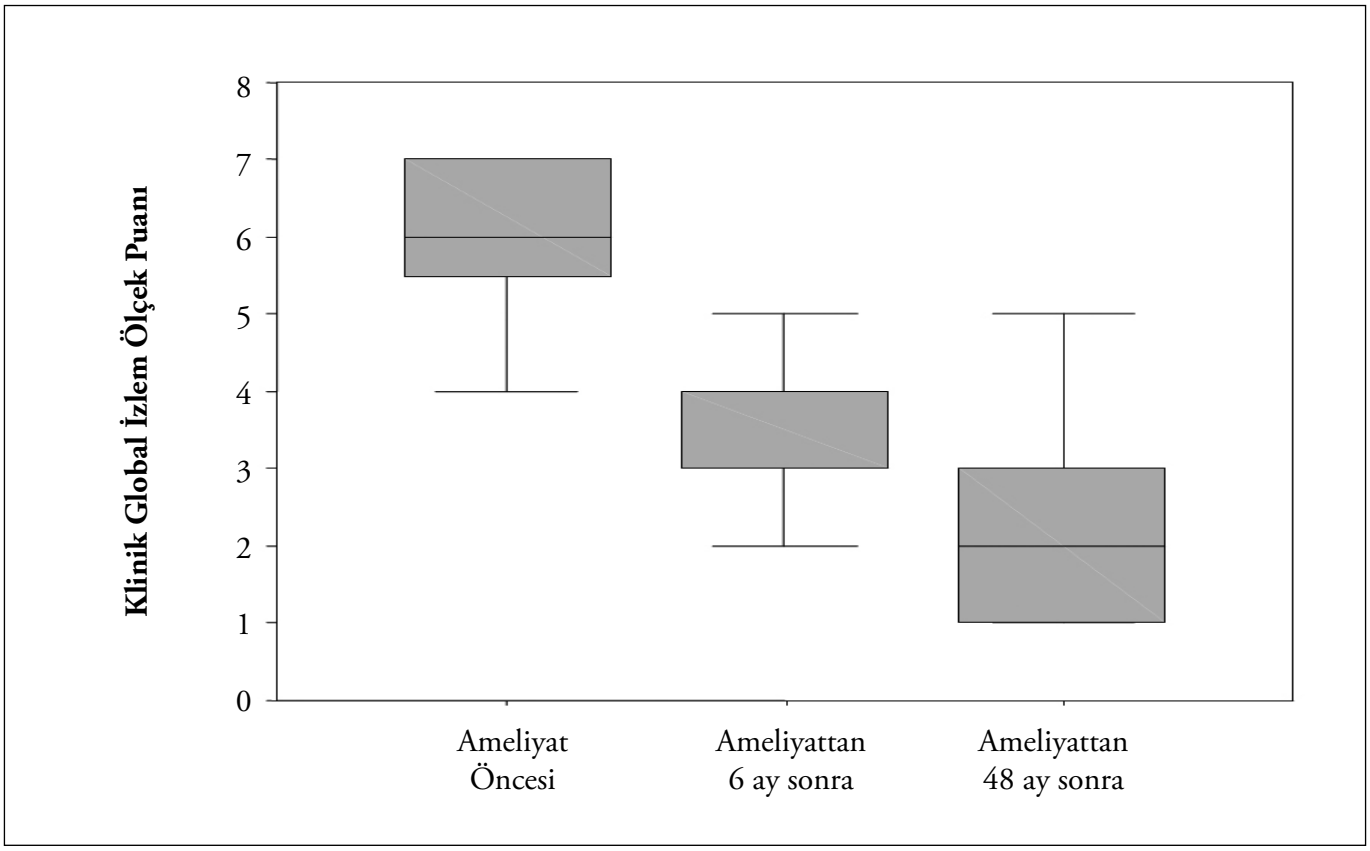
TABLO 1. Cushing Hastalarının Ameliyat Öncesi, Ameliyattan 6 Ay ve 48 Ay Sonrasında ICD-10 Tanıları.

	Ameliyat öncesi	Ameliyattan 6 ay sonra	Ameliyattan 48 ay sonra
Organik depresif bozukluk	21	9	2
Organik karışık afektif bozukluk	9	4	1
Organik kaygı bozukluğu	4	1	0
Organik duygusal labilite bozukluk	3	1	0
Psikiyatrik tanısı yok	2	24	36

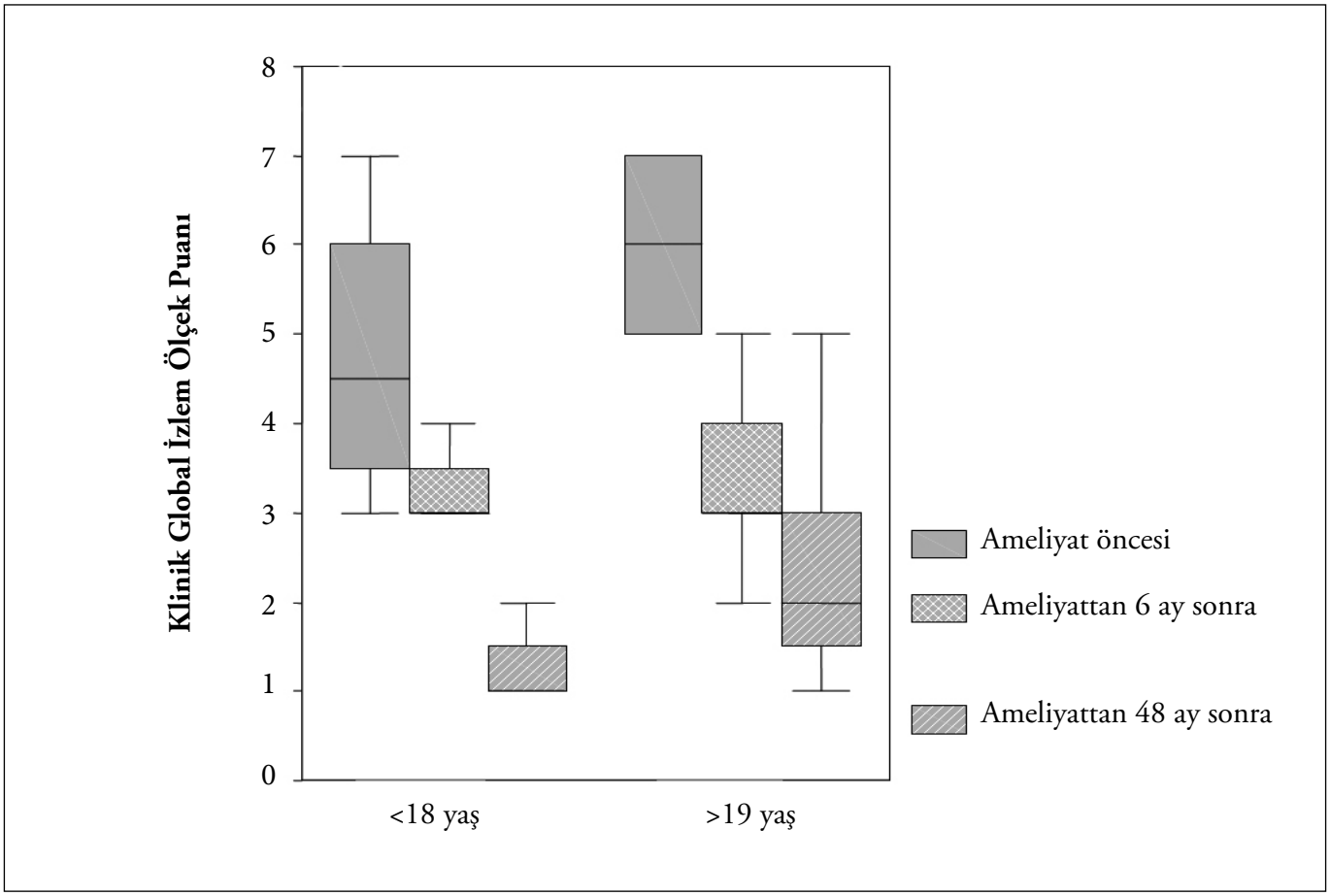
BULGULAR

Cushing hastalarının ameliyattan 6 ay ve 48 ay sonra KGİ ile ölçülen psikiyatrik durumlarında iyileşme gözlenmiştir (Friedman testi: 70.886; df = 2; P < 0.01). Ameliyattan önceki KGİ puanları diğer ölçümlere göre en düşük düzeydedir (ortalama: 6.9 ± 0.8; aralık: 4-7; ortalama sırası: 2.99). Ameliyattan 6 ay sonra KGİ puanları ameliyat öncesine göre daha iyidir (ortalama: 4.3 ± 1.3; aralık: 2-7; ortalama sırası: 1.81). Ameliyattan 48 ay sonra ise en yüksek KGİ puanları elde edilmiştir (ortalama: 3.1 ± 1.3; aralık: 2-6; ortalama sırası: 1.2). Şekil 1'de KGİ puanlarına göre hastaların psikiyatrik durumları gösterilmektedir. Tablo 1'de ameliyattan önce, ameliyattan 6 ay sonra ve ameliyattan 48 ay sonraki KGİ puanları verilmektedir.

Örneklem yaşa göre 18 yaş altı çocuk/ergen ve19 yaş üzeri yetişkin olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ameliyat öncesi KGİ puanlarına göre çocuk-ergen (ortalama: 4.7 ± 1.5; aralık: 3-7; ortalama sırası: 12.1) ve yetişkin grubu (ortalama: 6.1 ± 0.9; aralık: 5-7; ortalama sırası: 22.0) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Mann-Whitney U: 60.5; P = 0.021).



ŞEKİL 1. Cushing Hastalarının Ameliyat Öncesi, Ameliyattan 6 Ay ve 48 Ay Sonrası KGI Puanları.



ŞEKİL 2. Yaş Gruplarına Göre Cushing Hastalarının Ameliyat Öncesi, Ameliyattan 6 Ay ve 48 Ay Sonrası KGI Puanları (18 Yaş Altı ve 19 Yaş Üstü).

Altı ay sonraki KGİ ölçümlerinde de çocuk-ergen grubu (ortalama: 3.4 ± 1.2; aralık: 2-6; ortalama sırası: 18.9) yetişkinlerden (ortalama: 3.4 ± 0.3; aralık: 1-6; ortalama sırası: 20.1) istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık göstermemektedir (Mann-Whitney U: 115.1; P = 0.742). Benzer şekilde ilk grup (ortalama1.4 ± 0.3; aralık: 1-3; ortalama sırası: 12.01) ikinci gruba göre (ortalama: 2.4 ± 0.3; aralık: 1-5; ortalama sırası: 22.1) ameliyattan 48 ay sonraki KGİ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzey bir farklılık göstermemektedirler (Mann-Whitney U: 59.9; P = 0.02).

Cushing hastalığı ile KGİ ile ölçülen psikiyatrik rahatsızlıkların şiddeti arasında ameliyat öncesinde (Spearman korelasyonu: 0.133; P = 0.419), ameliyattan 6 ay sonra (Spearman korelasyonu: 0.110; P = 0.504) ve ameliyattan 48 ay sonra (Spearman korelasyonu: 0.073; P = 0.66) yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma, çocuk-ergen ve yetişkin Cushing hastalarının hipofiz adenomlarının cerrahi yollarla alınması ve dolayısıyla kortizol düzeylerinin düşürülmesiyle KGİ ile ölçülen genel psikiyatrik durumlarında anlamlı düzeyde bir düzelme göstermektedir. Cushing hastalığının süresi ile KGİ puanları arasında ilişki bulamamıştır. Ameliyat sonrasındaki izleme sürecinde hastalarının çoğunun psikiyatrik hastalıklarının gerilediği görülmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar Cushing hastalarının psikiyatrik durumlarındaki değişimleri inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Günümüze kadar psikiyatrik durumdaki değişimlerin uzun süreli izlenmesi sadece Cushing sendromunda yapılmıştır. Cushing hastalığının süresinin psikiyatrik rahatsızlıklar üzerindeki etkisi ise bugüne kadar çalışılmamıştır. Bu çalışmada Hırvatistan'da kullanılması kanuni olarak zorunlu olan ICD-10 sınıflandırma sistemine göre Cushing hastalarının psikiyatrik durumları incelenmiştir. Bundan dolayı diğer çalışmalara göre bu çalışmamızda farklı tanı kategorileri yer almaktadır (Hudson ve ark. 1987; Loosen ve ark. 1992; Sonino ve ark. 1996; Sonino ve ark. 1998).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır: Hastaların psikiyatrik durumları sadece KGİ ile değerlendirilmiş ve bu bulgular serum veya idrar hormon konsantrasyonları ile karşılaştırılmamıştır (kortizon, ACTH ve idrar kortizon), çünkü veriler 20 yıllık bir süreçte toplanmış ve hastaların hormon konsantrasyonları arasındaki uyuşmazlıklar bulunmaktadır. Hormon

düzeyleri aynı laboratuarda ölçülmesine rağmen farklı biyokimyasal yöntemlerle incelenmiştir (RIA ve ELISA) ve hormon düzeyleri farklı birimlerde elde edilmiştir (mmoL L^{-1}, ng $L^{-}1$, ve uluslararası birimler). Bu uyuşmazlıklara rağmen karşılaştırma yapılsaydı bu karşılaştırma yöntemsel zayıflığa yol açabilirdi. Bizim çalışmamızda referans değerlerle karşılaştırıldığında birçok hormon konsantrasyonunda gerileme gözlenmiştir. Ayrıca, çalışmamızda organik temelli psikiyatrik rahatsızlıklara odaklanılmıştır, ama birçok çalışma Cushing hastalığının ve sendromunun daha geniş bir nöropsikiyatrik durumla (örneğin, kortizol yüksekliğine bağlı bilişsel ve morfolojik bozukluklarla) bağlantılı olduğunu göstermektedir. Gelecek çalışmalarda ameliyat sonrasında hangi psikopatolojik semptomların (örneğin, depresif semptom, anksiyete semptomları, obsesif kompalsif semptom, dürtüsellik ve hatta psikotik belirtiler) değişiklik gösterdiği takip edilmelidir.

Sonuç olarak, Cushing hastalarının ameliyat sonrası psikiyatrik durumları ile karşılaştırıldığında ameliyat öncesi genel psikiyatrik durumlarının oldukça kötü olduğu ve bu durumun ameliyat sonrasında zamanla iyileştiği görülmektedir. Gelecekte Cushing hastalarının hangi spesifik psikopatolojileri gösterdiğinin ölçülebileceği çalışmaların yapılmasını ve bu ölçümlerdeki değişimin serum kortizon ve ACTH konsantrasyonlarındaki değişimlerle karlılaştırılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

Gnjidić Ž (2004) Suvremeno kirurško liječenje tumora selarne regije. Liječ vjesn, 126:26-31.

Gnjidić Ž, Sajko T, Kudelić N ve ark. (2006) Transsphenoidal approaches in pituitary tumor surgery – a review. Acta Clin Croat, 45:53-60.

Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology — Revised. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH, Rockville, USA.

Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT ve ark. (1987) Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. Am J Psychiatry, 144:951-3.

Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR ve ark. (1992) Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. Pharmacopsychiatry, 25:192-8.

Ludecke DK, Flitsch J, Knappe UJ ve ark. (2001) Cushing's disease: a surgical view. J Neurooncol, 54:151-66.

Musselman DL, Nemeroff CB (1996) Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. Br J Psychiatry, 168:123-8.

Sonino N, Zielenzny M, Fava GA ve ark. (1996) Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab, 81:2647-52.

Sonino N, Fava GA (2001) Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. CNS Drugs, 15:361-373.

Sonino N, Fava GA, Raffi AR ve ark. (1998) Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. Psychopathology, 31:302-6.

Trainer PJ, Grossman A (1991) The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 34:317-30.

World Health Organization (1992) International Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision. WHO, Geneva.