

# Cushing Hastalığı ve Cerrahi Tedavisi

## *Cushing's Disease and Surgical Treatment*

Necmettin TANRIÖVER<sup>1</sup>, Ömür GÜNALDI<sup>2</sup>, Enis KURUOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

<sup>3</sup>*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye*

**Yazışma Adresi:** Necmettin TANRIÖVER / E-posta: nctan27@yahoo.com

### ÖZ

Endojen Cushing sendromunun yaklaşık %70'inin nedeni hipofiz bezinden aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasıdır. Cushing hastalığı ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması sonucunda gelişen klinik tablodur. Cushing hastalığı tanısı almış olguların yaklaşık yarısı tedavi edilmedikleri takdirde beş yıl içinde kaybedileceğinden, cerrahi ile tümörün total rezeksiyonu ve beraberinde hormonal kontrol sağlanmalıdır. Total tümör rezeksiyonunun ve remisyonun erken göstergesi postoperatif dönemde glukokortikoid replasman ihtiyacının ortaya çıkmasıdır. ACTH salgılayan adenomun pseudokapsülü ile birlikte çıkarılması kortizol değerlerinin postoperatif dönemde hızla düşmesini sağlar ve kalıcı remisyon oranını yükseltir. Cerrahi remisyon sağlanamaz ve rezidü tümör izlenir ise tekrar cerrahi düşünülmeli, uzun dönemde nüks izlenirse yine ikinci cerrahi düşünülmelidir. Cushing hastalığında medikal tedavi sadece adjuvan olarak kullanılır. Remisyon gözlenmeyen olgularda tekrar cerrahide özellikle yaşlı hastalarda hemi- veya total hipofizektomi uygulanabilir. Hipofize yönelik cerrahilerde başarılı olunamazsa hasta radyoterapiye yönlendirilebilir. Cushing hastalığında uzun dönemde gözlenen yüksek nüks oranları nedeni ile bu hastalar uzun dönemli takibe alınmalıdır.

Cushing sendromu (CS) kronik glukokortikoid fazlalığı ile oluşan klinik tablodur. CS spontan ve iatrojenik olmak üzere 2 grupta incelenir. Spontan CS yine kendi arasında ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere 2 grupta incelenmektedir. Spontan CS'nun erişkinlerde en sık nedeni (%70) adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan hipofiz adenomu sonucu gelişen Cushing hastalığıdır (CH). CHda hipofiz adenomundan ACTH salgılanması neticesinde bilateral adrenal kortikal hiperplazi oluşmakta ve neticesinde adrenal kortikal hormonların aşırı sekresyonuna bağlı klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. CH'nın tipik klinik bulguları ve hastalığın hipofizdeki bir bazofilik adenom neticesinde ortaya çıktığı ilk kez 1932 yılında Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır. CH sıklıkla 25-45 yaş arası erişkin kadınlarda görülür ve yıllık insidansı milyonda 2 – 3 olarak tahmin edilmektedir. Ektopik ACTH sekresyonu ise çok daha nadirdir.

Bu yazıda CS'nun nedenleri, CH'nın patofizyolojisi, tanıya gidilirken izlenecek yol, tedavi seçenekleri ve özellikle cerrahi tedavinin sonuçlarından bahsedilecektir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Cushing hastalığı, Cerrahi tedavi

### ABSTRACT

The cause of more than 70% of endogenous Cushing syndrome cases is the excess secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the hypophysis. Cushing's disease is the result of excessive glucocorticoid and androgen secretion due to an ACTH-secreting pituitary adenoma. Approximately half of untreated Cushing's disease patients will die within 5 years, necessitating total surgical resection of the tumor and hormonal control. An early indicator of total tumor resection and remission is the need for glucocorticoid replacement in the early postoperative period. Excision of the ACTH-secreting adenoma together with its pseudocapsule leads to rapid postoperative decrease of cortisol levels and increases the permanent remission rate. Repeat surgery should be considered if remission is not achieved surgically and residual tumor is present, and a second surgery should also be considered in case of a recurrence in the long term. Medical treatment is only used as adjuvant in Cushing's disease. Repeat surgery can be used in cases without remission while hemihypophysectomy or total hypophysectomy can be considered in elderly patients. Radiotherapy can be used when pituitary surgery is not successful. Cushing's disease patients should be under long-term follow-up due to the high recurrence rates.

Cushing syndrome (CS) develops due to chronic glucocorticoid excess. CS can be evaluated in two groups as spontaneous and iatrogenic. Spontaneous CS can also be divided into two as ACTH-dependent and ACTH-independent. The most common (70%) cause of spontaneous CS in adults is Cushing's disease (CD) developing due to an adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-secreting pituitary adenoma. Bilateral adrenal cortical hyperplasia develops as a result of the ACTH secretion from the pituitary adenoma in CD and the excessive secretion of adrenal cortical hormones leads to clinical findings. The typical clinical findings of CD and the fact that the disorder is due to a basophilic adenoma were first defined by Harvey Cushing in 1932. CD is usually seen in adult females aged 25 to 45 years and the annual incidence is estimated as 2-3 per million. Ectopic ACTH secretion is much less common.

We discuss CS etiology, CD pathophysiology, the diagnostic approach, treatment options and especially the result of surgical treatment in this article.

**KEYWORDS:** Cushing's disease, Surgical treatment

## ACTH

ACTH, ön hipofizden salgılanan ve steroid hormonlarının salgılanmasını düzenleyen bir polipeptittir. ACTH salgılayan kortikotrop hücreler daha çok ön hipofiz distal kısmında bulunur ve ön hipofiz hücrelerinin %20'sini oluşturur. ACTH adrenal korteks zona fasikulata ve zona retikularis hücrelerinde steroidogenezin düzenlenmesinde en baskın rol oynayan hormondur (18). ACTH ayrıca zona glomerulosa tabakasından mineralokortikoid salınımını artırır (27). ACTH'nın, birlikte salgılandığı diğer POMC peptitlerle birlikte hiperpigmentasyon ve analjezik etki gibi adrenal dışı etkileride vardır (52).

ACTH plazma kortizol düzeyinin sirkadiyen salgılaması doğrudan hipofizer kortikotrop aktivite ile sağlanır. Hipofizer kortikotrop aktivite ise gece saat 02:00'dan itibaren artmaya başlar ve uyanmaya yakın pik yapar. Uyandıktan sonra yavaş yavaş düşmeye başlar (32). Fiziksel veya psikolojik stres, herhangi bir anda akut ACTH salgılamasına neden olur. Bu değişiklik, kortikotropin releasing hormon (CRH) ile kontrol edilir (43). CRH ile birlikte ADH sekresyonu en yüksek ACTH cevabına neden olur (14). Glukokortikoidler ise ACTH sekresyonunu negatif geri dönüşle baskılar (4).

CH için ACTH salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulduğunda tümörlerin %90'ı 10 mm altında ve hemen hepsi bazofilik mikroadenomlardır. Adenom genellikle hipofiz bezi içinde sağ veya sola lateralize iken %15 kadarı santralde yerleşir (35). Hipofiz adenomundan aşırı ACTH sekresyonu hipotalamik CRH sekresyonunu baskılar. Buna karşın başarılı rezeksiyon sonrasında normal hipofiz bezinden ACTH salınımı olmaz ve hastada postoperatif dönemde hipokortizolemi gelişerek replasman tedavisine ihtiyaç duyulur. Hipofizer yetmezlik tablosunun düzelmesi aylar hatta yıllar sürebilir (3). Bazı hipofiz adenomları immünohistokimyasal olarak ACTH immunoreaktif olmasına rağmen klinik olarak hiperkortizolizm bulguları göstermezler. Bu adenomlara sessiz kortikotrop adenom denir ve çoğunluğu makroadenomdur ve invazivdir (21). Cerrahi olarak tedavi edilen tüm hipofiz mikroadenomları içinde en sık ACTH salgılayan tümör görülmesine rağmen, otopsi serilerinde daha çok ACTH ile ilişkili sessiz adenomlar rapor edilmektedir (30,35).

## KLİNİK BULGULAR

Glukokortikoid fazlalığının en sık bulgusu santral obezitedir (5). Klasik aydede yüzü, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması (bafalo hörgücü), kırmızımsı ve ağrılı cilt diğer sık görülen bulgulardandır (11). CS'da görülen diğer bulgular ciltte incelleme, mor renkli çatlaklar, özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere proksimal kaslarda atrofi ve zayıflık, osteoporoz, immün yetmezlik, hipertansiyon, hirsutizm, psikolojik bozukluk, hiperpigmentasyon, hipertansiyon, diabetes mellitus olarak sayılabilir (6). CH tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Ölümün en sık nedenleri kardiyovasküler komplikasyonlar, enfeksiyonlar, hipertansiyon ve diabetes mellitusa bağlı komplikasyonlar ve intihar olarak bildirilmiştir (47).

## TANI

### Hormonal Testler

**Gece yarısı kortizol:** Tanıda ilk yapılması gereken, kronik hiperkortizolizm ve CS varlığının belirlenmesidir. İkinci aşamada ise, hiperkortizolizme neden olan spesifik tanıya doğru adım adım ilerlenmelidir. CS'da sabah bakılan kortizol düzeyi, normal sirkadiyen ritim bozulduğu için genellikle yüksektir (29). Gece yarısı uyku arası ölçülen plazma kortizol düzeyinin 50 nmol/L (1.8 µg/dl) altında olması CS tanısından uzaklaştırır. Gece yarısı uyanırken ölçülen kortizol düzeyinin 207 nmol/L (7,5 µg/dl) üzerinde olması büyük olasılıkla CS olduğunu düşündürür (15,39). Plazma kortizol düzeyi dışında gece geç vaktte alınan tükürük örneğinde kortizol düzeyinin ölçülmeside güvenilir bir tetkiktir (45,53). Serbest kortizolün 24 saatlik idrarda ölçülmesi yaygın kullanılmakla beraber, hassasiyeti düşük olduğundan idrar kreatini ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (13).

**Düşük doz deksametazon supresyon testi:** CS'nun ekarte edilmesi ya da doğrulanması için *overnight düşük doz deksametazon supresyon testi* uygulanır; burada 1 mg dexametazon oral olarak gece saat 23:00'de verildikten sonra, ertesi sabah 08:00'deki plazma kortizol değerinin 50 nmol/L'nin (1,8 µg/dl veya 18 ng/dl) altında olması gerekir. Plazma kortizol değerlerinin 1 mg deksametazon sonrasında 1,8 µg/dl'nin üzerinde bulunması endojen hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir. Bu testin sensitivite ve spesivitesinin %80'in üzerinde olduğu belirtilmektedir (39). **24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı,** Cushing hastalarının %90'ından fazlasında yükselmiş bulunur. Bu testlerle biyokimyasal olarak Cushing tanısı sınırdaki değerlerle şüpheli bulunan olgularda **2 günlük düşük doz deksametazon supresyon testi** gerekebilir. Bu testte her 6 saatte bir toplam 8 doz 0,5mg deksametazon oral verilir ve idrarda 17-hidroksikortikosteroid ve kanda serbest kortizol değerleri ölçülür. Kortizol 1,8 µg/dl'den yüksek ve 17-hidroksikortikosteroid baskılanmamışsa endojen hiperkortizolizm tanısı konur (6,13).

**ACTH düzeyi ve yüksek doz deksametazon supresyon testi:** Hiperkortizolemi tespit edilmiş ve CS tanısı doğrulanmış ise, bu aşamadan sonra etiyolojik nedene yönelik ikinci adım testlere geçilir. CS'nun ACTH bağımlı olup olmadığının belirlenmesi için *plazma ACTH düzeyi* ölçülür. Normalde sabah ölçülen ACTH düzeyi 17,7 pmol/L (80 pg/ml) altında seyredir. CH'da bu değer hafif yükselir veya normal değerlerde izlenebilir ancak genellikle 40 pmol/L (180 pg/ml) üstüne çıkmaz. Pratik olarak IRMA yöntemiyle ölçülen ACTH düzeyi 5 pg/ml altında ise ACTH bağımsız, 15 pg/ml üstünde ise ACTH bağımlı CS'dan söz edilebilir (13). CS'nun ACTH bağımlı olduğu belirlendikten sonra, ACTH kaynağının belirlenmesi için üçüncü adım testlere geçilmelidir. Ektopik ACTH sendromunda ACTH düzeylerinin hipofiz adenomuna göre daha yüksek seyrettiği belirtilmektedir. Buna karşın, sadece yüksek değerlerdeki ACTH düzeyi ile kaynağın ektopik ya da hipofizer olup olmadığı söylenemez (29). ACTH bağımlı CH ayırıcı tanısı için *klasik yüksek doz deksametazon supresyon testi* kullanılır. Bu testte gece 23:00 - 24:00 saatleri arasında tek doz 8 mg

deksametazon verilip ertesi sabah 08:00-09:00 saatleri arasında serum kortizol düzeyine bakılarak, bir önceki güne oranla karşılaştırılır. ACTH bağımlı CH'da yüksek doz deksametazon supresyon testinde kortizol değerleri bazal değerlerin %50'sinden fazla baskılanırken, ektopik ACTH sendromunda veya adrenal kaynaklı CS'da kortizol değerlerinde baskılanma görülmez (28). Yüksek doz deksametazon supresyon testinin adrenal kortikal adenomların dışlanmasında özgünlüğü yüksek iken, ektopik ACTH sendromunun ayırıcı tanısında özgünlüğü düşüktür (29). ACTH bağımlı CS ayırımında ektopik ACTH sendromunun ayıcı tanısı için kullanılabilen bir diğer dinamik test CRH uyarı testidir. CH'da hemen her zaman CRH verilmesini takiben ACTH'da %50 üzerinde ve kortizol'de %20 üzerinde artış görülür. Ektopik ACTH sendromunda hastalarda cevap alınmaz. CRH uyarı testinin doğruluk oranının, yüksek doz deksametazon supresyon testinden daha fazla olduğu belirtilmektedir (10,41).

**IPSS:** Bazı durumlarda ACTH kaynağının hipofiz veya ektopik kaynaklı olup olmadığının ayırımı tüm testlere rağmen kesin olarak yapılamaz ve bu durumda *inferior petröz sinüs örnekleme* (IPSS) ya da kavernoöz sinüs örnekleme yapılır. Benzer şekilde ACTH kaynağı hipofizi işaret etse bile görüntüleme yöntemlerinde intrasellar lezyon gösterilemediği için, adenomun yerleşimi hakkında bilgi edinebilmek için yine IPSS'ye başvurulur. Bu testte her iki sinüs ve periferik kandan aynı anda ACTH örnekleri alınır (40). İnfierior petrözal sinüsten alınan kandaki ACTH düzeyinin periferik kandakine oranı hemen daima CH'da 2'nin üstünde bulunurken, ektopik ACTH sendromunda 1,7'nin altındadır. Çoğu zaman testin özgünlüğünü güçlendirmek için CRH uyarımı ile örnekleme yapılır. Bu durumda CH için santral ACTH / perifer ACTH oranının 3'ün üstünde olması beklenir. IPSS testinin ektopik ACTH sendromunu ayırmadaki özgünlüğü % 94 gibi yüksek orandadır (26,49). Hipofizer CH tanısı kesinleştirilmiş ancak görüntüleme yöntemlerinde mikroadenomun yeri tespit edilemiyor veya adenom 6mm'den küçük ise her iki taraf IPSS ACTH düzeyleri oranlanır ve adenomun 1,5 kat ve daha üstü yüksek değerde olan tarafta olduğu kabul edilerek, hipofizin o bölgesine cerrahi müdahale planlanır (23). Hipofiz adenomunun lokalizasyonu ancak %75-80 oranında bu şekilde tespit edilebilir (17).

### Görüntüleme

Tanıda hipofize yönelik paranasal sinüs BT, dinamik hipofiz MR görüntülemeleri yapılmalı ve gerekirse adrenele yönelik veya ektopik ACTH sendromunda primer tümörün yerinin belirlenmesine yönelik araştırmalarda yapılmalıdır. CH'da BT görüntüleme eskiden adenoma yönelttikte kullanılırken, günümüzde artık MR'ın yaygınlaşmasıyla daha çok paranasal sinüslerin, sfenoid sinüsteki septaları ve hipofiz çevresindeki kemik yapıların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (9).

Hipofize yönelik MR görüntüleme tüm hipofiz adenomlarında gereklidir. Aksiyel, koronal ve sagittal T2 ağırlıklı ve kontrastlı-kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüler ile dinamik kontrastlı koronal T1 ağırlıklı görüntülerle hasta incelenir. Adenom kontrastlı incelemede hipofize göre daha az kontrast tutar ve daha hipointens görülür. Nadiren kortikotrop adenomlar sella

dışında kavernoöz sinüste, nasofarinkste vs izlenebilir. Yaklaşık %50 olguda CH tanısı konulmasına rağmen, mikroadenom görülemeyebilir veya diffüz hipofizer hiperplazi görülebilir. Bu durumda cerrahi tedavide hedef bölgenin belirlenebilmesi için IPSS yapılması gerekir. MR'da değerlendirilmesi gereken diğer yapılar ise, kavernoöz internal karotid arterler arası uzaklık, olası anevrizmalar, sfenoid sinüs, adenom boyutları, radyolojik invazyon derecesi, kavernoöz sinüs invazyonu ve vasküler yapılarla ilişkisidir (6).

### TEDAVİ

CS'da tedavi, hipofize yönelik ve adrenele yönelik olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Bu bölümde sadece hipofize yönelik tedaviler tartışılacaktır.

#### Cerrahi Tedavi

CH'da ilk tedavi seçeneği cerrahi tedavidir. Hipofize yönelik cerrahi kortizol yüksekliğine bağlı sistemik bulguların kontrol altına alınması ve/veya hipofiz adenomuna bağlı bası bulgularının ortadan kaldırılması amacı ile uygulanır. Tedavide amaç hipofiz adenomun normal adeno- ve nörohipofiz korunarak selektif olarak total çıkarılmasıdır. MR negatif CH olgularında mikroadenomun IPSS'nin işaret ettiği taraf adenohipofiz dokusu içinde aranması ve gerektiğinde hemihipofizektomi ile çıkartılması gerekmektedir. Cerrahi seçenekler arasında tümörün büyüklüğüne ve yayılımına göre öncelikli olarak transsfenoidal yöntemler (*mikroskobik endonazal veya sublabial, endoskopik endonazal*) ve çok daha az sıklıkla transkraniyal yöntemler kullanılır (6).

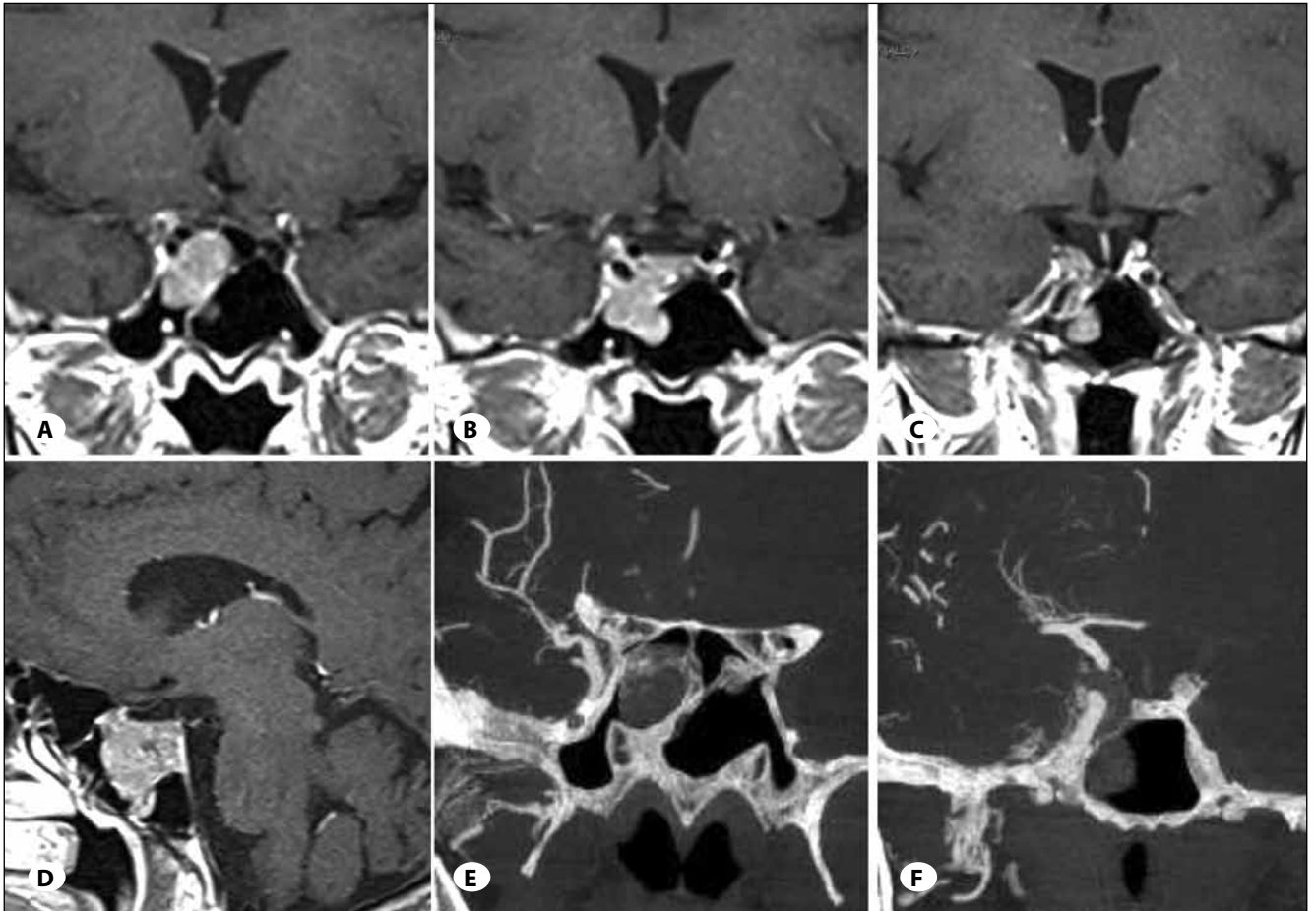
CH'nın modern sağaltımı Jules Hardy'nin 'selektif adenomektomi' tekniği ile başlamıştır. 1963 yılında Hardy mikroskobik transsfenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan bir hipofiz mikroadenomunu tedavi etmiş hastada cerrahi sonrası uzun süreli remisyon elde etmiştir (36). Bunu takiben Edward Laws ve Charles Wilson 1970'lerin sonlarında bildirdikleri başarılı remisyon oranları ile cerrahi ve dahili tıp bilimlerine CH'nın ana tedavisinin transsfenoidal cerrahi olduğunu ispat etmişlerdir (22,50).

CH'da (*mikroadenom varlığında*) transsfenoidal cerrahi mikro-veya endo-nöroşirurji tekniklerinden hangisi ile yapılsa yapılsın cerrahi başarı öncelikle iki etkene bağlıdır. Geniş cerrahi görüş ve çalışma sahası ve kansız - temiz bir ameliyat alanı. Sfenoid sinüs içinde sella tabanı her iki taraftaki kavernoöz sinüslerin mediyal kısımları (renk değişikliği görülecek şekilde) en az 3 mm görülene kadar açılır. Sella tabanı açıklığının antero-superiordaki sınırı her koşulda en az tuberkulum sella, inferiordaki sınırı ise tabanın klivusa döndüğü yerdir. Dura ile karşılaşıldığında Doppler ile internal karotid arterler kontrol edilmeli ve koagülasyon yapılmadan dura altında yerleşen adenom açısından tetkik edilmelidir. Dura açılımı hemen altındaki hipofiz bezinin kapsülü zedelenmeyecek şekilde tüm yönlerde maksimum görüş alanı akılda tutularak yapılır. 5X5 mm büyüklüğünde dikdörtgen şeklindeki sellar dura endomakaslar ve mikrodissektörler yardımı ile hipofiz kapsülünden ayrılarak çıkarılır ve patolojiye dural invazyonun değerlendirilmesi açısından ayrı gönderilir. Bu aşamada

eğer mikroadenom preoperatif MR görüntülemelerde seçilebiliyorsa, hipofiz bezi kapsülüne bistüri ile insizyon yapılmalı ve adenoma ulaşarak çevresindeki pseudokapsül cerrahi diseksiyon sınırı kabul edilerek çıkartılmalıdır. Oldfield ve ark. CH'da hipofiz adenomunun pseudokapsülü ile birlikte etraf adenohipofizden sıyrılarak çıkartılmasının remisyon oranlarını artırdığını ve bu rezeksiyon tekniğinin postoperatif kortizol değerlerindeki düşüşü hızlandığını bildirmiştir (25,37). Psödokapsül cerrahi diseksiyon sınırı kabul edildiğinde fonksiyonel adenohipofiz dokusu korunacak ve selektif adenomektomi uygulanacaktır. Esas cerrahi zorluk MR negatif CH'da karşımıza çıkmaktadır – Hardy bu durumda kortikotrop hücrelerin hipofiz içindeki yerleşimlerini göz önüne alarak parsiyel 'santral kor' hipofizektomi önermektedir. Buna karşın Oldfield ve ark. yine geniş ve kansız bir cerrahi alanda hipofiz bezinin rengini değiştirecek herhangi bir koagülasyon yapmadan adenohipofiz dokusu içinde sistematik bir eksplorasyon önermektedir. Aranacak tümör kendisine göre daha sert, pembe ve daha vasküler görünümlü adenohipofiz dokusu içinde çoğu zaman sarı-beyaz veya gri renkli bir

patoloji olacaktır. Öncelikle her iki kavernöz sinüs mediyal duvarı eksplore edilmeli ve tercihen fibriller surgical'ler yardımı ile hipofiz bezi lateral duvarlarından ayrılmalıdır. Bunu takiben adenohipofize 3 mm aralıklarla derinlikleri birkaç mm olan ardışık vertikal insizyonlar yapılır. Bu aşamada her insizyona keskin diseksiyonla (tercihen endoskopik bistüri) başlanmalı ve uçları açılı (30 - 45°) Rhoton mikrodisektörleri ile arkada parlak beyaz nörohipofiz dokusu görülünceye kadar ilerletilmelidir. Adenom bulunduğu pseudokapsülü ile çıkartılır. Ardışık vertikal kesiler ile tatmin edici adenom dokusu tespit edilememiş ise, Oldfield'in önerdiği doğrultuda transsfenoidal cerrahi IPSS veya kavernöz sinüs örnekleme sonuçları dikkate alınarak hemihipofizektomi ile sonlandırılır (Şekil 1A-F; 2A-H; 3A-F; 4A-L).

CH için cerrahi ile ana hedef total rezeksiyon ve remisyon olmalıdır, ancak bu oran büyük serilerde çok geniş bir aralıkta (%66-98) seyretmektedir (19). Hastanın postoperatif dönemde hipofizer yetmezliğe girmesi (*erken postoperatif kortizol* < 2 µg/dl) ve glukokortikoid replasmanı gerektirmesinin biyokimyasal

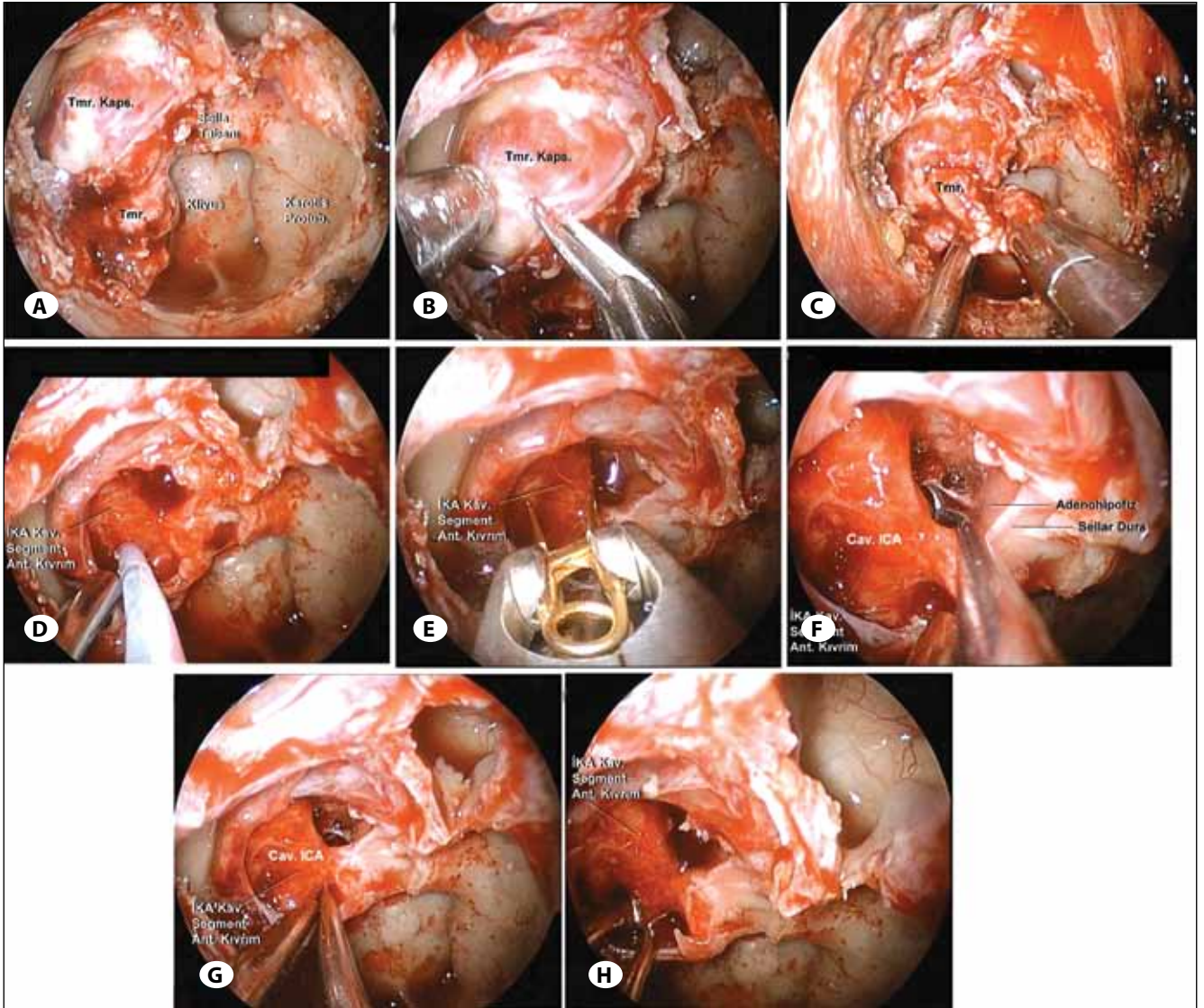


**Şekil 1:** İki yıl önce CH tanısı ile başka bir merkezde TS mikrocerrahi ile opere edilmiş 59 yaşında kadın hasta. İlk operasyon sonrası rezidü tümör nedeni ile remisyonla girmeyen hastanın ikinci operasyon öncesi koronal ve sagittal MR görüntülemelerinde (A – D) sella içinden sağ tarafa doğru internal karotid arter (İKA) kavernöz segmenti'nin anterior kıvrımının arkasına uzanan rezidü hipofiz adenomu gözlenmekte. Kliniğimizde preop dönemde kavernöz sinüs ile ilişkili tüm lezyonlarda uygulanan intra-arteryal VasoCT ile tümörün sfenoid içi yerleşimi ve İKA ile ilişkisi diğer tüm görüntüleme yöntemlerinden daha detaylı biçimde ortaya konulmakta (E,F).



kür için belirleyici olduğu bildirilmiştir. Kortizolün yarı ömrü 50-75 dk olduğundan, CH'da total rezeksiyon sonrası ilk 24 – 48 saat içinde serum kortizol değerlerinin 5 µg/dl'nin altına düşmesi beklenir. CH'da cerrahi remisyon kriterleri arasında postoperatif dönemde normal sınırlarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, cerrahi sonrası 1 mg ile yapılan düşük doz deksametazon supresyon testi ile plazma kortizol değerinin 50 nmol/L'nin (1.8 µg/dl) altında olması sayılabilir (19). Serum kortizol değeri ilk 48 saat içinde 10 µg/dl'nin altına düşmez ise cerrahi başarısızlıktan söz edilebilir. Bu durumda hatalı tanı, mikroadenomun bulunamaması veya total

çıkarılmaması akılda tutulmalıdır. Literatürde CH için cerrahi sonrası 'geç remisyon' başka bir tartışmalı konudur. Valassi ve ark. transsfenoidal cerrahi uygulanan 620 olgunun %24'ünde hiperkortizolemin düzelmediğini ve bu olguların %6'sında ortalama 38 gün içinde (4-180 gün) kortizol değerlerinde geç bir düşüş görüldüğünü vurgulamışlardır. Bu nedenle cerrahi başarısızlık durumunda ilk 24 saat MR görüntülemelerinde rezidü adenom dokusu görülmez ise erken ikinci cerrahi yerine ilk üç ay içinde çekilecek yeni MR görüntülemeye kadar hastanın kortizol değerleri takip edilebilir.

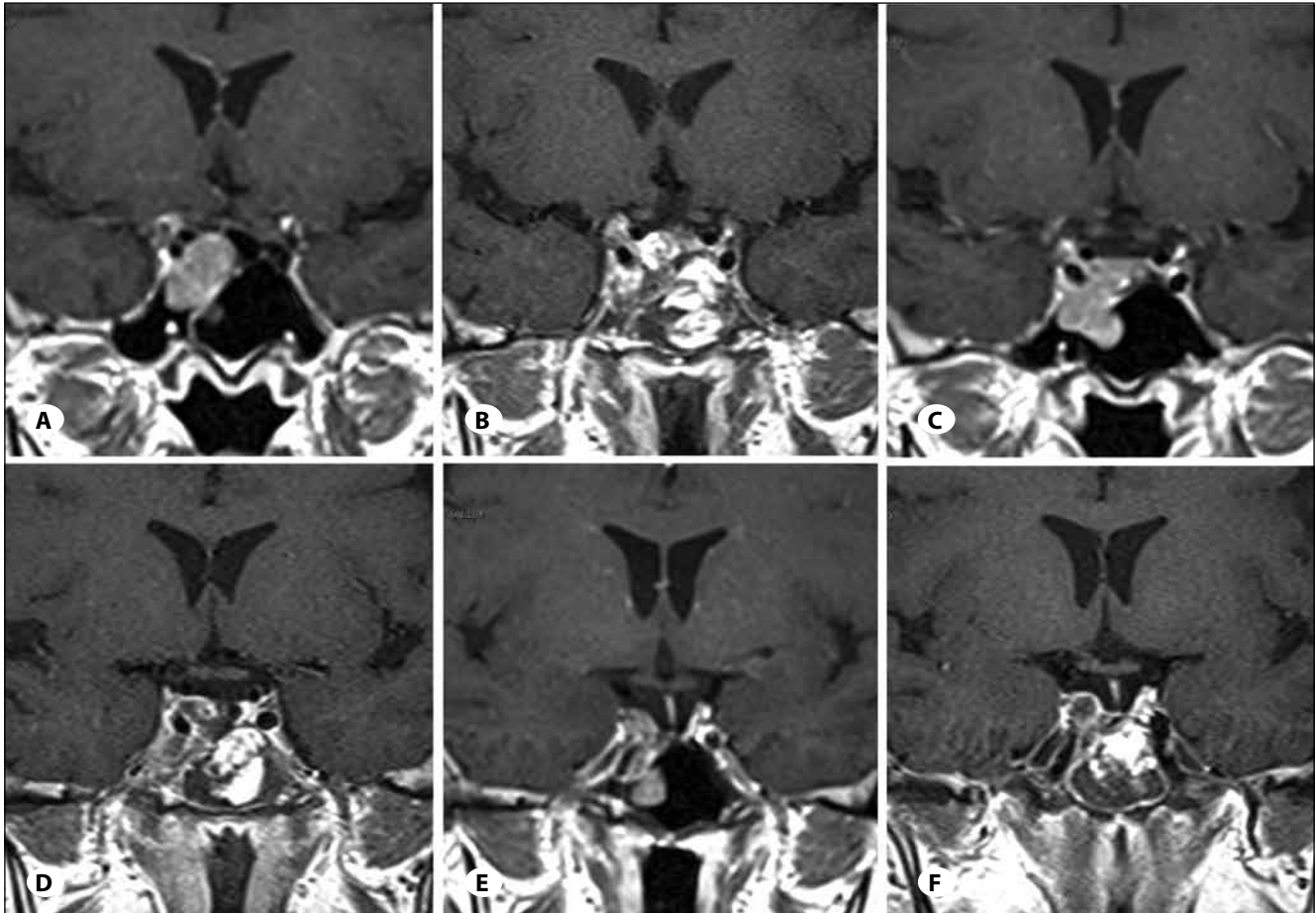


**Şekil 2: A – C)** Hasta, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniğinde EET – transkavernöz modifikasyonu ile opere edildi. Binostril yaklaşım ile sağ orta konka ve parsiyel süperior konka rezeksiyonunu takiben, sağ tarafta posterior etmoidektomi uygulandı. Sella tabanını patlatmış ve sağ kavernöz sinüse uzanan tümörün kapsülü endomaksarla açılıp tümör rezeksiyonuna başlandı. **D)** Sağ tarafta İKA kavernöz segmenti içindeki anterior kıvrım Doppler yardımı ile tanımlandı. **E)** Kavernöz sinüs içindeki tümör rezeksiyonu öncesi gerektiğinde kullanılmak üzere endoskopik endonazal anevrizma klipi uygulaması için cerrahi sahanın genişliği kontrol edildi ve kavernöz İKAde meningohipofizeal trunkus distalinde ve oftalmik arter proksimalinde klip yeri hazırlandı. **F,G)** Kavernöz sinüs içi tümör rezeksiyonu normal adenohipofiz dokusu korunarak kavernöz İKA mediyalinden ve arkasından ring küreterler yardımı ile yapıldı. **H)** Açılı endoskop ile İKA arkasından total tümör rezeksiyonu sağlandıktan sonra, kavernöz İKA lateraline geçilerek ve İKA mediyalize edilerek bu bölgedeki tümör kranial sinirler korunarak rezekt edildi.

Cerrahi kür sonrası hastalar ortama 18 aya kadar uzayabilecek glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyarlar. Postoperatif dönemde hastanın replasman ihtiyacı ne kadar uzun olursa nüks ihtimali o kadar az olacaktır. Postoperatif dönemde replasman ihtiyacı olmayan hastaların %50'sinde relaps görülecektir. Remisyon sonrası nüks oranları ise %8-20 arasında rapor edilmiştir (7,19). Uzun süreli (5 yıl) takiplerde bu oran %25'lere çıkmakta, 10 yıllık takiplerde nüks daha fazla yükselerek CH için cerrahi başarı oranı %56'lara düşmektedir (32).

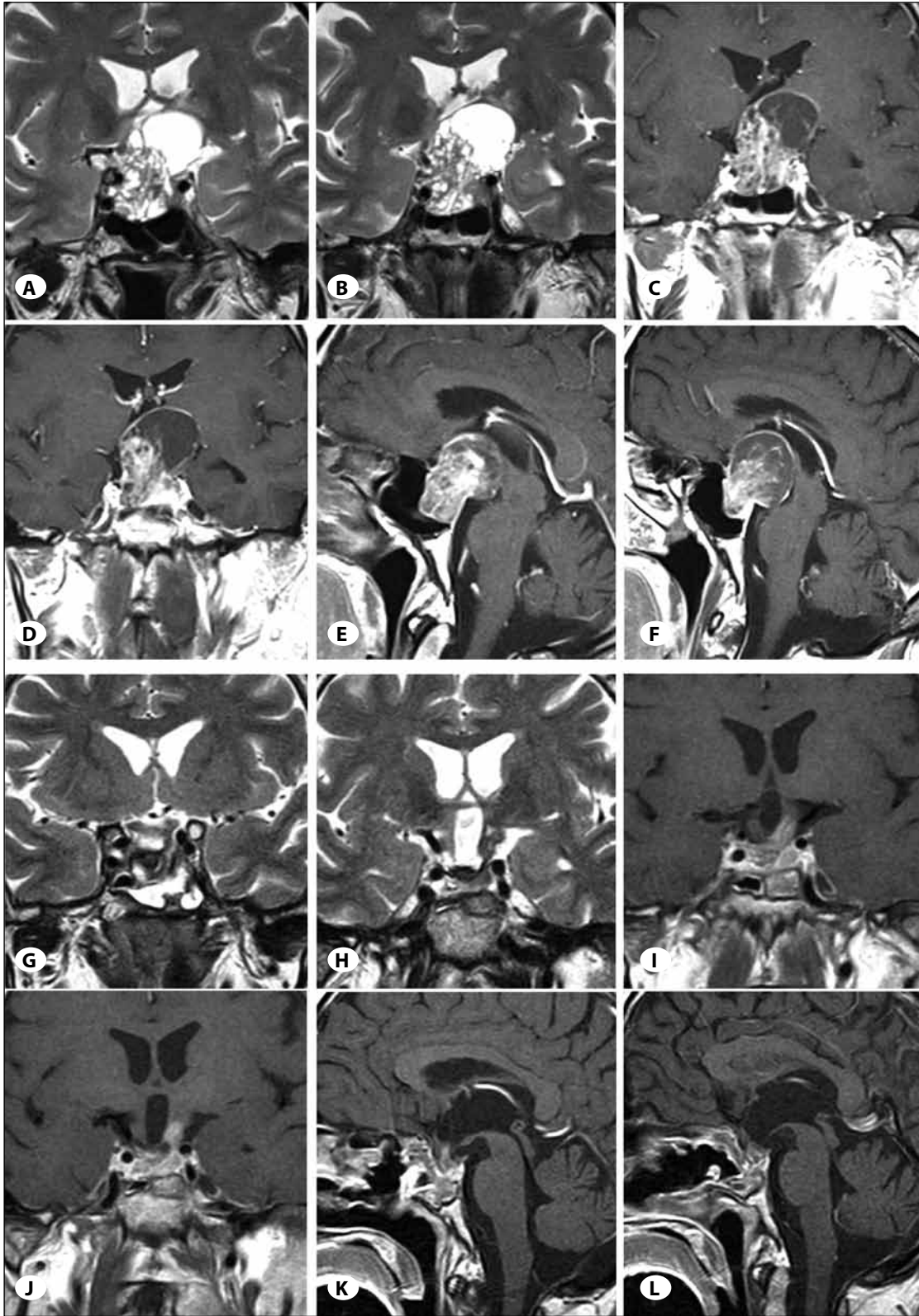
Endoskopik endonasal transsfenoidal yaklaşım (EETY) ile fonksiyonel hipofiz adenomlarında remisyon oranlarının yükseldiği iddia edilmektedir. Buna karşın, çoğu zaman mikroadenomun eşlik ettiği CH için EETY'nin sublabial transsfenoidal mikrocerrahiye üstünlüğü remisyon açısından halen tartışmalıdır (37). CH'da hipofiz adenomu aşağıdaki dört ayrı gruptan birine ait olarak kendisini göstermektedir; (i). MR görüntülemelerde tanımlanamayan MR negatif mikroadenomlar – tüm CH'nın %50'si, (ii). kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen mikroadenom – MR görüntüleme lezyon mevcut, (iii). suprasellar uzanımından bağımsız – kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen makroadenom, (iv).

invaziv makroadenom (51). Grup III için EETY mikrocerrahiye üstünlük sağlamakta, grup II'de her iki cerrahi teknik ile çok yüksek başarı oranları elde edilebilmektedir. Grup IV için adenomun rezeksiyon miktarı EETY ile artmaktadır (Şekil 1A-F; 2A-H; 3A-F; 4A-L). Wagenmakers ve ark. MR – negatif (Grup I) hasta grubunda EETY ile sadece %60 oranında remisyon elde edebilmişlerdir (51). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında 2007 – 2014 yılları arasında 418 hasta hipofiz adenomu tanısı ile EETY ile opere edilmiş ve bu hastaların 67'si (%16) CH tanısı almıştır. CH tanısı alan hastaların %33'ü (22 hasta) MR – negatif olarak kabul edilmiş ve bu grubun remisyon oranlarının literatürle uyumlu olarak MR görüntülemelerde lezyon bulunan diğer gruba nazaran daha düşük olduğu gözlenmiştir. EETY için öne sürülen bu gözlem sublabial transseptal transsfenoidal mikrocerrahi tekniği için tartışmalıdır. Nitekim CH'da hiçbir endoskopik seri Edward Oldfield'in bildirdiği ve 10 yıllık uzun takip ile sunduğu %98'lik remisyon oranına yaklaşmaktadır (25). 2012 yılında Oldfield, dörtte biri MR negatif ve %21'i kavernoöz sinüs mediyal duvarına invazyon gösteren 87 CH tanısı almış olguda sublabial transseptal transsfenoidal mikrocerrahi ile %98 remisyon oranı bildirmiştir (33). Bu seride yazar ACTH



**Şekil 3:** Postoperatif ilk 24 saat içinde kortizol değerleri 1.9 µg/dl'ye düşen hastanın anteriordan posteriora ameliyat öncesi ve erken dönem ameliyat sonrası T1-ağırlıklı kontrastlı koronal MR görüntülemelerinde (A-F) tümörün total olarak rezekte edildiği görülüyor. Hastaya postoperatif dönemde replasman tedavisi başlandı.





**Şekil 4:** 46 yaşında kadın hasta CH tanısı ile yapılan MR görüntülemelerinde sellar – suprasellar yayılımı olan dorsum sellae üzerinden interpedünlükler sisternaya uzanan, üstte üçüncü ventrikül tavanında foramen Monro'ya uzanan invaziv tümör (A-F) nedeni ile opere edildi. Binostril EETV ile tümör total olarak rezekt edildi – hastanın erken dönem kortizol değeri 2 µg/dl'ye geriledi ve replasman tedavisine başlandı. G-L) hastanın postoperatif üçüncü ay MR görüntülemeleri. Pre- ve postoperatif benzer kesitler aynı sekanslarla incelendiğinde tümörün total rezeksiyonu görülmekte ve hasta halen biyokimyasal olarak remisyonunda.

salgılayan adenomların büyük bölümünün (%78) hipofizin lateral 1/3'ünden kaynaklandığını ve kavernoöz sinüs mediyal duvarını içerecek şekilde (invazyon) yerleştiğini rapor etmiştir. Mikrocerrahi teknikler ile tümör invazyonu olan kavernoöz sinüs mediyal duvarı adenom ile birlikte çıkartılmıştır (33). Oldfield sublabial transsfenoidal mikrocerrahi ile elde edilen bu başarıyı endonazal yaklaşımlarda elde edilemeyen geniş cerrahi görüş ve çalışma alanına bağlamaktadır. Günümüz itibarıyla MR negatif CH'da sublabial mikrocerrahi EETY'a oranla daha iyi remisyon oranlarına sahiptir. Ancak tecrübeli mikrocerrahların CH için 1400 olgu ile ifade edilen büyük serilerine (34), endoskopik cerrahi ile uğraşan cerrahların henüz yaklaşmadığının akılda tutulması gerekmektedir.

Paluzzi ve ark. 555 hastada EETY uygulamış ve bu seride CH tanısı alan 58 olgunun %66'sında cerrahi sonrası remisyon elde etmişlerdir (42). Han ve ark. EETY'ın kullanıldığı 250 olgulu serilerinde kortikotrop adenom tanısı alan 20 olguda % 81 remisyon bildirmiştir (20). 2009 yılında yapılan çok kapsamlı bir meta-analizde CH cerrahisinde uygulanan EETY remisyon oranları bu rakamla uyumlu bulunmuştur (48). Starke ve ark. CH tanısı almış 61 hastanın %81'inde tek EETY ile remisyon elde etmiştir. Laws'un bu serisinde makroadenomlarda elde edilen %77 remisyon oranı mikrocerrahi sonuçlarının üzerinde, buna karşın MR negatif CH'da elde edilen %70'lik remisyon mikrocerrahi ortalamalarının altında bulunmuştur (46). EETY makroadenomun eşlik ettiği CH'da mikroskobik yaklaşımlara göre daha yüksek remisyon oranına olanak sağlamaktadır (12). Transsfenoidal cerrahi sonrası morbidite genel olarak % 1,8, mortalite % 1'in altındadır (38). Cerrahi mortalite ve morbidite oranları cerrahi tecrübeye bağlı değişmektedir, ayrıca EETY ile morbiditenin mikroskobik yaklaşımlara kıyasla daha az olduğu bildirilmektedir (16,54).

Postoperatif dönemde remisyon girmeyen ya da rezidü tümör izlenen hastada ikinci adım tekrar cerrahi tedavi olmalıdır (44). Rezidü veya nüks tümörlerde cerrahinin mümkün olmadığı veya riskli olduğu düşünüüyorsa hastaya radyoterapiye yönlendirilir. Geleneksel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi/radyoterapi, partikül radyoterapi ve radyoaktif implantlar uygulanabilecek radyoterapi seçeneklerindedir. Günümüzde daha çok gama knife yöntemi kullanılmakta ve ortalama 13-22 ay sürelerinde ulaşılabilen biyokimyasal remisyon oranları %42-76 arasında değişmektedir (6,8,24). Radyoterapiye ek olarak CS'da yararlı olabilecek medikal tedavi seçenekleri ile gösterilmiştir. Ancak palyatif etkisi olan medikal tedavide yeni bir somatostatin analogu olan pasireotid giderek daha sıklıkla kullanılmaktadır. Eskiden daha fazla kullanılan bilateral adrenaektomi ise %35-50'lere ulaşan Nelson Sendromu riski nedeni ile tedavi seçeneklerinde son sıradadır.

Sonuç olarak CH'da tedavi seçeneği cerrahidir. En sık kullanılan cerrahi yol mikroskobik ya da endoskopik transsfenoidal ulaşımır. Cerrahi tedavide amaç hormonal kontrolün sağlanması ve tümöre bağlı bası etkilerinin ortadan kaldırılmasıdır. Remisyon için en önemli faktörler dural invazyonun olmaması ve adenomun psödokapsül ile birlikte total çıkarılmasıdır. Nüks veya rezidü tümörlerde ilk seçenek yine cerrahi tedavi

olmalıdır. Cerrahi ile sonuç alınamayan olgularda CH için stereotaktik radyocerrahi ve medikal tedavi seçenekleri gündeme gelmelidir. Uzun dönemde nüks olabileceği unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AH, De Jong FH, Lamberts SW, van der Lely AJ, Feelders RA: Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology* 91(2):169-178, 2010
2. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B: Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: The need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(5):549-559, 2005
3. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler GB Jr: The corticotropin releasing hormone test in the post-operative evaluation of patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 65(5):906-913, 1987
4. Balkancı D, Pehlivanoğlu B: Hipotalamus Hipofiz Aksının Fizyolojisi. In: Ziyal İ, Erbaş T (eds), *Hipofiz Adenomları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010: 22-78
5. Baxter JD, Tyrrell JB: The Adrenal Cortex. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds), *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1981
6. Bertagna X, Guignat L, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Girard F: Cushing's Disease. In: Melmed S (ed), *The Pituitary*. 3rd ed. Elsevier 2011: 533-517
7. Carrasco CA, Coste J, Guignat L, Groussin L, Dugué MA, Gaillard S, Bertagna X, Bertherat J: Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12):4728-4734, 2008
8. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T: Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 156(1):91-98, 2007
9. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G: Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg* 66(2):204-212, 1987
10. Croughs RJ, Docter R, de Jong FH: Comparison of oral and intravenous dexamethasone suppression tests in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 72(1):54-62, 1973
11. Cushing H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Obes Res* 2(5):486-508, 1994
12. D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K, Velkeniers B: Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: A retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution. *Surg Neurol* 72(4):336-340, 2009
13. Dağdelen S: Hipofiz Adenomlarında Endokrin Fonksiyonların Değerlendirilmesi. In: Ziyal İ, Erbaş T (eds), *Hipofiz Adenomları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010: 93-115



14. DeBold CR, Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, Alexander AN, Vale W, Rivier J, Orth DN: Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin releasing factor. *J Clin Invest* 73(2):533-538, 1984
15. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM: Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: A systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1553-1562, 2008
16. Gao Y, Zhong C, Wang Y, Xu S, Guo Y, Dai C, Zheng Y, Wang Y, Luo Q, Jiang J: Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 12:94, 2014
17. Gazioglu N, Ulu MO, Ozlen F, Albayram S, Islak C, Kocer N, Oz B, Tanrıöver N, Yetkin DO, Gundogdu S, Acbay O, Kadioglu P: Management of Cushing's disease using cavernous sinus sampling: Effectiveness in tumor lateralization. *Clin Neurol Neurosurg* 110(4):333-338, 2008
18. Gill GN: ACTH regulation of the adrenal cortex. In: Gill GN (ed), *Pharmacology of Adrenal Cortical Hormones*. New York: Pergamon, 1979
19. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 89(12):6348-6357, 2004
20. Han S, Ding X, Tie X, Liu Y, Xia J, Yan A, Wu A: Endoscopic endonasal trans-sphenoidal approach for pituitary adenomas: Is one nostril enough? *Acta Neurochir (Wien)* 155(9):1601-1609, 2013
21. Horvath E, Kovacs K, Killinger DW, Smyth HS, Platts ME, Singer W: Silent corticotropic adenomas of the human pituitary gland: A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 98(3):617-638, 1980
22. Iranmanesh A, Lizarralde G, Short D, Veldhuis JD: Intensive venous sampling paradigms disclose high frequency adrenocorticotropin release episodes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 71(5):1276-1283, 1990
23. Jackson LS, Savolaine ER, Franco-Saenz R: False lateralization of a pituitary microadenoma. *Ann Intern Med* 108(5):767-768, 1988
24. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML: Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 106:980 – 987, 2007
25. Jagannathan J, Smith R, DeVroom HL, Vortmeyer AO, Stratakis CA, Nieman LK, Oldfield EH: Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *J Neurosurg* 111:531–539, 2009
26. Jehle S, Walsh JE, Freda PU, Post KD: Selective use of bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome prior to transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12):4624-4632, 2008
27. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J, Irony I: Irony, Stimulation and suppression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. *Endocr Rev* 10(2):149-164, 1989
28. Kaye TB, Crapo L: The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112(6):434-444, 1990
29. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, Andersen M, Feldt-Rasmussen U: Factors influencing the adrenocorticotropin test: Role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4):1326-1333, 2007
30. Krieger DT: Physiopathology of Cushing's disease. *Endocr Rev* 4(1):22-43, 1983
31. Liddle GW, Osland D, Meador CK: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent Prog Horm Res* 18:125-153, 1962
32. Liu JH, Kazer RR, Rasmussen DD: Characterization of the twenty-four hour secretion patterns of adrenocorticotropin and cortisol in normal women and patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 64(5):1027-1035, 1987
33. Lonser RR, Ksendzovsky A, Wind JJ, Vortmeyer AO, Oldfield EH: Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease. *J Neurosurg* 116:272–279, 2012
34. Lonser RR, Oldfield EH: Response to editorial – Invasion of corticotrophs. *J Neurosurg* 116: 269–271, 2012
35. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 109(6): 487-493, 1988
36. Mehta GU, Lonser R, Oldfield EH, et al: The history of pituitary surgery for Cushing disease. *J Neurosurg* 116:261–268, 2012
37. Monteith SJ, Starke RM, Jane JA Jr, Oldfield EH: Use of the histological pseudocapsule in surgery for Cushing disease: Rapid postoperative cortisol decline predicting complete tumor resection. *J Neurosurg* 116:721–727, 2012
38. Mut M, Palaoğlu S: Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Endikasyonları. In: Ziyal İ, Erbaş T (eds), *Hipofiz Adenomları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010:180-200
39. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM: The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1526-1540, 2008
40. Orth DN: Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr Rev* 13(2):164-191, 1992
41. Orth DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332(12):791-803, 1995
42. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA: Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: A series of 555 patients. *Pituitary* 17(4):307-319, 2014
43. Rivier C, Rivier J, Vale W: Inhibition of adrenocorticotropin hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science* 218(4570):377-379, 1982
44. Rovit RL, Fein JM: Pituitary apoplexy: A review and reappraisal. *J Neurosurg* 37(3):280-288, 1972

45. Shipley JE, Alessi NE, Wade SE, Haegele AD, Helmbold B: Utility of an oral diffusion sink (ODS) device for quantification of saliva corticosteroids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 74(3):698-700, 1992
46. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA Jr: Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing Disease: Techniques, outcomes and predictors of remission. *Neurosurgery* 72: 240-247, 2013
47. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT: Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 130(10):821-824, 1999
48. Tabae A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, Mazumdar M, Schwartz TH: Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 111: 545-554, 2009
49. Testa RM, Albiger N, Occhi G, Sanguin F, Scanarini M, Berlucchi S, Gardiman MP, Carollo C, Mantero F, Scaroni C: The usefulness of combined biochemical tests in the diagnosis of Cushing's disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol* 156(2):241-248, 2007
50. Tyrrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, Cofoid PB, Forsham PH, Wilson CB: Cushing's disease. Selective trans-sphenoidal resection of pituitary microadenomas. *N Engl J Med* 298: 753-758, 1978
51. Wagenmakers MA, Boogaarts HD, Roerink SH, Timmers HJ, Stikkelbroeck NM, Smit JW, van Lindert EJ, Netea-Maier RT, Grotenhuis JA, Hermus AR: Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: A good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas. *Eur J Endocrinol* 169: 329-337, 2013
52. Willer JC, Sheng-Shu L, Bertagna X, Girard F: Pituitary beta-endorphin not involved in pain control in some pathophysiological conditions. *Lancet* 2(8397):295-296, 1984
53. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X: Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7):3345-3351, 2004
54. Zhu M, Yang J, Wang Y, Cao W, Zhu Y, Qiu L, Tao Y, Xu Y, Xu H: Endoscopic transsphenoidal surgery versus microsurgery for the resection of pituitary adenomas: a systematic review. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 49(3):236-239, 2014