

Endosistemik Etkileşimler-1

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Giriş

Tıp eğitiminin evrimi incelenirse, ilk kullanılan yöntemlerin disiplinleri ayrı ayrı öğrenmeye dayandığı görülür. İnsanlığın bilgi birikimi arttıkça bu yöntemin güçlüğü görülmüş ve daha bütünlüğüci yöntemlere geçilmiştir. Sistemler ve disiplinler arasındaki sürekli ilişki düşünülürse öğrenmenin bütünlüğüci yaklaşımla daha kolay ve sağlıklı olacağı açıktır.

Bu nedenle ortaya konan 'entegre sistem', tıp eğitiminde önemli bir aşamadır. Klinikte ve gerçek yaşamda hasta, karşımıza endokrinoloji, patoloji veya onkoloji başlığı altında çıkmamaktadır. Aksine, hasta genellikle bir sisteme veya disipline atfedilebilecek semptom ve bulgular topluluğu ile gelmektedir. Bu nedenle sistemlerin bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalıklar, paragraflar ve klişeler halinde öğrenildiğinde, o paragraf ve hastayı çakıştırabilmek için klinisyenin engin bir ansiklopedik bilgiyi her an beyinde saklaması gerekir. Bu bilgiyi işleyebilmesi için de çağdaş bilgisayarların işlemci sistemlerinin hızına sahip olmalıdır. Bu işlemi kolaylaştırabilmek ve daha verimli hale getirmek amacıyla 'algoritm' denen akış şemaları geliştirilmiştir. Ancak, bu şemaların mekanik takibi de sistemler arasındaki ilişkinin gözden kaçırılmasına neden olabilir. Sistemlerin sürekli olarak birbiriyle konuştukları ve birbirlerini etkiledikleri unutulmamalıdır (Şekil 1). Disiplinlerin bütünlüğü sadece hasta yoğun bakımdaysa görmeye alıştığımız ekip çalışması sırasında anımsanmamalı; daha hafif klinik sorunlarda ve hatta sağlıkta da düşünülmelidir.

Endokrin Hastalıkların Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

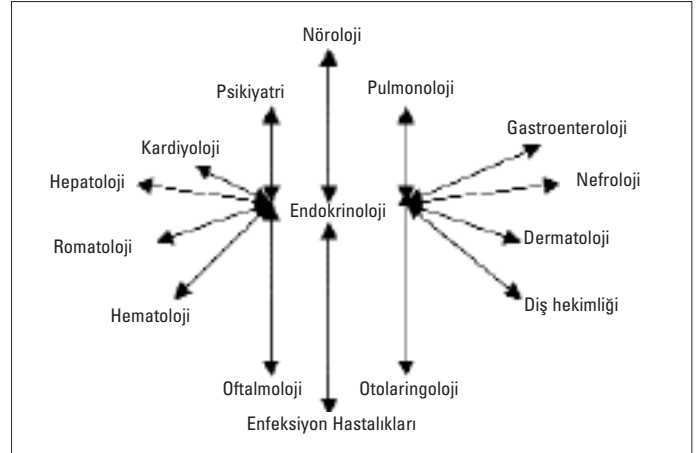
Hormonlar vücuttaki bütün organları etkilerler. Merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişmesi ve çalışması da birçok hormonal etki altındadır. Örneğin, intrauterin yaşamda bile testosteron, beyin 'erkek' olarak farklılaşmasını sağlar ve kişinin sonraki yaşamındaki davranışlarını belirleyebilir. Birçok endokrin hastalığın merkezi sinir sistemini etkileyerek genellikle psikiyatrik hastalıklara atfedilen duygulanım, davranış ve zihinsel işlev bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir (1,2).

Bunaltı sendromu ile psikiyatri kliniklerine başvuran hastalardan organik hastalık tanısı alan hastaların %25'inde, sorumlu hastalık iç salgı sistemiyle ilgilidir. Endokrin hastalıklarda görülen psikiyatrik sendromlar tablo 1'de özetlenmektedir (3).

Sonuç olarak, sistemler arasındaki ilişkilerin yeterince irdelenmediği ve bu konuda daha fazla çalışılması gerektiği söylenebilir. Eğer bu yapılmazsa, logaritmik bir hızla artan bilgi birikimi sonucunda, kendi sistemlerine son derece hakim olan uzmanlar bile sadece filin kendi dokundukları veya gördükleri kısmını tanımlamadan öteye geçemezler.

Hipotalamik Hastalıklar

Hipotalamusun hastalıkları, bulimia, hipersomnia, anoreksi ve impotansa neden olabilir. Birlikte görülen otonomik işlev bozukluğu bir bunaltı atağını taklit edebilir ve hatta böyle bir tablo yaratabilir. Hipotalamik hastalıklar bazen dolaylı olarak hipofiz bezinde yarattıkları değişiklikler sonucunda merkezi sinir sistemini etkileyebilir. Hipotalamik hastalıkların sık görülen psikiyatrik semptomları letarji, konfüzyon, iritabilite, hiperfaji ve depresyondur (4).



Şekil 1: Endokrinoloji ve diğer bilim dalları arasındaki diyalog bütün bilim dalları arasında da söz konusudur. Sistemik etkileşimler ayrı ayrı irdelenmelidir.

Tablo 1: Endokrin hastalıklarla birlikte görülen psikiyatrik sendromlar.

Organik beyin sendromu
Delirium
Demans
Psikoz
Depresyon
Manik sendrom
Bunaltı

Hipofiz Bezi

Akromegalide letarji ve libido azalması bilinen semptomlardır. Kişilik değişikliği, enerji azlığı ve duygulanım değişiklikleri ön planda olabilir.

Hipopituitarizmde yavaş gelişen demans-delirium kombinasyonu tanı konmadan önce iki yıla kadar devam edebilir. Hastalığın baskın tablosu konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve letarji gibi semptomlar olabilir. Bu tabloyu asteni ve depresyon izleyebilir. İritabilite, huysuzluk ve motivasyon eksikliği gibi ataklardan oluşan bir kişilik değişikliği görülebilir. Hipopituitarizmin akut geliştiği durumlarda ise semptomlar hızlı gelişebilir; letarji hızla stupora dönüşebilir. Hipopituitarizmin organik beyin sendromu tablosunu düzeltebilmek için hem tiroid, hem de kortikosteroid tedavisi gereklidir (5).

Tiroid Bezi

Tiroid hastalıklarının merkezi sinir sistemini etkileme mekanizması, muhtemelen MSS reseptörlerinin nörotransmitterlere duyarlılığını ve hücre metabolizmasını değiştirmesiyle ilgilidir. Hipertiroidizmde, reseptörlerin katekolaminlere duyarlılığı artmakta, monoamin oksidaz etkinliği azalmakta ve norepinefrin döngüsü artmaktadır. Hipotiroidizmde beyin oksijen ve glukoz tüketimi azalmakta, beyin kan akımı yavaşlamakta ve serebrovasküler direnç artmaktadır.

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmde %20-40 oranında tirotoksik ensefalopati bildirilmektedir. Konsantrasyon güçlüğü ve yakın bellekte bozukluklar, hipertiroidizmde görülen organik beyin sendromunun özellikleridir. Bazı hastalarda antitiroid ilaçlar da bu tabloya katkıda bulunabilir.

Hipertiroidizm premorbid kişilikteki kusurları veya prepsikotik özellikleri aşkar hale getirebilir. Şizofrenik, paranoid, manik semptomlar ve ajitasyon, sanrılar, iritabilite görülebilir. Görsel ve işitsel halusinasyonlar olabilir (6).

Depresyon ile birlikte bunaltı ve psikomotor ajitasyon veya retardasyon hipertiroidizmin ilk semptomları olabilir. Kronik yorgunluk erken görülen bir semptomdur. Ağır depresyon, tirotoksik tedavisinden sonra da devam edebilir (7).

Hipertiroidizimli hastaların yarısında bunaltı, hiperaktivite, sinirlilik ve tremor görülür. Emosyonel labilite genellikle erken ortaya çıkan semptomlardandır. Parestezi, halsizlik ve açıklanamayan nörolojik bulgular histeri olarak yorumlanabilir. Panik ataklar ve agorafobi görülebilir (8).

Psikiyatrik semptomların çoğu tirotoksikozun tedavi edilmesi ile geriler; ancak manik ve depresif sendrom ötiroidizm sağlandıktan sonra, uzun süre devam edebilir.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizmde, hemen hemen bilinen bütün psikiyatrik sendromlar görülebilir. Hatta psikiyatrik semptomlar, hormonal semptomlardan daha önce ortaya çıkabilir. Organik beyin sendromu, anlama güçlüğü, yakın bellek bozuklukları görülebilir. Konjenital veya uzun süre tedavi edilmeyen edinsel hipotiroidizmde kalıcı zihinsel ve morfolojik kusurlar görülebilir. Elektroensefalogramda yavaş ve düşük amplitüdümlü dalgalar, hatta konvülsiyonlar görülebilir. Ergen ve erişkin hastalarda hipotiroidizmle birlikte %40 oranında psikoz görülebileceği bildirilmektedir.

Depresyon, hipotiroidizmin hemen hemen kaçınılmaz bir bulgusudur (9).

Bir araştırmada depresyon tanısı alan 100 hastanın 10'unda hipotiroidizm saptanmıştır (10). Duygulanım bozukluğu olan hastalarda, serum TSH düzeyi ile yerel ve genel beyin kan dolaşımı ve glukoz metabolizması arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Mania, hastalığın başlangıcında görülebileceği gibi tiroid hormon tedavisine başlanmasıyla da ortaya çıkabilir. Katekolamin aktivitesi ve reseptör duyarlılığının hızlı artışı genellikle tedaviye yüksek dozla başlandığında görülür (11).

Paratiroid Bezi ve Kalsiyum Metabolizması Bozuklukları

Paratiroid hastalıkları, kalsiyum, fosfor ve magnezyum metabolizmasını etkileyerek MSS'de değişikliklere neden olur. Kalsiyum, norepinefrin ve dopamin β -hidroksilazın hem salgılanmasını ve hem de tüketimini hızlandırır.

Hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi

Hiperparatiroidizmde klinik tabloya delirium ve konfüzyon hakim olabilir. Organik beyin sendromu %5-10 oranında görülebilir. Serum kalsiyum düzeyi psikiyatrik semptomların ağırlık derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Serum kalsiyum düzeyi 12-16 mg/dl arasında kişilik değişiklikleri ve duygulanım bozuklukları görülürken 16-19 mg/dl arasında bilinç değişiklikleri ve halusinasyonlar, 19 mg/dl üzerinde ise somnolans ve koma görülür (12).

Hiperkalsemi ile birlikte görülen hipomagnezemi de mental bozukluklara katkıda bulunabilir. Hipomagnezemiye bağlı oryantasyon bozukluğu, konfüzyon ve halusinasyonlar görülebilir.

Hiperparatiroidizimli hastaların %5-20'sinde psikoz görülebildiği bildirilmektedir. Aynı sıklıkta depresyon ve 1/3 oranında bunaltı ve iritabilite olabilir. Depresyon, genellikle hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinden hemen sonra düzelirken diğer serebral semptomların düzelmeye hızının hastalığın süresi, semptomların ağırlık derecesi veya hastanın yaşı ile ilgili olmadığı görülmüştür.

Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizimli hastaların %40'ında tetani veya konvülsiyon olmaksızın organik beyin sendromu görülür. Bazen psikiyatrik semptomlar, hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir. Zihinsel işlev bozuklukları hem hipoparatiroidizmde, hem de psödohipoparatiroidizmde görülebilir. Psödopsödohipoparatiroidizmde, psikiyatrik semptomlar varsa, hemen her zaman zihinsel işlevler de bozulmuştur. Psikoz, cerrahi hipoparatiroidizmde %20 oranında görülürken idiopatik hipoparatiroidizmde daha nadirdir (5).

Depresyon, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, hipoparatiroidizmde de sık bir bulgudur. Bunaltı ve iritabilite, kişilik değişiklikleri, fobiler, tikler, sosyal izolasyon belirgin olabilir.

Hipoparatiroidizimli hastaların tamamında, hipokalseminin düzeltilmesi ile zihinsel bozukluklar düzelirken, psödohipoparatiroidizimli hastaların sadece üçte birinde zihinsel işlevler normale dönmektedir (13,14).

Adrenal Korteks

Adrenal korteks hastalıklarının santral sinir sistemi üzerindeki etkisi kortikosteroidler ve muhtemelen ACTH ve CRH düzeyinin

deki değişikliklere bağlıdır. Glukoz metabolizması, elektrolitler ve kan basıncındaki değişiklikler de etkili olabilir. Hiperkortizolemi, hipokampus ve bazı kortikal bölgeler için toksiktir ve posttravmatik stres, depresyon ve demans gibi psikopatolojilerin gelişmesinde rol oynayabilir (15).

Cushing sendromu

Cushing sendromu en fazla zihinsel değişikliğe neden olan endokrin hastalıktır. Serebral semptomlar, endojen Cushing sendromunda eksojen steroid alınmasına göre daha sık görülür. Psikiyatrik semptomların en sık görüldüğü hasta grubu ise hipofiz tümörü, yani Cushing hastalığı olan bireylerdir. Hastaların %50'sinde Cushing sendromunun fiziksel bulgularından önce psikiyatrik semptomlar görülür (5).

Konsantrasyon bozukluğu, delirium ve demanstan oluşan organik beyin sendromu görülebilir. Hastaların %5-20'sinde psikoz görülür. Hastalık, klinik olarak şizofreniden ayıramayabilir. Psikoz genellikle klorpromazin ile tedaviye yanıt verir. Steroid tedavisine bağlı psikoz ise ilacın kesilmesinden 2 hafta ile 7 ay sonra spontan olarak düzelir (16).

Cushing sendromlu hastaların yarısından fazlasında depresyon görülür. Bazı hastalar intihar girişiminde bulunabilir. Eksojen steroid alımında %10 oranında görülen depresyon, hem ACTH ve hem de kortizol düzeyinin yüksek olduğu durumlarda daha sık ve daha ağırdır (17).

İştah ve libido artışı ile karakterize öfori, eksojen ilaç alımında %20-40 arasında görülürken endojen Cushing sendromunda %5'ten az sıklıkta bildirilmektedir.

Hastaların üçte birinde akut bunalıtı atakları görülebilir (5).

Cushing sendromunun tedavisi ile psikiyatrik semptomlarda da belirgin düzelmeye görülür. Ancak, kortikosteroid tedavisine bağlı psikoz ilacın kesilmesinden sonra da bir süre devam edebilir.

Addison hastalığı

Addison hastalığında hemen her zaman psikiyatrik semptomlar eşlik eder. Bellek bozuklukları %75 oranında, daha ağır organik beyin sendromu ise %5-20 arasında bildirilmektedir. Duysal algılama bozukluğu, kendisini dokunma, işitme ve koku alma duyularında eşik azalması şeklinde gösterir. Hastaların dörtte birinde psikoz görülür ve bu durum negativizm, muhakeme güçlüğü, ajitasyon, halüsinasyonlar ve katatonik postür ile karakterizedir (18).

Addison hastalığında üçte bir oranında depresyon görülebilir. Depresyon fiziksel bulgulardan önce ortaya çıkabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasından sonra, birkaç gün içinde hasta kendisini daha enerjik hisseder. Buna karşın, depresyon bazı hastalarda aylarca sürebilir. Diğer taraftan, kronik adrenal yetmezliği olan hastaya steroid verilmesi ile akut mania gelişebilir (18).

Adrenal medulla

Feokromositoma genellikle bunalıtı ve endişe duyguları ile birliktedir.

Hipoglisemi, Diyabet ve Pankreas Hastalıkları

Hastaların %20-40'ında hipoglisemi sırasında bunalıtı görülür. Hipoglisemi sırasında görülen bayılma, konfüzyon ve parestezi, histeriyi taklit edebilir. Diğer taraftan, diyabetin erken bulguları olan bulanık görme, poliüri, polidipsi ve anoreksi de histeri ile karıştırılabilir (19).

Hipoglisemiye bağlı olarak organik beyin sendromu, delirium ve koma görülebilir. Kan şekeri konsantrasyonundan çok, kan şekerinin düşüş hızı önemlidir. Bu nedenle, kan şekerinin çok yüksek düzeylerden hızla normale düşmesi, diyabetli bir hastada delirium tablosuna neden olabilir. Buna karşın, hiperglisemi hiperozmolar ensefalopatiye yol açabilir. Hipoglisemik hastaların psikiyatrik semptomlarının hem ortaya çıkması ve hem de tedaviden sonra düzelmesi metabolik ve elektroensefalografik değişikliklerden daha sonra görülür. Psikozu taklit eden psikomotor retardasyon, depersonalizasyon ve bilinç değişiklikleri hipoglisemi sırasında sıkça görülen bulgudur. Kronik hipoglisemi depresyonla karşımıza çıkabilir. Kronik hipoglisemi şizofreniyi taklit edebilir. Diyabetli hastalar sık hipoglisemiye giriyorlarsa, zihinsel yetenekleri zaman içinde azalabilir ve bu hastalarda ileri yaşlarda demans sıklığı daha fazladır (20-22).

Pankreatitli hastaların %50'sinden fazlasında halüsinasyon gibi psikoz bulguları vardır. Pankreas kanseri olan hastalarda depresyon ve bunalıtı, fiziksel semptom ve bulgular görülmeden önce aylar, hatta yıllar boyunca devam edebilir. Depresyon hafif veya orta derecede olabilir ve intihar düşüncesi veya girişimi bildirilmemiştir. Pankreas kanserinde görülen serebral semptomların humoral yolla kontrol edilip edilmediği bilinmemektedir (23).

Sonuç ve Yorum

1. Bilinen endokrin hastalıkta muhtemel serebral semptom ve bulgular aranmalı ve gerekirse tedavi edilmelidir.

2. Serebral ve psikiyatrik semptom ve bulgularla gelen hastalarda iyi bir öykü ve muayene, gerekirse de laboratuvar tetkikleri ile olası endokrin hastalıklar araştırılmalıdır.

3. Bunalıtı ve depresyon, tiroid ve paratiroid bezlerinin hipo- ve hiper-fonksiyonunda, hipo- ve hiper-kortizolizmde, feokromositomada ve glukoz metabolizması bozukluklarında görülebilir.

4. Psikoz tablosu, endokrin hastalıkların seyrinde görülebileceği gibi, fiziksel semptom ve bulgulardan çok önce de ortaya çıkabilir.

Kaynaklar

1. Reus VI. Behavioral disturbances associated with endocrine disorders. Annu Rev Med 1986;37:205.
2. Fava GA. Affective disorders and endocrine disease: new insights from psychosomatic studies. Psychosomatics. 1994;35:341.
3. Hall RCW, Beresford TP, Gardner ER, Popkin MK. The medical care of psychiatric patients. Hosp Community Psychiatry 1982;33:25.
4. Martin JB, Rikind PN. Neurologic manifestations of hypothalamic disease. Prog Brain Res 1992;93:31.
5. Leigh H, Kramer SI. The psychiatric manifestations of endocrine disease. Adv Intern Med 1984;29:413.
6. Brownlie BE, Rae AM, Walshe JW, Wells JE. Psychoses associated with thyrotoxicosis-thyrotoxic psychosis: a report of 18 cases, with statistical analysis of incidence. Eur J Endocrinol 2000;142:438.
7. Ettigi PG, Brown GM. Brain disorders associated with endocrine dysfunction. Psychiatr Clin North Am. 1978;1:117.
8. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA. Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. Am J Psychiatry. 1988;145:1428.
9. Dugbaartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. Arch Intern Med. 1998;13:1413.
10. Gold MS, Pottash AC, Mueller EA III, Erxtein I. Grades of thyroid failure

- in 100 depressed and anergic psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1981;138:253.
11. Josephson AM, McKenzie TB. Thyroid induced mania in hypothyroid patients. *Br J Psychiatry* 1980;137:222.
 12. Gatewood JW, Organ CH, Mead BT. Mental changes associated with hyperparathyroidism. *Am J Psychiatr* 1975;132:129.
 13. Pollard AJ, Prendergast M, al-Hammouri F, et al. Different types of pseudohypoparathyroidism in the same family with an unusual psychiatric presentation of the index case. *Arch Dis Child* 1994;70:99.
 14. Furukawa T. Periodic psychosis associated with pseudo-pseudohypoparathyroidism. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:637.
 15. Kiraly SJ, Ancill RJ, Dimitrova G. The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1997;42:415.
 16. Hall RCW, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167:229.
 17. Naber D, Sand P, Heigl P. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 1996;21:25.
 18. Devaris DP, Mehlman I. Psychiatric presentations of endocrine and metabolic disorders. *Primary Care* 1979;6:245.
 19. Cox DI, Irvine A, Gonder-Frederick L, et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987;10:617.
 20. Roy M, Collier B, Roy A. Excess of depressive symptoms and life events among diabetics. *Comprehens Psychiatr* 1994;35:129.
 21. Rovet JF, Ehrlich RM, Hoppe M. Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* 1988;59:226.
 22. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;4:301.
 23. Schuster MM, Iber FL. Psychosis and pancreatitis. *Arch Intern Med* 1965;116:228.