



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**CUSHİNG HASTALIĞINDA POSTOPERATİF
HİPOKORTİZOLEMİNİN, POSTOPERATİF STEROİD
REPLASMAN TEDAVİ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülnar ZEYNALOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**CUSHİNG HASTALIğINDA POSTOPERATİF
HİPOKORTİZOLEMİNİN, POSTOPERATİF STEROİD
REPLASMAN TEDAVİ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülnar ZEYNALOVA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca engin bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman yardımcı olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, eğitimime sonsuz katkı ve emeği olan, en zor zamanlarımda bana yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden, fikir aşamasından son değerlendirme kısmına kadar geçen süreçte her daim desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Tezimi hazırlama süresince her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen; sabrı, sakin, hoşgörülü ve anlayışlı tavırları, herşeyi ile her zaman kendime örnek aldığım, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan sonsuz minnettar olduğum değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve destekleriyle yanımızda olan, bana tecrübe ve bilgilerini aktaran, yol gösteren ve her konuda benden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Dr. İlker ŞEN, Dr. Esra ÇİL ŞEN, Dr. Rümeyza Selvinaz EROL, Dr. Emre Sedar SAYGILI, Dr. Seda EREN BASMAZ, Dr. Masum CANAT, Dr. Adnan BATMAN, Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK, Doç. Dr. Tamer SAKACI ve Doç. Dr. Elbis AHBAP, Dr. Mustafa SEVİNÇ başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve hocalarıma,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan: Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL, Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm. Dr. Kemal EROL, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Pembe OKAYGÜN, Uzm. Dr. Elif GÜVEN ÇETİN, Uzm. Dr. Canan ÖZ, Uzm. Dr. Serpil YANIK, Uzm. Dr. Özgül PAMUKÇU, Uzm. Dr. Melek YALÇIN, Uzm. Dr. Feride ÖZTÜRK ERİKLİ, Uzm. Dr. Kemal YENİAY'a, Uzm. Dr. Kübra HABİR, Uzm. Dr. Alper COŞKUN, Uzm. Dr. Gökhan YAVUZBİLGE, Uzm. Dr. Serkan SELVİ, Uzm. Dr. Şermin SONUŞEN, Uzm. Dr. Gülhan DİNÇ, Uzm. Dr. Umut KARABAY, Uzm. Dr. Betül DOĞANTEKİN başta olmakla tüm değerli İç hastalıkları eğitim üyelerine,

Asistanlık hayatının zorlu günlerini sonsuz desteğiyle kolaylaştıran ve varlığını her an hissettiğim, her an yanımda olan biricik can arkadaşım Dr. Aslı BÜYÜKKUŞCU'ya, çalışma hayatımı güzelleştiren, manevi desteğini asla esirgemeyen arkadaşım Dr. Zeynep HÜSEYNLİ'ye, eşkidemlerim başta olmakla tüm asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları kliniği hemşireleri ve tüm personeline,

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen, aldığım kararlarda hep arkamda duran babam Arif ZEYNALOV, hiçbir zaman hakkını ödeyemeceğim, bin bir fedakarlıkla beni yetiştiren canım annem Yegane İSMAYILOVA'ya, her zaman yanımda olan, tüm zorlukları beraber atlattığımız gibi bu zorlu süreci de benimle birlikte paylaşan her anımın arkadaşı, eşim Elşad ABDULLAYEV'e, uzmanlık eğitimim devam ederken dünyaya gelen, hayatıma anlam katan, hayatımı değiştiren, bir gülüşüne dünyaları değişmeyeceğim minik kızım İnci ABDULLAZADE'ye, varlığıyla bana hep güç veren oğlum Ömer ABDULLAZADE'ye,

en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Gülnar ZEYNALOVA
İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hipofiz	2
2.1.1.Embriyoloji	2
2.1.2.Hipofiz Bezi Anatomisi	3
2.2. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HHA) Aks.....	4
2.3. Kortizol Hormonu Ve Kortikosteroid Fizyolojisi.....	6
2.3.1.Kortizolün Etkileri	8
2.4. ACTH	9
2.5. Cushing Sendromu	10
2.5.1.Tarihçe	11
2.5.2.İnsidansi	11
2.5.3.Cushing Hastalığı genetik eğilim.....	12
2.5.4.Etyoloji.....	12
2.5.5.Klinik Bulgular	14
2.5.6.Tanı Testleri	18
2.5.7.Tedavi.....	23
2.5.7.1. Transfenoidal Cerrahi.....	23

2.5.7.2. İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri	25
2.5.7.3. Medikal Tedavi	25
2.5.7.4. Radyoterapi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Çalışma dizaynı.....	29
3.2. Hasta seçimi	29
3.3. İstatistiksel yöntem.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ.....	67
9. EKLER.....	68
EK 1: Etik Kurul Onayı	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	:ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON
ADH	: ANTİDİÜRETİK HORMON
AVP	: ARJİNİN VAZOPRESSİN
BH	: BÜYÜME HORMONU
CH	: CUSHİNG HASTALIĞI
CRH	: KORTİKOTROPİN SALGILATAN HORMON
CS	: CUSHİNG SENDROMU
DSÖ	: DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
DST	: DEKSAMETAZON SUPRESYON TESTİ
FSH	: FOLLİKÜL STİMÜLE EDİCİ HORMON
GHRH	: BÜYÜME HORMONU SALGILATAN HORMON
GİH	: BÜYÜME HORMONU BASKILAYICI HORMON
GNRH	: GONADOTROPİN SALGILATAN HORMON
GR	: GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖRÜ
GYTK	: GECE YARISI TÜKÜRÜK KORTİZOLÜ
HPA	: HİPOTALAMO-PİTUİTER AKS
İPSS	: İNFERİOR PETROSAL SİNÜS SAMPLİNG
İSK	: İDRAR SERBEST KORTİZOLÜ
ME	: MEDYAN EMİNENS
MN	: MAGNOSELÜLER NÖRON
MRG	: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
MR	: MİNERALOKORTİKOİD RESEPTÖRÜ

NPD	: NEGATİF PREDİKTİF DEĞER
OKS	: ORAL KONTRASEPTİF
KBG	: KORTİZOL BAĞLAYICI GLOBÜLİN
LH	: LÜTEİNİZE EDİCİ HORMON
POMC	: PROOPİOMELANOKORTİN
PIH	: PROLAKTİN İNHİBİTÖR HORMON
PPD	: POZİTİF PREDİKTİF DEĞER
PRL	: PROLAKTİN
SST	: SOMATOSTATİN RESEPTÖRÜ
RFA	: RADYOFREKANS ABLASYON
RT	: RADYOTERAPİ
TSC	: TRANSSFENOİDAL CERRAHİ
TSH	: TİROİD STİMÜLE EDİCİ HORMON
TRH	: TİROTROPİN SALGILATAN HORMON

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Endojen CS'nun etiyolojik olarak sınıflandırılması	13
Tablo 2: Cushing Sendromu'nun belirti ve bulguları.....	15
Tablo 3: Psödo-CS'a neden olan durumlar	17
Tablo 4: Endojen hiperkortizoleminin araştırılması gereken durumlar	18
Tablo 5: Cushing Hastalığı tanı algoritması.....	22
Tablo 6: Medikal tedavide kullanılan ilaçlar	27
Tablo 7: Hipofizer Cushing hastalarının genel özellikleri	34
Tablo 8: Cushing Hastalığı tanısı konan hastaların tanısal testlerinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 9: Postoperatif erken dönemde bakılan kortizol düzeyi ile preoperatif tanısal testlerin korelasyonunun değerlendirilmesi	36
Tablo 10: Nüks Gelişen Ve Remisyonda Olan Hastaların Genel Bilgilerin Karşılaştırılması	37
Tablo 11: Nüks gelişen ve remisyonda olan hastaların preoperatif değerlerle postoperatif erken bazal kortizol değerlerinin karşılaştırılması.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Hipofiz bezi anatomisi	4
Şekil 2: Hipotalamus-hipofizer-adrenal aks	5
Şekil 3: Kortizolün yapısı	7
Şekil 4: Cushing hastalığında fizik muayene bulguları	16
Şekil 5: Nüks ve remisyon gruplarında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, boyutu, patoloji sonuçları, IPSS verileri, steroid tedavi süresi ve takip süreleri	40

ÖZET

CUSHİNG HASTALIĞINDA POSTOPERATİF HİPOKORTİZOLEMİNİN, POSTOPERATİF STEROİD REPLASMAN TEDAVİ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Gülnar ZEYNALOVA

Amaç: Çalışmamızda, Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal cerrahi uygulanan ve postoperatif dönemde hipokortizolemi gelişen hastalarda steroid replasman tedavi sürecini değerlendirmek ve erken dönem hipokortizoleminin hastalığın nüksünü öngörmede rolünü belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde 2003-2016 yılları arasında Cushing hastalığı tanısıyla takibe alınan, transsfenoidal cerrahi uygulanmış, patolojisi ACTH salgılayan adenom ile uyumlu olan, erken postoperatif dönemde (ilk 5 gün içinde) hipokortizolemi ($<10 \mu\text{g/dl}$) gelişen, 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı toplam 38 hasta alındı. Laboratuvar ve klinik özellikleri Cushing hastalığı ile uyumlu hastaların, tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan görüntüleme ve laboratuvar testleri, hastaların poliklinik dosyaları ve otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların operasyon notları ve patoloji sonuçlarına ulaşıldı. Postoperatif takipte hastalar, nüks gelişen ve remisyon sağlanan hasta grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. İki grupta preoperatif hiperkortizolemi tanı testleri ve postoperatif erken dönem serum kortizolü, postoperatif takip süresi, postoperatif steroid tedavi süresi karşılaştırıldı. Postoperatif erken dönem hipokortizoleminin nüksü öngörmedeki etkisi incelendi.

Sonuçlar: Hastalarımızın ortalama postoperatif steroid tedavi süresi ortanca 12 ay (Ort. \pm SS: 14.0 ± 13.3 ay) olarak sonuçlandı. Nüks gelişen gruba remisyon oluşan gruba karşılaştırdığımızda postoperatif steroid tedavi süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Çalışmamızda nüks gelişen gruptaki hastaların yaşları remisyondaki gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü, fakat preoperatif 24 saatlik idrar değerleri ve takip süresi anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Tartışma: Hastalarımızda literatür verilerine benzer olarak postoperatif hipokortizolemide steroid tedavi süresi yaklaşık bir yıldır. Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde hipokortizolemi gelişmesi cerrahi başarıyı desteklerken; bu hastalarda steroid replasman tedavisi uygulanması ve bu tedavinin süresi takipte nüksü öngörmede belirleyici değildir. Bu nedenle CH tanısı konan hastalar, steroid replasman ihtiyacı ortadan kalktığında da uzun süre hastalığın nüksü açısından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Cushing Hastalığı, ACTH salgılayan adenom, Transsfenoidal cerrahi, erken postoperatif bazal kortizol, hipokortizolemi, postoperatif takip süresi, postoperatif steroid tedavi süresi

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN POSTOPERATIVE HYPOCORTIZOLEMIA AND POSTOPERATIVE STEROID REPLACEMENT TREATMENT TIME IN CUSHING DISEASE

Dr. Gülnar ZEYNALOVA

Aim: In our study, it was aimed to evaluate the steroid replacement treatment duration in patients who underwent transsphenoidal surgery due to Cushing's disease and who developed hypocortisolemia in the postoperative period, and to determine the role of early hypocortisolemia in predicting the recurrence of the disease.

Material and Method: The study was performed in the Health Sciences University, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases. 38 patients, between ages of 18-65 years, diagnosed as Cushing's disease and underwent transsphenoidal surgery between 2003-2016, were enrolled into the study. All the patients' diagnosis were confirmed by immunohistochemical ACTH staining of pathological specimen. Clinical features, the imaging and laboratory test results performed for diagnosis and during follow-up of patients were retrospectively evaluated by polyclinic files of the patients and electronic records of the automation systems. In the postoperative follow-up, the patients were divided into two groups as patients with recurrence and remission. Preoperative diagnostic test results and postoperative early serum cortisol, postoperative follow-up and steroid treatment durations were compared in these two groups. Role of postoperative hypocortisolism in the prediction of recurrence was evaluated.

Result: The median duration of postoperative steroid treatment was 12 months (mean±SD=14.0 ± 13.3 months). When the recurrence and remission groups were compared, the duration of postoperative steroid treatment did not differ significantly ($p > 0.05$). In our study, the preoperative 24-hour urine cortisol excretion, the follow-up period of the patients in the recurrence group were significantly higher, while age

of the recurrence group was significantly lower than those in the remission group ($p < 0.05$).

Conclusion: Similar to the literature data in our patients, the duration of steroid treatment in postoperative hypocortisolemia is approximately one year. Although the postoperative early basal cortisol value can be used for the assessment of success of surgery, need of postoperative steroid replacement therapy and duration of therapy do not have sufficient power to be used as predictive factor of recurrence risk in long term follow-up.

Key Words: Cushing disease, ACTH-secreting adenoma, transsphenoidal surgery, early postoperative basal cortisol, hypocortisolemi, postoperative follow-up duration, postoperative steroid treatment duration

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing Hastalığı (CH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan pitüiter adenomun neden olduğu endojen bir hiperkortizolemi tablosudur. Primer tedavisi hormon salgılayan pitüiter adenomun transsfenoidal cerrahi (TSC) ile rezeksiyonudur. Cerrahi sonrası remisyon oranları %55 ve %95 aralığında geniş bir varyasyon sergilemektedir (165). Literatürde başlangıçta remisyon giren hastalarda, 10 yıllık takip sürecinde %5-38 oranında rekürrens bildirilmiştir (165) .

Transsfenoidal cerrahi sonrası remisyonun tanımı ile ilgili olarak ortak bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle cerrahi sonrası remisyon literatürde çok farklı oranlarda bildirilmiştir. En sık kullanılan kriterler, semptomların düzelmesi, düşük doz deksametazon supresyon testinin (DST) baskılı olması, normal idrar serbest kortizol (İSK) atılımı ve normal geceyarısı tükürük kortizolüdür (165).

Hiperkortizolim pitüiter bezdeki normal kortikotrof hücrelerin fonksiyonunu baskılar. ACTH üreten adenom rezekt edildiğinde, ACTH düzeyi ve buna bağlı olarak kortizol düzeyi hızla düşerek normalden düşük düzeylere iner. Normal kortikotrofların supresyonunun ortadan kalkması 6-18 ay gibi uzun bir sürede olur (164). Bu nedenle erken postoperatif dönemde normalden düşük ya da saptanamayacak düzeydeki postoperatif serum kortizol seviyesinin cerrahi sonrası remisyonu öngörmeye standart bir kriter olarak kullanılması önerilmektedir. Cushing Hastalığında erken postoperatif serum kortizol düzeyinin kısa süreçte cerrahi remisyonu öngörebilse de; uzun dönemde nüks gelişip gelişmeyeceğinin bir belirleyicisi olarak kullanılıp kullanılmayacağı ise kesin değildir.

Çalışmanın amacı, CH tanısıyla transsfenoidal cerrahi geçiren hastalarda erken postoperatif dönemde gelişen hipokortizoleminin steroid replasman tedavi süreci ile ilişkisini incelemek ve uzun dönemde rekürrensi öngörmedeki rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOFİZ

Hipofiz bezi; sella turcica olarak adlandırılan kemik bir kovuğun içerisinde, 0,5 -1 gr ağırlığında ve yaklaşık olarak 1 cm çapında, enerji metabolizması, stres, büyüme, üreme ve diğer fizyolojik olaylarda önemli görevleri olan bir organdır. Perifer organlar ile hipotalamus arasındaki fizyolojik sinyal alışverişleri hipofizde gerçekleşir. Hipotalamus ile arasındaki anatomik ve fizyolojik bağlantı infundibular sap üzerinden median eminence (ME) vasıtası ile gerçekleşmektedir (9).

2.1.1. Embriyoloji

İki ayrı ektodermal yapı; Rathke kesesi (Hipofizial divertikulum) ve nörohipofizial divertikulum (infundibulum) embriyonal hayatta hipofiz bezini oluştururlar. Glanduler bir yapıda olan adenohipofiz (hipofiz ön lobu) oral ektodermden köken alır. Diğer kısım olan sinir dokusu yapısındaki nörohipofiz (hipofiz arka lobu) ise nöroektodermden köken alır (1-2). Rathke kesesinin ön duvarındaki hücresel proliferasyon sonucunda anterior lobun esas kısmı olan pars distalis gelişir.

İntrauterin 7–8. haftalarda portal sistem gelişir. Median eminence ve ön lob 12. haftada kanlanmaya başlar. Hipotalamik-hipofizer portal sistem dolaşımı 20. haftada oluşmaya başlar. İmmunohistokimyasal tekniklerle ACTH üreten hücreler 8. haftada, glikoprotein hormonların alfa alt birimleri 9. haftada, TSH, FSH, LH beta alt birimleri ise 12. haftada gösterilebilir. İmmunopozitif PRL hücreler 13-16. haftalarda saptanmaya başlanır (3, 4, 5).

2.1.2. Hipofiz Bezi Anatomisi

Hipofiz bezi işlevsel ve anatomik bakımdan adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olmak üzere iki bölüme ayrılır (**Şekil 1**).

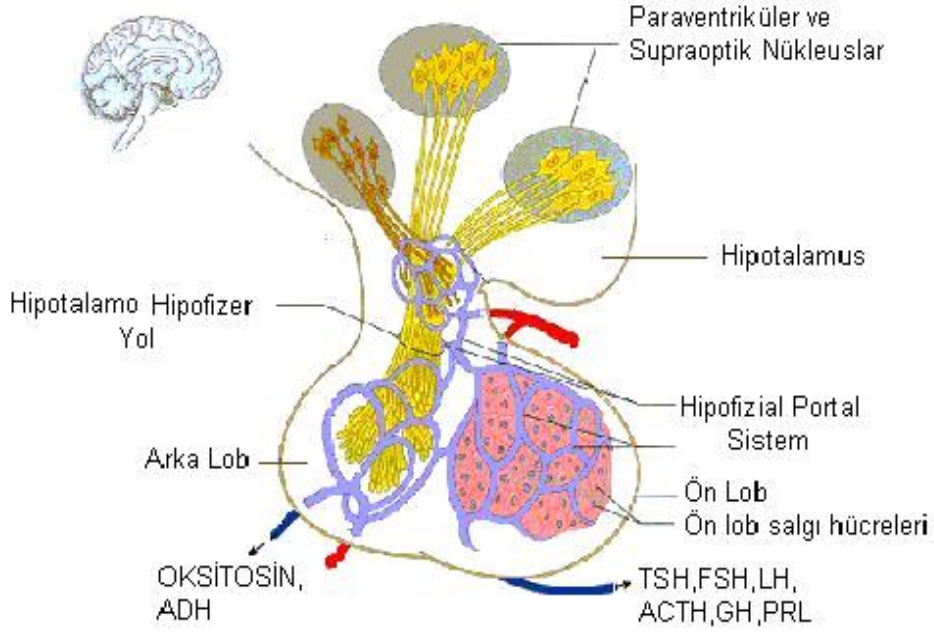
Adenohipofiz: Yapısal ve işlevsel olarak üç bölüme ayrılmıştır:

1) Pars tüberalis, tüberalin olarak isimlendirilen bir faktör ile prolaktin salgı mekanizmasını aktive eder (6). Birden fazla katmandan oluşan alt hipofizel sapın dış kısmını kuşatan yapıdır.

2) Pars intermedia, ön ve arka hipofizle komşuluğu olan Rathke kesesinin kütle ve hacim olarak küçülmüş uzantısı şeklindeki, insanlarda çok fazla gelişmemiş hipofizin orta kısmıdır (7).

3) Pars distalis, işlevsel bakımdan farklı hücre yapılarını bünyesinde bulunduran adenohipofizin beşte dörtlük kısmını meydana getiren ön kısmıdır. Bu bölümde büyüme faktörleri ve sitokinleride kapsayan farklı hormonların üretimi gerçekleşmektedir. Ön hipofiz bezindeki hormonların salgısı hipotalamus tarafından düzenlenir (8). Hipotalamusta özellikle nöron grupları tarafından oluşturulan baskılayıcı ve serbestleyici hormonlar hipotalamus-hipofiz portal sistem vasıtası ile ön hipofize ulaşır. Ön hipofiz endokrin faktörleri salgılayarak uygun fizyolojik yanıtın oluşmasını sağlamaktadır.

Nörohipofiz, pituisit olarak isimlendirilen, değişime uğramış ve özelleşmiş glia hücrelerinden oluşan hipofizin arka kısmıdır. Nörohipofizde herhangi bir madde üretimi mevcut değildir. Hipotalamustaki magnoselüler nöron (MN) olarak adlandırılan hücrelerde üretimi gerçekleşen oksitosin ve antidiüretik hormonu (ADH) (vazopressin) aksonal yol ve taşıyıcı proteinler aracılığıyla arka hipofize ulaştırır.

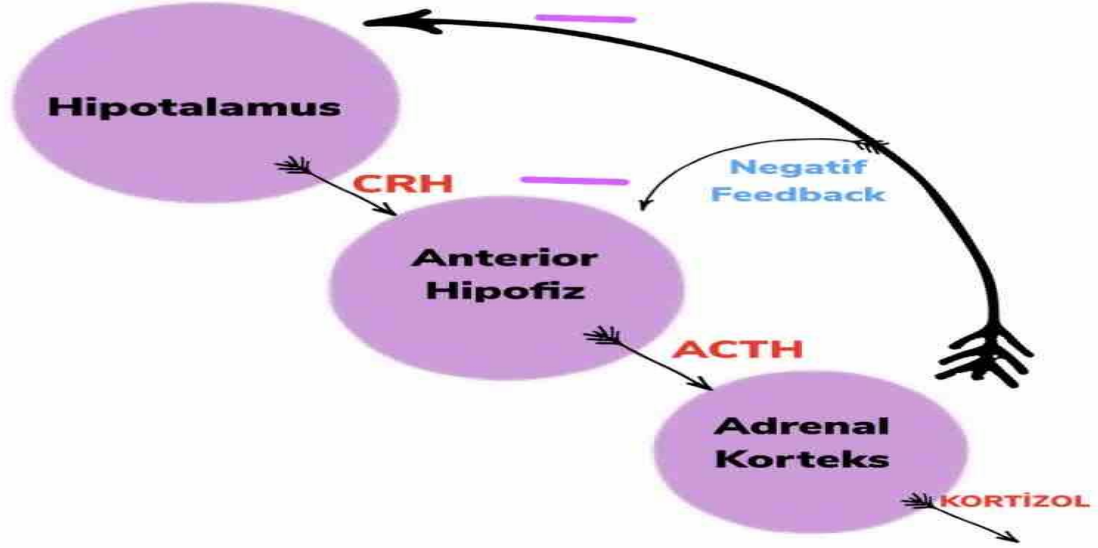


Şekil 1: Hipofiz bezi anatomisi

2.2. HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL (HHA) AKS

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aks birbiri ile hormonal olarak ilişkili olan üç organın ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır. Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi ve sürdürebilmesi için HHA aks çok büyük öneme sahiptir. Bu aksın ilk bileşeni olan hipotalamus, talamusun altında yer alır ve hipofizle bağlantısı hipofiz sapıyla sağlanır. Beynin limbik sistemini oluşturan nöronlarla hipotalamik nöronlar sinaps oluşturur. Böylece hipotalamusun beynin diğer bölgelerinden gelen uyarılarla çalışması sağlanır. Hipotalamustan salınan hormonlar; arjinin vazopressin (AVP), oksitosin, tirotropin salgılatan hormon (TRH), kortikotropin salgılatan hormon (CRH), büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH), büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GIH ya da somatostatin), gonadotropin salgılatan hormon (GnRH), prolaktin inhibitör hormon (PIH ya da dopamin) olarak sayılabilir (13). Anterior ve posterior lob olmak üzere iki lobu bulunan hipofizin % 80 kadarını anterior lob oluşturur. Ön hipofizin salgı kontrolü portal-hipofizeal damar sistemi ile iletilen hipotalamustan salgılanarak

hipofiz hormon salınımını etkileyen hormonlar aracılığıyla düzenlenir. Bu portal damar sistemi özel bir sistem olup ventral hipotalamus ile hipofiz ön lobu arasında doğrudan iletişimi sağlamaktadır (13). (Şekil 2)



Şekil 2: Hipotalamus-hipofizer-adrenal aks

Ön hipofiz bezi hücreleri hücre içi granüllerin boyanma özelliklerine göre asidofil, bazofil ve kromofob hücreler olarak sınıflandırılmışlardır. Hücrelerin salgıladığı spesifik hormonlara göre immünohistokimyasal boyamalar yapılmaktadır. Buna göre bu hücreler; somatotrof, laktotrof, tirotof, kortikotrof, gonadotrof olarak sınıflandırılabilir. Anterior hipofizden salınan başlıca hormonlar; Tiroid stimüle edici hormon (tirotropin veya TSH), Adrenokortikotropik hormon (ACTH), follikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin (PRL), büyüme hormonu (BH)'dur (13).

Glukokortikoidler, HHA akstaki son ürünlerdir. Salınımı hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal etkileşimler sonucunda, nöral uyarılar ve diğer faktörlerle sağlanır. Organizmanın strese karşı cevabında temel rolü oynarlar. Strese cevabın sonlandırılmasında ve HHA aksın bazal kontrolünde ekstrapituitary merkezlere, hipotalamus ve hipofize etki ederek düzenleyici rol oynarlar (10, 11). Strese cevapta olduğu gibi, beyinden gelen uyarılar hipotalamik nöronlardan AVP ve diğer ajanların hipotalamo-hipofiz portal kan akımına geçmesine ve böylelikle hipofizden ACTH salınımına neden olurlar. ACTH ise adrenal korteksten kortizol ve

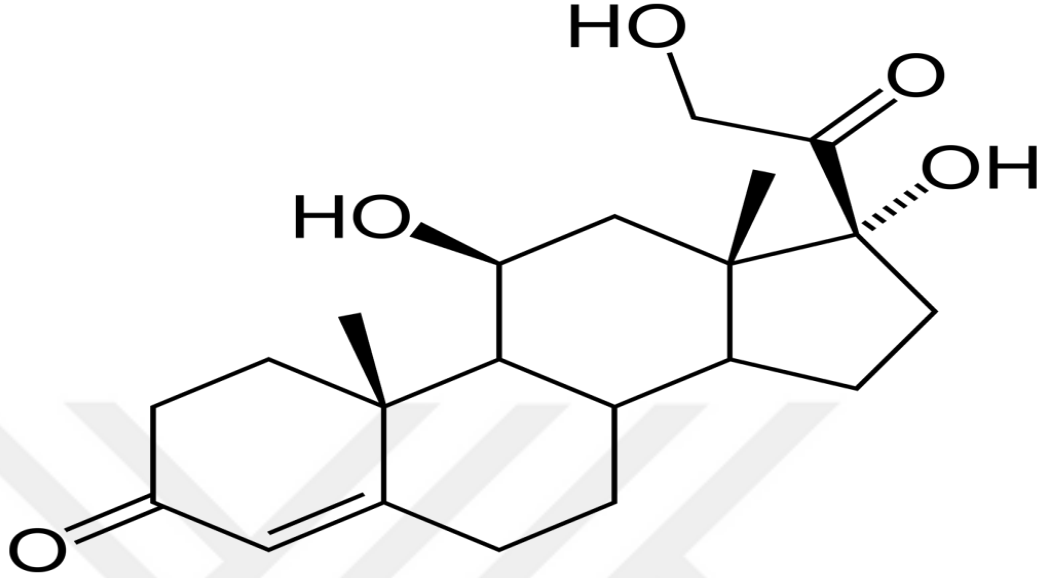
diğer androjenlerin salınımına neden olur. Kortizol vasıtasıyla oluşan negatif feedback etkiyle CRH, AVP ve ACTH sentez ve salınımı inhibe edilir (12).

ACTH'nın diurnal salınımının etkisi ile plazma kortizol düzeyi gece boyunca artar ve sabah uyanmadan önce plazmadaki en yüksek seviyesine ulaşır. Yine ACTH etkisi ile adrenal korteksten salgılanan kortizol, öğleden sonra sabah seviyelerine göre daha düşük bulunur ve gece 23:00'da en düşük düzeyine ulaşır. Bu siklus hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin hastalıklarından etkilendiği gibi, uyku bozuklukları, fiziksel ve emosyonel stres, anksiyete, ağrı gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. ACTH'nın aldosteron salınımı üzerine etkisi oldukça azdır. HHA aks olarak adlandırılan bu sistemde, hormonların asıl etkisi metabolik dengeyi sağlamak ve stres durumunda nöroendokrin yanıt oluşturmaktır.

2.3. KORTİZOL HORMONU VE KORTİKOSTEROİD FİZYOLOJİSİ

Kortizol, adrenal korteksin zona fasikülata tabakasından salgılanır, hayat için gerekli en önemli adrenal hormondur. Lipofilik yapıda, steroid halkası içeren bir moleküldür (**Şekil 1a**) (14). Stres oluşturan durumlarda organizmanın hayatta kalabilmesi için kortizol önemli role sahiptir. Kortizol salınımı HHA aksın kontrolü altındadır (14). İnsanlarda kortizol yapımı yaklaşık $5.7 \text{ mg/m}^2 /\text{gün}$ düzeyindedir (15). Vücut yapısı, yaş ve cinsiyete bağlı olarak sağlıklı insanlarda günlük 10-17 mg kadar kortizol üretildiği tahmin edilmektedir (16). Stressiz koşullarda normal kortizol salınımı diurnal özellik göstermektedir. Yani, en yüksek kortizol değerleri sabah erken saatlerde (04.00-08.00) gözlenirken, en düşük değerler de gece geç saatlerde (02.00-04.00) saptanmaktadır. Stres durumlarında, akut veya kronik çeşitli hastalıklarda veya Cushing sendromu varlığı gibi durumlarda kortizolün diurnal ritminin bozulduğu gözlenmektedir (14, 17, 18). Normal ölçülen kortizol değerleri 5-20 $\mu\text{g/dL}$ 'dir. Kortizolün dolaşımdaki plazma yarı ömrü 70-120 dakika iken, biyolojik yarı ömrü ise 6-8 saattir (19). Dolaşımdaki kortizolün % 90'dan daha fazlası plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Bu plazma proteinleri kortizol bağlayıcı globulin (KBG), albumin ve $\alpha 1$ asit glikoproteindir. Yaklaşık % 10 kadarı ise serbest halde bulunur ve bu serbest form, biyolojik olarak aktif kısımdır. Kortizol

plazma proteinlerinden en fazla KBG'e bağlanmaktadır (20). KBG karaciğerde üretilen bir α -globulindir. İnsanda ortalama yarı ömrü 5-6 gün olarak



Şekil 3: Kortizolün yapısı

bildirilmesine rağmen diüurnal değişim gösterdiği bilinmektedir (23). KBG, diğer söylenişi ile transkortin, hepatositlerden salgılanmakta olup; her bir KBG bir kortizol molekülü bağlar. Kritik hastalıklarda çeşitli sebeplere bağlı olarak KBG konsantrasyonları düşmekte ve serbest haldeki kortizol oranı artmaktadır. Bunun bir sebebi karaciğerden KBG yapımının azalmasıdır. Bir başka sebebi de inflamasyon sırasında nötrofillerden salgılanan nötrofil elastazın KBG'yi bağlayarak kortizolü serbest bırakmasıdır. Kortizol konsantrasyonları yaklaşık 22-25 $\mu\text{g/dL}$ 'ye ulaştığında KBG doymuş hale gelmekte ve bu değer üstünde kortizol artışlarında serbest kısım göreceli olarak artmaktadır (20, 23). Glukokortikoidler etkilerini spesifik reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler nukleuslu hücrelerin sitosolünde yer alırlar (19). Glukokortikoid reseptörü (GR), $\text{GR}\alpha$ ve $\text{GR}\beta$ olmak üzere 2 izoforma sahiptir. GR ve mineralokortikoid reseptörü (MR)'nin yapısal benzerlikleri mevcuttur. Glukokortikoidler yalnızca glukokortikoid aktiviteye sahip olmayıp bir miktar da mineralokortikoid aktiviteye de sahiptirler. Kortizol reseptöre bağlandıktan sonra kortizol-reseptör kompleksi nukleusa göç eder ve burada vücuttaki pek çok genin transkripsiyonunu etkiler (21, 22). Kortizol başlıca karaciğer ve böbrekten

metabolize edilir (41). Vücutta kortizol metabolizmasında rol oynayan iki önemli enzim mevcuttur: 11 β - hidrosisteroid dehidrogenaz tip 2 (11 β -HSD-2) özellikle böbrekte mevcut olup aktif kortizolü inaktif kortizona çevirir. 11 β - hidrosisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β -HSD-1) ise özellikle karaciğerde bulunup inaktif kortizonu aktif kortizole çevirmektedir (24). Kortizol 5 α ve 5 β redüktaz enzimleri tarafından geri dönüşümsüz olarak inaktive edilir. Kortizolün 18- hidrosilasyon ve 6 β -hidrosilasyon metabolitleri suda çözünürlüğü ve böbrek yoluyla atılımı arttırmaktadır. Kortizolün sadece % 1'lik kısmı idrardan değişmeden atılır (25, 26)

2.3.1. Kortizolün Etkileri

Glukokortikoidlerin metabolizma, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerine pek çok etkileri mevcuttur (27, 28). Kortizolün glukoz metabolizması üzerine ters düzenleyici etkileri ile insülin direnci ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Bu etki, insülin salıverilmesinin baskılanması, periferik dokular tarafından glukoz ve amino asitlerin alınıp tutulmasının inhibisyonu, karaciğerde glukoneojenez ile glukoz sentezinin artırılması ile ilgilidir. Glukokortikoidler ayrıca lipolizi aktive ederler, protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını arttırmaları. Ancak kortizol, karaciğerde protein sentezini arttırıcı yönde etki göstermektedir. Yağ dokusunda lipolizin artışı serbest yağ asitlerinin dolaşıma verilmesine, kas yıkımına ve kemik ve mineral metabolizmasının bozulmasına yol açar (29-31). Kortizol kan basıncını yükseltir, miyokardiyal kasılmanın ve vasküler tonusun devamında rol oynar. Vasküler düz kaslarda kortizol katekolaminler ve anjiyotensin II gibi vazopressör ajanlara duyarlılığı arttırır (48, 49). Kortizol, birçok dokuda nükleik asit sentezini inhibe eder, karaciğerde RNA sentezini uyarır (31). Kortizolün hipersekresyonu veya farmakolojik dozlarının fazla alınması, ekstremitelerde lipolize, yüz ve beden ile boynun arka kısmında lipogeneze yol açar. Bu durum da Cushing Sendromu'nda "buffalo hörgücü" olarak adlandırılan ensede yağ toplanması durumunu açıklamaktadır. Kortizol, antiinflamatuvar ve immünsüpressif etki göstererek hücrel immüniteyi olumsuz yönde etkiler (32). Kortizol, vücutta suyun dağılımını ve vücuttan suyun atılımını, ADH salıverilmesini uyararak ve glomerüler filtrasyon hızını arttırarak etkiler. Mide asit salgısını arttırır (33).

2.4. ACTH

Pro-opiomelanokortin (POMC) ailesinin bir üyesi olan ACTH yarı ömrü 7-12 dakika olan, 39 aminoasitli bir peptittir. Adrenal korteksten glukokortikoid ve adrenal steroidlerin salınımını uyarır. İnsanlarda ACTH salınımı sabah saatlerinde pik yapan, giderek azalarak gece yarısına doğru en düşük düzeye inen sirkadien bir ritim sergiler. Primer adrenal yetmezliği olanlarda veya adrenalektomi uygulananlarda bile bu ritim devam etmektedir. Cushing sendromunda ise ritim bozulmuştur. ACTH aynı zamanda kısa epizodik artışlarla kortizol sekresyonunu uyaran diurnal bir ritme de sahiptir. İnsanlarda 39 dakikada bir pulsatil ACTH salınımı olduğu ve bu salınımın yarılanma süresinin 19 dakika sürdüğü gösterilmiştir (40). Yemek esnasında epizodik salınım sıklığı artar ve bu durum yemeklerin protein içeriğine bağlıdır (41). ACTH steroidogenezde akut ve kronik etkilere sahiptir. Akut etki ile dakikalar içinde kortizol sentezinin ilk basamağı başlatılır. Kronik etki ise saat ya da günler içinde oluşarak steroidogenezde yer alan enzimlerin sentezini artırır (41,42).

Sirkadien uyarı, uyku, ağrı, korku, hipoglisemi, egzersiz, hipotansiyon, cerrahi gibi fizyolojik, emosyonel ve fiziksel stresler sonucu HHA aks aktive olur, hipotalamustaki paraventriküler nükleustan CRH ve AVP sekrete edilir. Bu hormonlar tarafından ön hipofizin uyarılmasıyla ACTH sekresyonu ve sonrasında ACTH tarafından adrenal bezin uyarılmasıyla da kortizol salınımı gerçekleşir (43). Aksın kontrolü negatif feed-back etkiyle ACTH'nın CRH, kortizolün ise CRH, AVP, ACTH sentez ve salınımını inhibe etmesiyle sağlanır (44).

HPA aksın uyarılmasıyla adrenal bez korteksindeki zona fasikülata ve retiküleriste, kolesterolden kortizol ve adrenal steroidlerin yapımı stimüle olur. Kolesterolden steroid hormon sentezini sağlayan enzimlerin çoğu sitokrom p-450 sınıfına aittir. 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz ise sitokrom p-450 enzimi değildir ve pregnenolonun progesterona dönüşmesini sağlar. Normal şartlarda kortizolün %10'u serbest, %75'i kortizol bağlayan globüline ve %15'i albümine bağlıdır. Biyolojik olarak aktif olan ve ACTH tarafından kontrol edilen plazma serbest kortizol düzeyi yaklaşık 1 mcg/dl'dir (42). Kortizolün en önemli konjügasyon ve katabolizma yeri karaciğerdir. %1'den azı değişmeden idrarla atılır. Hipofizektomi ya da egzojen

glukokortikoid alınması gibi ACTH düzeyinin düşük olduğu durumlarda steroid biyosentezi azalır, sentezde görevli enzimlerin düzeyi azalır, ACTH eksikliği ya da supresyonu uzadığında da adrenal bezler küçülerek atrofiye gider. ACTH verilmesiyle steroidogenez birkaç günde geriye dönerken, adrenallerin normal boyuta gelmesi için uzun süreye ihtiyaç vardır (45). HHA aksın bir veya daha fazla bölgesinde fonksiyon bozukluğu olması adrenal yetmezlikle sonuçlanır (46, 47). Düşük kortizol, yüksek ACTH düzeyleriyle karakterize primer adrenal yetmezlik veya Addison hastalığı bilateral bezlerin her 3 tabakasının da harabiyeti sonucu meydana gelir. ACTH ile birlikte POMC üyesi olan β -lipotropin artışı sonucu hastalarda hiperpigmentasyon görülür. Klinik bulgu ve belirtiler adrenokortikal dokunun en az %90'ı harap olana kadar görülmez (41, 42, 48). Etiyolojisinde gelişmiş ülkelerde en sık otoimmün adrenalit (%80) bulunurken, tüberkülozun hala yaygın olduğu ülkelerde adrenal tüberküloz önemini korumaktadır (48). Kortizol üretiminde azalma ACTH eksikliğine bağlı ise sekonder (hipofizer), CRH eksikliğine bağlı ise tersiyer (hipotalamik) adrenal yetmezlik olarak adlandırılır. Etiyolojide en sık egzojen steroid alımına bağlı supresyon bulunmaktadır. Her ikisinde de sadece glukokortikoid ve kadınlarda adrenal androjen eksikliği vardır, mineralokortikoid sekresyonu genellikle normaldir. ACTH düzeyi artmadığından hastalarda hiperpigmentasyon görülmez. Primer adrenal yetmezlikten diğer bir farkı aldosteron salgısının devam etmesi ve bu nedenle hastalarda hiperkalemi, dehidratasyon ve hipotansiyon gibi bulguların görülmemesidir.

2.5. CUSHİNG SENDROMU

Cushing sendromu (CS), yüksek seviyelerde glukokortikoidler (GK)'lere kronik maruziyet sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. CS hastalarında vücut kompozisyonu, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması önemli ölçüde etkilenmekle birlikte psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel işlev bozukluğuda sık görülür (16). Bu klinik durum, nedenine bakılmaksızın, adrenallerden kortizolün endojen olarak üretilmesinden (endojen CS) veya herhangi bir hastalığın tedavisinde uygulanan eksojen sentetik glukokortikoid kullanımından (iyatrojenik CS) kaynaklanabilir. İyatrojenik CS hasta sorgulanarak dışlanmalıdır. Endojen hiperkortizolemi, ACTH bağımlı ve ACTH bağımlı olmayan olarak ayrılır. ACTH

bağımlı hiperkortizoleminin en sık nedeni ACTH salgılayan hipofiz adenomudur. bu durum Cushing Hastalığı olarak adlandırılır.

2.5.1. Tarihçe

Hipofiz bezi adrenal bezlerden daha önce keşfedilmiş, üçüncü yüzyılda Galen tarafından ilk kez phlegmon olarak görülmüş ve Latince “pituita” olarak tanımlanmıştır. 1672’de Richard Lower tarafından ilk kez hipofiz bezinin fonksiyonlarına dikkat çekilmiştir(50). 1901 ‘de Harvey Cushing ilk olarak 14 yaşında obez, tedaviye yanıt vermeyen progresif görme kaybı ve başağrısı olan bir hastada otopsi yaparak hipofizer tümör saptamıştır. Aynı dönemlerde Alfred Frohlich’in de benzer vakası olduğunu öğrenen ABD Beyin Sinir cerrahi Prof. Dr. Harvey Cushing (1869-1939) araştırmalarına devam etmiştir. Beraber çalıştığı arkadaşlarından Minnie G retrospektif olarak hiperkortizolizme bağlı bir sendromu tanımlamıştır (51). Böylece Cushing hastalığı, ilk kez 1932 yılında Prof. Dr. Harvey Williams Cushing tarafından tanımlanmış ve bu hastalık tarihte “Pituiter Basofilizm” olarak isimlendirilmiştir. Cushing araştırmalarının sonucunda 12 vakayı içeren CS ile ilişkili ilk yazısını yayınlamıştır. Bundan kısa süre sonra Bishop ve Close CS olarak adlandırdıkları çok benzer vakalarını yayınlamıştır (52).

2.5.2. İnsidansı

Cushing hastalığı (CH), yıllık insidansı milyonda 1.2 ile 2.4 vaka arasında olduğu tahmin edilen nadir bir hastalıktır (53-60). Otopsi serilerinde hipofiz adenomu prevalansı %2-27 arasında değişmektedir (61). Birçok hipofiz tümörünün küçüklüğü ve semptomsuz veya sadece sinsiyel, spesifik olmayan semptomlarla var olma eğilimi göz önüne alındığında, genel popülasyondaki hipofiz adenomlarının prevalansını doğru bir şekilde ölçmek güçtür. Bununla birlikte, CH insidansı üzerine yapılan çalışmalar azdır ve genellikle az sayıda hasta ile sınırlıdır (53-60). Benzer şekilde, komorbidite ve mortalite üzerine epidemiyolojik çalışmalar genellikle küçük hasta gruplarına ve/veya kısa takip sürelerine dayanmaktadır. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Kortikotrof adenomlar herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, pik insidans üçüncü ve dördüncü dekatlar arasında görülür.

2.5.3. Cushing Hastalığı genetik eğilim

Cushing hastalığı, menin geninin mutasyonları nedeniyle Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1'in bir parçası olabilir. Hiperparatiroidizm, endokrin tümörleri ve hipofiz adenomlarını %20-50 oranında birleştiren otozomal dominant şekilde geçen nadir bir sendromdur. AİP (Aril hidrokarbon reseptörü Etkileşen Protein) mutasyonları ailesel hipofiz adenomlarında rapor edilmiştir: sekresyon profili genellikle somatotrof veya laktotrof olup, nadir görülen CH (vakaların% 5-10'unda) vakaları da bildirilmiştir (63).

2.5.4. Etyoloji

Cushing sendromunun en sık nedeni aşırı ekzojen glukokortikoid (GK) kullanımudur. Ekzojen CS'de görülen semptomlar endojen CS'li hastalardaki semptomlara benzerdir. Farklı olarak, ekzojen CS daha hızlı gelişir ve belirtiler yüksek doz GK başlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkar (66). Ekzojen CS'yi dışlamak için iyi bir öykü almak gereklidir. Kullanılan steroid oral, parenteral, inhaler, rektal, topikal yoldan uygulanmış olabilir. Romatoid artrit gibi kronik inflamasyonu bulunan hastalar sıklıkla GK'ler ile tedavi edilirler. Uzun süreli yüksek doz GK kullanımı sonucunda bu hastalarda CS gelişebilir (67). Bazı ilaçlar kortizolün metabolizmasını değiştirerek CS'ye neden olabilir (68).

Endojen CS ise adrenal korteks tarafından üretilen GK'lere kronik ve aşırı miktarda maruz kalma sonucu gelişir (69). Endojen CS'li olguların %85'i ACTH bağımlı olgulardır. Bu grup ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı CH (%70), hipofiz dışı tümöre bağlı ektopik ACTH sekresyonu yapan tümörler (%10), çok nadiren CRH salgılayan ektopik bir tümör veya ACTH kaynağı belirlenemeyen grup (%5) olarak sınıflandırılır. CS'li olguların %15'i ACTH bağımsız adrenal kaynaklı olgulardır. Bu grup içinde adrenal adenom %10, adrenal karsinom %5 oranındadır. Çok nadiren makronodüler adrenal hiperplazi, McCune-Albright sendromu ve primer pigmente nodüler adrenal hastalık görülür (69-70) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Endojen CS'nun etiyolojik olarak sınıflandırılması

ACTH-bağımlı Cushing sendromu (%80-85)
<ul style="list-style-type: none">• Cushing hastalığı• Ektopik ACTH sendromu• Ektopik CRH sendromu
ACTH-bağımsız Cushing sendromu (%15-20)
<ul style="list-style-type: none">▪ Adrenal adenom▪ Adrenal hiperplazi sendromları<ul style="list-style-type: none">I) Makronodüler hiperplazi (multipl nodül ve çap >1cm)<ul style="list-style-type: none">Bilateral makroadenomatöz hiperplazi (BMAH)Çocuklukta bilateral makroadenomatöz hiperplazi (c-BMAH)ACTH-Bağımsız makronodüler adrenokortikal hiperplazi (diffüz makronodüler adrenokortikal hastalık) (MMAD)(AIMAH/MMAD)II) Mikronodüler hiperplazi (multipl nodül ve çap<1cm)<ul style="list-style-type: none">İzole primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (i-PPNAD)Carney komplekse eşlik eden primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (c-PPNAD)İzole mikronodüler adrenokortikal hastalık (i-MAD)▪ Adrenal karsinom<ul style="list-style-type: none">Sporadic (Her yaşta)SendromikBrezil variant

*HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, 2019 TEMD

CH, HPA aks ve kortizol sirkadiyen ritminde bozulma, serum ve idrar kortizol düzeylerinde artış ile karakterizedir. CH'ye neden olan hipofiz tümörü genellikle bir adenomdur, çok nadiren hipofiz karsinomu görülür. Hipofiz adenomu vakalarının %90'ından fazlasında mikroadenom, %10'undan daha azında makroadenom saptanır (70, 71). Mikroadenomların maksimum çapı 1 cm'den daha azdır ve lokaliz edilmesi zor olabilir (72). Radyolojik muayenede mikroadenomlu olguların %40 kadarı görülemez. Makroadenomlar ise hızlı büyümesi ve çevredeki yapılara invaze olması ile karakterize agresif davranış gösterebilirler (70, 71). Makroadenomlu olgularda hiperkortizolizmin bulgu ve semptomlarına ek olarak, baş ağrısı, görsel semptomlar ve hipofizin normal fonksiyonunun bozukluğunu içeren çevre yapılar üzerindeki mekanik etkinin belirtileri de görülür (73). Hipofiz dışı bir tümörden ektopik ACTH salınımı CS'li olguların yaklaşık %10'unu oluşturur (74, 75).

2.5.5. Klinik Bulgular

CH'nda klinik belirti ve bulgular glukokortikoidlerin aşırı salgılanması ile ilgilidir. Hastaların tümü her özelliği taşımaz. Özelliklerin ağırlığı ve sayısı hiperkortizolizm süresi ve ağırlığıyla ilişkilidir. CH'nda klinik olarak; kan basıncı yüksekliği, protein katabolizmasında artış, plazma glukoz düzeyi yüksekliği, kas güçsüzlüğü, osteoporoz, obezite, cilt değişiklikleri, nöropsikiyatrik değişiklikler görülmektedir (76).

MSH reseptör aşırı uyarımı sonucunda dirsek, el, kıvrım bölgelerinde pigmentasyon artışı görülebilir. Bunun dışında görülebilen diğer belirti ve bulgular arasında ensede yağ birikimi (deve hörgücü), poliüri, polidipsi, libidoda azalma, akneiform lezyonlar, supraklavikular ve temporal çukurlarda dolgunluk, bilateral ekzoftalmik görünüm, sık tekrarlayan dermatofitozlar ve laboratuvar olarak hiperlipidemi ile hipokalemi yer almaktadır (164). Periferik dokuların katabolik sürece cevabı; kas güçsüzlüğü, yorgunluk, halsizlik, olarak kendini gösterir. Hastaların %60'ında proksimal kas güçsüzlüğü özellikle alt ekstremitelerin tutulumu görülür. Epidermiste altındaki kollajen doku zayıflığına bağlı ciltte çabuk morarma, mor renkli stria oluşumu, yüzde pletore görülebilir. Kortizol yüksekliği ile hastalarda osteoporoz görülmektedir. Azalmış kemik mineralizasyonu ile çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği; erişkinlerde osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıkları görülebilir (77).

Artmış hepatik glukoneogenez ve insulin direnci ile, bozulmuş glukoz toleransı vardır. Hastaların %20'nin altında diyabet gelişir. Hipertansiyon da sıklıkla görülmektedir. Genellikle hipertansiyonun kontrolü zordur. Hipertansiyon ile birlikte tromboembolik olaylar da siktir (78). Hepatik lipoprotein sentezi uyarılır ve kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış görülür. CH olan hastalarda hızlanmış ateroskleroz vardır (79).

Tablo 2: Cushing Sendromu'nun belirti ve bulguları

BELİRTİLER	Sıklığı (%)
Kilo artışı	91
Adet düzensizliği	84
Tüylenme	81
Psikiyatrik belirtiler	62
Sırt ağrısı	43
Kas güçsüzlüğü	29
Kırıklar	19
Saç dökülmesi	13
BULGULAR	
Obezite (özellikle santral obezite)	97
Pletora	94
Aydede yüzü	88
Hipertansiyon	70
Ekimoz (ciltte kolay morarma)	62
Stria (pembe - mor renkli çatlaklar;>1cm)	56
Ödem (ayak bileğinde)	50
Diabetes mellitus veya glukoz intoleransı	50
Osteoporoz	50
Böbrek taşı	15
Ciltte koyulaşma	4

*HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, 2019 TEMD



Şekil 4: Cushing hastalığında fizik muayene bulguları

A:aydede yüz B,C:stria D: buffalo hörgücü

Kaynak: Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

Hiperkortizolizm, yağ dokusunda lipolizi artırır fakat gelişen insulin direnci nedeni ile atipik bölgelerde yağ birikimi görülmektedir. Buna bağlı olarak hastalarda tipik ‘aydede yüzü’, interskapular alanda birikime bağlı ‘buffalo hörgücü’, supraklavikular yağ birikimi ve mezenterik yatakta yağ birikimine bağlı ‘abdominal obezite’ görülmektedir (**Şekil-4**). CS hastalarda, dislipidemi %40-70 oranında bildirilmektedir. En sık total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), trigliserit düzeyinde artış görülmektedir (80). Kadınlarda artmış androjen sentezine bağlı hirsutizm, oligomenore veya amenore görülebilir. Her iki cinsiyette de libido kaybı görülebilir. GnRH’nın kortizol tarafından baskılanması nedeni ile hipogonadizm görülebilir. Çocuklarda erken veya geç puberte saptanabilir. Ayrıca; Cushing hastalarında

yorgunluk, iritabilite, hafif huzursuzluktan ağır depresyona varan geniş bir skalada duygu durum değişiklikleri de görülmektedir. Bu bulgular hiperkortizolemi derecesi ile paralellik gösterir. Tedavi sonrası nöropsişik değişimler düzelebilir.

CH'de görülen belirti ve bulgular başka hastalıklarda ve durumlarda da görülebilir. Gebelik, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, alkolizm, glukokortikoid direnci, morbid obezite, kötü kontrollü diabetes mellitus gibi özel durumlarda CH olmaksızın kortizol yüksekliği ile birlikte klinik özellikler de görülebilir. Ne yazık ki, bu bulguların hiçbirisi (örneğin, obezite, hipertansiyon, adet düzensizliği, ve glukoz intoleransı) bu hastalık için patognomonik ve spesifik değildir. Hiperkortizoleminin klinik fenotipik bulgularıyla benzer bulguları sergileyen durumlar yalancı-CS "Psödo-CS" olarak adlandırılır. Bunların gerçek CS ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (**Tablo 3**) (164).

Tablo 3: Psödo-CS'a neden olan durumlar

- Kortizol bağlayıcı globulin fazlalığı (gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı).
- Kronik alkolizm
- Nöropsikiyatrik hastalıklar (multipl skleroz, depresyon, anksiyete, obsessif-kompulsif hastalık, yeme bozuklukları)
- Morbid obezite
- Kötü kontrollü diabetes mellitus
- Ağır egzersiz, malnütrisyon, anoreksi.
- Hipotalamik amenore

*HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, 2019 TEMD

2.5.6. Tanı Testleri

Cushing sendromunun olası varlığı hastalığın belirti ve bulguları ile tahmin edilmektedir. Fakat, bu bulguların hiçbirisi (örneğin, obezite, hipertansiyon, adet düzensizliği, ve glukoz intoleransı) hastalık için tanı koydurucu ve spesifik değildir. Bunun sonucu olarak, hastalığın tanısı biyokimyasal testler ile doğrulanmalıdır. Biyokimyasal testler yapılmadan önce hastalarda mutlaka ekzojen steroid kullanım durumu aydınlatılmalıdır (164).

Tablo 4: Endojen hiperkortizoleminin araştırılması gereken durumlar

1. Hiperkortizolemiye işaret edebilen tipik klinik bulguları (santral obezite, stria, ciltte atrofi ve kolay ekimoz oluşumu, proksimal kas güçsüzlüğü vb.) olanlarda,
2. Adrenal insidentalomada,
3. Travmasız kırık oluşan veya yaşla uyumsuz osteoporoz saptananlarda.
4. Hipertansiyonu veya diyabeti kontrol altına alınamayanlarda,
5. Metabolik sendromda,
6. Boyuna uzamanın geri kaldığı veya durduğu kilolu çocuklarda.

*HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, 2019 TEMD

Birinci basamak tarama testleri olarak 1 mg deksametazon supresyon testi (DST), 24 saat idrar kortizolü (SIK) ve gece yarısı tükürük kortizolü (GYTK). ölçümü kullanılmaktadır. Serbest idrar kortizolü için en az iki örnek toplanması gereklidir. İki gün 2 mg DST doğrulama amaçlı kullanılan testlerdendir. Ek olarak deksametazon-CRH ve gece yarısı kortizol düzeyinin spesifik durumlarda doğrulama için kullanılması önerilmektedir . İki tane tarama testinin pozitif olması durumunda ayırıcı tanıya yönelik testlere geçilir (163). Plazma ACTH düzeyi, CRH stimülasyon testi, 8 mg DST, inferior petrosal sinüs örnekleme (IPSS) gibi diğer testler ise sadece tarama pozitif gelen hastalarda Cushing sendromu nedenini bulmaya yöneliktir (82) (**Tablo 3**).

Bazı özel durumlardan ve çeşitli ilaç kullanımlarından testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü etkilenmektedir. Östrojen; kortizol bağlayıcı globulin (KBG) konsantrasyonunu artırır, serum kortizol analizi total kortizolü ölçer, dolayısıyla oral kontraseptif (OKS) kullananların %50'sinde 1 mg DST yanlış pozitif saptanır (83). Östrojen içeren ilaçlar testten 6 hafta önce kesilmelidir. Tersine azalan KBG ve albümin (örn; nefrotik sendrom), azalmış total kortizol düzeyi ile ilişkilidir. Medroksiprogesteron asetat sentetik progesteron derivesi olup glukokortikoid aktivitesi mevcuttur, yüksek dozlarda Cushing sendromu tablosu oluşturabilir. Kontrolsüz diyabet, depresyon, obezite prevelansından dolayı tarama testlerinin yanlış pozitiflik olasılığı yüksektir. Testlerdeki değişkenlik nedeniyle güvenilirliği arttırmak için 2 kez serbest idrar kortizolü veya tükürük kortizolü bakılması önerilmektedir. Değişken absorpsiyon ve metabolizma 1 mg-2gün 2 mg DST sonuçlarını etkileyebilmektedir; fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, rifampisin, alkol hepatik enzim indüksiyonu ile plazma deksametazon konsantrasyonunu azaltır. Tersine deksametazon klirensi renal, karaciğer yetmezliğinde azalır. Bazı merkezler yanlış pozitif ve negatif cevapları değerlendirmek, yeterli plazma deksametazon düzeyi olduğunu kesinleştirmek için eş zamanlı hem kortizol hem de deksametazon düzeyini (deksametazon düzeyi 5,6 nmol/L ve üzeri) ölçmektedir (84).

İdrar serbest kortizolü (İSK) ile KBG bağlanmayan böbrek tarafınca değiştirilmeden filtre edilen kortizol ölçülebilmektedir. Kreatin klirensi (KK) 60 ml/dk altına indiğinde yanlış düşük İSK saptanabilir. Fazla sıvı alımı (5 litre/gün) serbest idrar kortizolünü artırır. Fizyolojik veya patolojik olarak kortizol üretimini artıran herşey serbest idrar kortizolünü artırır. Eğer siklik Cushing'de, inaktif dönemde idrar toplanırsa 24 saat idrar kortizolü normal bulunabilir. Hafif Cushing sendromunda da İSK normal olabilir, bu durumlarda tükürük kortizolüne bakmak daha uygun olacaktır (85). Serum kortizol düzeyi saat 3:00-4:00'te artmaya başlar, sabah 7:00-9:00'da pik yapar, sonra gün içinde düşer. Sirkadiyen ritmin kaybına bağlı Cushing hastalığında gece yarısı kortizol düzeyi anormaldir. Biyolojik aktif kortizol düzeyi tükürük kortizolü ile dengede olup, tükürük üretim oranından etkilenmez. Kandaki kortizol artışına birkaç dakika içinde tükürük kortizolü artışı eşlik eder. 23:00-24:00'te tükürük kortizolü 2ng/ml (5,5 nmol/L) altı olmalıdır. Bu test %92-100 sensitivite, %93-100 spesifiteye sahiptir. Ancak depresif hastalarda ve vardiyalı

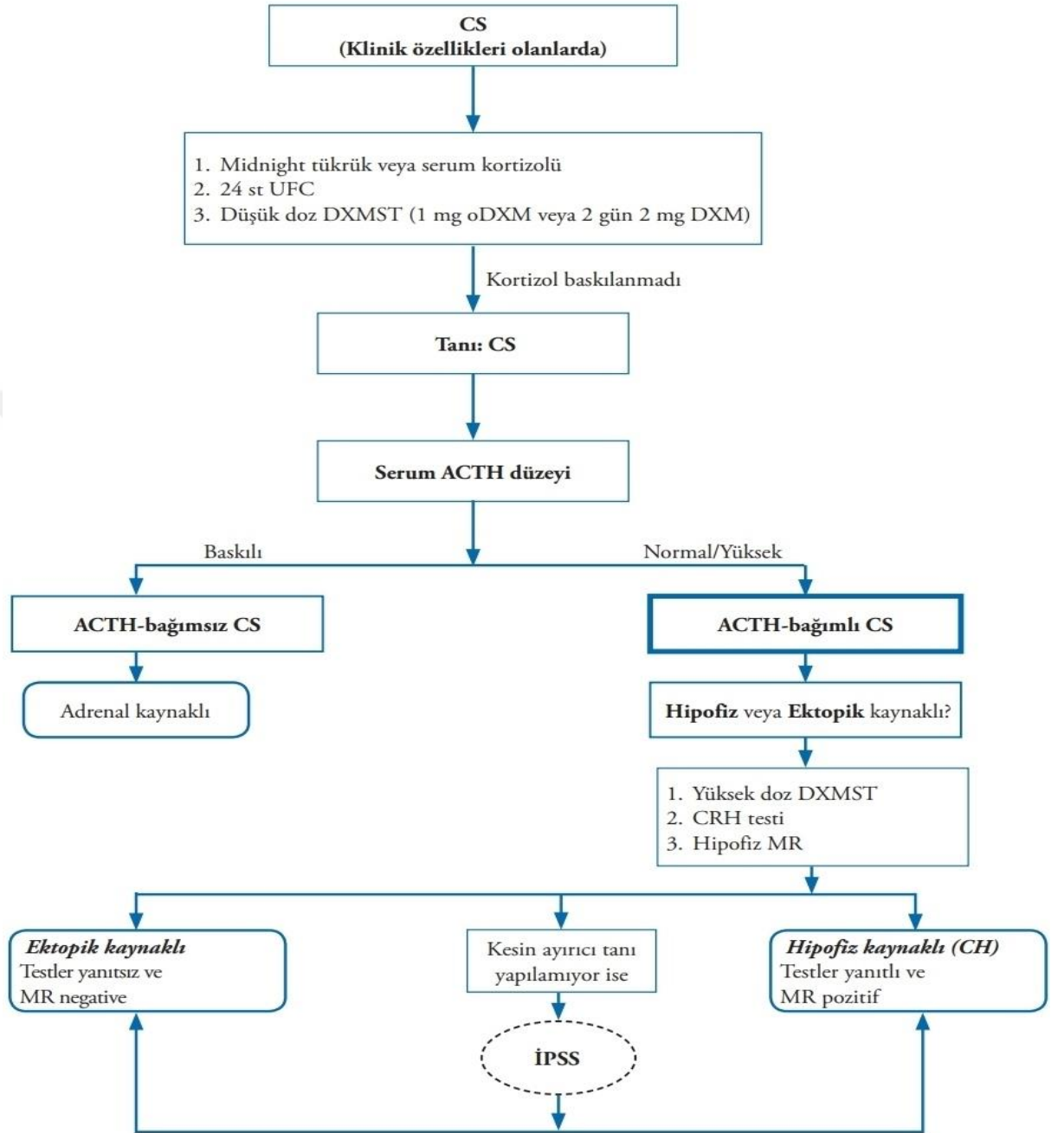
çalışanlarda sirkadiyen ritim de bozulmuştur (86). Ayrıca 60 yaş üstü %20 (87), hipertansif-diyabetik %40 hastada en az bir kez gece tükürük kortizol ölçümü yüksek saptanmıştır (88). Gebelikte 24 saat idrar kortizolü ilk trimesterde normal, doğuma doğru Cushing sendromuna benzer şekilde 3 kata kadar artmaktadır. 2-3. trimesterde 24 saat idrar kortizolü üst limitin 3 kat üstünde olması Cushing sendromuna işaret etmektedir. Serum kortizolünün normal sirkadiyen ritmi gebelikte korunmuş olup gece bazal düzeyi yine de daha yüksektir. DST gebelikte yanlış pozitif saptanabilir. Dekametazon supresyon testi yerine serbest idrar kortizolü kullanılması önerilmektedir (89). Epilepsi hikayesi olanlarda deksametazon supresyon testinin, antiepileptik ilaçlara bağlı deksametazon klirensi arttığı için kullanılması önerilmemektedir. Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin CYP 3A4 üzerinden deksametazonun hepatik klirensini indüklemekte olup yanlış pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Ancak ilaç geri çekilme zamanı, süresi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Tedaviyi enzim indüksiyonu yapmayan ajanlara çevirmek ya da bazal kan, tükürük, idrar kortizol düzey ölçümü uygun olacaktır (90). Kreatinin klirensinin 60 ml/dk altına indiği renal yetersizlikli olgularda kortizol atılımı azalmaktadır. 20 ml/dk altına indiğinde ise oldukça fazla düşmektedir. Bu hastalarda serumda 24 saat boyunca kortizol düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak normal gece yarısı kortizol düzeyi Cushing'i dışlar ancak ne tükürük ne de serum kortizol düzeyinin diagnostik değeri bilinmemektedir (91). Ek veri olmamasından dolayı 1 mg DST Cushing'i dışlamada kullanılmakta olup, anormal cevap tanıyı koydurmaz. Ancak yine de 24 saat idrar kortizolü yerine 1 mg DST tercih edilmelidir. Siklik Cushing sendromunda ise siklik patern günler ile aylar arasında değişebilir. 24 saat idrar kortizolü ve tükürük kortizolü döngüsel paterni en iyi yansıtan belirteçlerdir. Yüksek klinik şüphe durumlarında tarama testi negatif olsa da klinik semptomların olduğu dönemde testler tekrar edilmelidir. Serbest idrar kortizolü veya gece yarısı tükürük kortizol testleri, DST yerine tercih edilmelidir (85).

CS tanısı alan hastalarda etiyolojiyi belirlemek için ayırıcı tanı yapılmalıdır, bu nedenle ACTH düzeyleri ölçülür. (Tablo 2.3). İki farklı zamanda yapılan ölçümlerde ACTH > 15-20 pg/ml ise ACTH bağımlı, <10 pg/ml ise ACTH bağımsız CS düşünülür(30) Hipofizer Cushing hastalığında ACTH artar, kortizol düşük doz DST ile baskılanmaz, fakat yüksek doz DST'de baskılanma olur. Ektopik hastalıkta

ise yüksek doz DST ile kortizol düzeyleri baskılanmaz. Bu test için 4x2 mg/gün deksametazon 48 saat boyunca verilir ve test bitiminde plazma kortizol düzeyleri ölçülür. Kortizol düzeyinde %50' den fazla baskılanma pozitif kabul edilir ve hipofizer Cushing hastalığı için anlamlıdır. Bu test için idrar kortizol düzeyleri baz alınacaksa %90 baskılanma pozitif kabul edilirse testin sensitivitesi hipofizer CS için %100' e ulaşır (30).

ACTH bağımlı CS olan hastalarda kontrastlı sella MRG çekilmelidir. Adenomlar normal hipofiz bezi ile karşılaştırıldığında tipik olarak, kontrast sonrası T1 görüntülemede hipointens, T2 görüntülemede hiperintensdir. MRG, hipofiz ACTH mikroadenomu varlığına rağmen CH olan vakaların %40'ında negatif olabilir, bu nedenle tanı koymak için ek yöntemler gerekebilir (101). Cushing Hastalığında, MR'da erişkinlerin %60'ında, çocukların %55'inde tümör saptanmaktadır (97). Çoğu çalışmada eğer operasyon öncesi MR ile tümör tanımlanırsa daha yüksek başarı oranı saptanmıştır. Buna rağmen sağlıklı yetişkinlerin MR'da; %10'unda <6 milimetre hipofizer lezyon saptanmakta olup, lezyon varlığı da kesin olarak CH tanısını koydurmamaktadır (98). Cushing hastalığı olup, net klasik neoplazm (>6 mm) saptanmayan hastalara ektopik ACTH salgılayan kaynaklardan ayırmak için inferior petrozal sinüs örnekleme (İPSS) yapılmalıdır. IPSS testi yapılırken eş zamanlı CRH uyarısı yapılmalıdır. 100 µg CRH verilir. Eş zamanlı olarak inferior petrozal sinüs ve periferden 3, 5 ve 10 dk sonra kan örnekleri alınarak ACTH ölçülür. Santral/periferal ACTH plazma oranının bazalde >2, CRH sonrası >3 olması hipofizer Cushing hastalığı lehinedir. Ektopik ACTH salgılamında santral/periferal ACTH oranı bazalde >2, CRH sonrası >3 olması hipofizer Cushing Hastalığı lehinedir. Ektopik ACTH salgılamında santral/perifer ACTH oranı bazalde <2, CRH sonrası <3 olarak bulunur. Bu test aynı zamanda görüntüleme yöntemi ile saptanmış hipofizer adenomun lateralizasyonunun yapılması için de kullanılır(164). Sağ ve sol petrosal sinüsten alınan örneklerin periferik venöz örnekler ile oranlaması yapılır ve oranın 1,4' den fazla olması durumunda lateralizasyon yapılabilir (122).

Tablo 5: Cushing Hastalığı tanı algoritması



*HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, 2019 TEMD

2.5.7. Tedavi

Aşıkır Cushing hastalığında tedavi hedefleri; kortizol düzeyinin normal sınırlara çekilmesi, semptom ve bulguları yok etmek, hiperkortizolemi ile ilişkili komorbiditeleri tedavi etmektir. Eğer aşıkır CS tanısı yok ise, HPA aksındaki borderline biyokimyasal anormalliği de, kortizol seviyesini de düşürmeye yönelik tedaviye gerek yoktur.

Kardiyovasküler hastalık, venöz tromboz, infeksiyonlar artmış mortalitenin primer nedenidir. Çalışmalarda hiperkortizolemi düzeyiyle paralel olarak infeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (92). Ökortizolemiyi sağlayarak obezitede, hipertansiyonda, insülin direncinde (ID), glukoz intoleransında, dislipidemide, kemik mineral dansitometrisinde, kognitif fonksiyonlarda, psikiyatrik bozukluklarda, yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmaktadır. Ancak çoğu hastada bu komplikasyonlar remisyon sonrasında da persiste edebilmektedir (81).

2.5.7.1. Transfenoidal Cerrahi

Laboratuvar ve radyolojik olarak CH tanısı kesinleştiğinde, transsfenoidal adenomektomi Cushing hastalığı için ilk basamak tedavidir. Bu ameliyat, deneyimli merkezlerde ve deneyimli beyin cerrahı tarafından transnazal veya transsfenoidal (TSS) yolla yapılmaktadır. Adenom tamamen çıkarıldığında ilk 24-38 saat içinde ağır bir hipokortizolemi ortaya çıkar. Deneyimli merkezlerde, transsfenoidal cerrahi sonrası erken remisyon oranları % 65-98 arasında değişir, ancak hastalık nüksü uzun süreli takiplerde % 2 ila 35 arasında değişen oranlarda gözlemlenmiştir (165).

Cerrahi remisyon tanımı için kesin kriter olmamakla birlikte; cerrahiden sonraki ilk 7 gün içerisinde ortalama plazma kortizol değerinin <5 mcg/dl (<138 nmol/l) olması veya 24 saat idrar kortizolünün <28-56 nmol/gün (<10-20 mcg/gün) olmasıdır (81). Erişkin serilerinde remisyon oranı mikroadenomlarda %73-76, makroadenomlarda daha düşük %43 olarak saptanmıştır (93,102,103). Gazioğlu ve ark. yaptığı çalışmada mikroadenomlarda %48,8; makroadenomlarda ise %20,8 cerrahi remisyon sağlanmıştır. Remisyonu belirleyen faktörler; teknik bakı, cerrahın deneyimi, mikroadenom olması, kavernoöz sinüs veya dural invazyon olmaması, Ki-

67 proliferasyon indeksinin $\leq 3\%$ olması ve p 53 negatifliği olarak belirlenmiştir (104).

Bu kortizol düzeyindeki hastalar 3-6 ayda tekrar test edilinceye kadar mutlaka glukokortikoid almalıdırlar. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen fonksiyonunun erken dönemde (6 ay içinde) düzelmesi nüks riskinin yüksek olduğunu gösterebilir. Başarılı adenomektomi sonrası ortaya çıkan hipokortizolemi, uzun süren hiperkortizoleminin normal kortikotrof hücreleri baskılamış olduğunu yansıtır. Bu durum, HPA eksenin tipik olarak 6-12-18 ay boyunca normal işlevini yapamayacağını gösterir. Bu hastalara sabah 2/3'si ve öğleden sonra 1/2'i olmak üzere fizyolojik glukokortikoid replasmanı (hidrokortizon 10-12 mg/m² veya eşdeğeri) verilir ve aralıklı olarak sabah kortizol düzeyi ile klinik durum değerlendirilerek steroid dozu giderek azaltılır. HPA eksenin toparlanması sabah kortizol seviyelerinin normal değere geri dönüşüyle ve/veya ACTH-uyarısına normal kortizol yanıtının (>18 µg/dl) alınmasıyla değerlendirilir ve daha sonra hidrokortizon replasmanı kesilir (164).

Nüks; postoperatif remisyona giren hastalığın tekrarlaması anlamına gelir. 5–10 yıllık takip süresi içerisinde ortalama nüks yüzdesi mikroadenomlu CH'de %23, makroadenomlu CH'de %33 civarındadır (81). HPA'nın erken düzelmesi (6 ay içinde), artmış rekürrens riskini gösterebilir (93). İki çalışmada artmış gece serum kortizol veya tükürük kortizolü erken biyokimyasal rekürrensin saptanabilir kriterleri olduğu ve hemen her zaman 24 saat idrar kortizolüne üstün olduğu bildirilmiştir (94, 95). Ancak hafif gece serum kortizolü ve tükürük kortizolü yüksekliği, erken rekürrensi olan, asemptomatik hastaları tedavi etmenin yararı olup olmadığı kesin değildir. HPA aksın topladığına, 3 aylık periodlarla son glukokortikoid dozunu almadan önce gündüz kortizol düzeyine bakarak karar vermektedir, eğer 5 mcg/dl daha yüksek ise ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. Eğer bazal veya uyarılmış kortizol düzeyi 18 mcg/dl üzerinde ise aks düzelmiştir. Kortizol düzeyi 5 mcg/dl altında olanlar 3-6 ay sonra tekrar test edilene kadar steroid tedavisine devam etmelidir (96).

2.5.7.2. İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri

Başarısız transfenoidal cerrahi (TSC) sonrası kortizol düzeyi sürekli olarak yüksek kalan hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri cerrahinin tekrarı, radyoterapi, glukortikoid sentezini bloke eden ajanların kullanımı ve odak tespit edilemeyen hastalarda bilateral adrenalectomidir. 2.TSC, ilk operasyona kıyasla daha düşük oranda (%50-60) remisyona sağlanmasına rağmen diğer ikinci basamak tedavilere kıyasla hızlı başarı sağlayabilir. Tekrar operasyon, ilk operasyona kıyasla artmış hipopitiütarizm riskine sahiptir (81). Medikal tedavi, ACTH bağımlı CS olan hastalarda başarısız cerrahi sonrası, persistan veya metastatik hastalığı olan veya okült tümörü olan hastalarda ilk basamak tedavide kullanılabilir.

2.5.7.3. Medikal Tedavi

Medikal tedavi; adrenolitik ajanlar, glukokortikoid reseptör antagonisti ve santral etkili ajanlardan oluşmaktadır. Steroidogenez inhibitörlerinin; transfenoidal cerrahi sonrası ikinci kuşak tedavide, radyoterapi olsun ya da olmasın, okült veya metastatik ektopik ACTH sendromlu hastaların primer tedavisinde, adrenokortikal karsinomda kortizol seviyesini azaltmak için ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Hipofize yönelik medikal tedaviler ise operasyona aday olmayan veya TSC sonrası persistan hastalığı olanlarda önerilmektedir (**Tablo 6**).

Medikal tedavi seçimi etkinlik, hastaya özgü faktörler ve maliyet göz önüne alınarak karar verilmelidir. Hiperkortizoleminin kontrolü klinik yanıt ve biyokimyasal değerlendirmeden (24 saat idrar kortizolü, sabah serum kortizolü, serum kortizol günlük eğrisi) oluşmaktadır (105). Ya da normalleşme stratejisi hedeflenerek ökortizolemi hedeflenir (106,107). Hipoadrenalizm, mifepiriston veya herhangi bir steroidogenez inhibitörü kullanımı durumunda meydana gelebilir. Aşırı tedavi durumunda, siklik veya değişken hiperkortizolemide eklenen infeksiyon durumunda kortizol yanıt yetersizliği görülebilir. Medikal tedavi altındaki hastalarda adrenal yetmezlik bildirimini esasen klinik olarak yapılmaktadır, adrenal yetmezlik şüphesi durumunda doza ara verilmesi veya doz azaltımı düşünülmelidir. Bu ajanların birçoğu CYP3A4 enzimini stimüle veya inhibe etmekte olup önemli ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır.

Ketokonazol: İmidazol derivesi bir antifungaldir. Adrenal bezde 11- β hidroksilaz, 17-20 liyaz ve 18 hidroksilaz enzimlerini inhibe ederek adrenal kortizol ve androjen üretimini baskılar. Kortikotrof adenilat siklaz enzim inhibisyonu ile ACTH üretimini de baskılayabilir. Başlangıç dozu günde 1-2x200mg olup 1200mg'a kadar çıkılabilir. Doz ayarı bireyseldir; %25-93 oranında biyokimyasal remisyon sağlanabilmektedir. En önemli yan etkisi reversibl hepatotoksisitedir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında kullanılması kontrendikedir. Karaciğer enzimlerindeki artış 3 katın üzerine çıktığında tedavinin kesilmesi önerilir. Hastaların %10'nunda ılımlı transaminaz yüksekliği görülebilmekte olup ciddi hepatotoksisite oranı 1/1500'dür. Androjen üretimi de baskılandığı için erkeklerde impotans, jinekomasti gibi yan etkiler görülebilir. Bu gibi durumlarda ilaca devam etmek isteniyorsa hastaya testosteron replasmanı başlanabilir. Bu yan etki nedeniyle, ilacın kadınlarda kullanımı daha uygun olabilir (164).

Metirapon: Steroidogeneze rol alan 11- β hidroksilaz inhibitörüdür. Bu yolla hem kortizol hem de aldosteron sentezini inhibe eder. Başlangıç dozu günde 2x250 mg olup 6gr'a kadar çıkılabilir. Biyokimyasal remisyon oranı %50-75 arasındadır. Hirsutizm, hipertansiyon, hipokalemi, akne ve gastrointestinal yan etkilere neden olur. Yan etkileri nedeniyle, ilacın erkeklerde kullanımı daha uygun olabilir (164).

Etomidat: Ketokonazol gibi imidazole derivesi olup genellikle anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır. 11- β hidroksilaz ve 17- α hidroksilaz yollarını inhibe eder, steroidogenezi hızlıca 12-24 saat içinde azaltmaktadır. Ciddi hastalığı olan, şiddetli hiperkortizolemisi olan herhangi yaştaki, operasyona uygun olmayan veya oral tedaviyi alamayacak ancak hızlıca hiperkortizoleminin tedavi edilmesi gereken hastalarda verilebilecek tek medikal tedavi ajanıdır (164).

Mifepriston: Glukokortikoid reseptör antagonisti ve antiprogestin olan mifepriston ile, hipertansiyonda ve/veya diyabette sırasıyla %40-60 oranında iyileşme sağlanmaktadır.

Kabergolin ve pasireotid: kortikotrop tümöre direk etki ederek ACTH üretimini baskılar. Adrenal nedenli CS da etkili değildir.

Pasireotid: Somatostatin reseptör (SST) agonisti olup, SST nin 5 alt tipinden 4'üne bağlanır. SST 1 ve SST 5'e oktreotid ve lanreotid'e göre daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Kortikotrop tümörler SST 5 yüksek oranda eksprese eder, cerrahi sonrası remisyona girmeyen hastalar için tedavide bir alternatiftir (164).

Bromokriptin, siproheptadin, sodyum valproat, retinoik asid deriveleri, glitazonlar da bu amaçla kullanılan diğer ajanlardır (81).

Tablo 6: Medikal tedavide kullanılan ilaçlar

<p>A. Hipofize yönelik ACTH salınımını azaltanlar</p> <p>Somatostatin analogu (Pasireotid 0.3, 0.6 ve 0.9 mg/ml ampul)</p> <p>Dopamin agonisti (Kabergolin 0.5 mg tbl)</p> <p>B. Adrenale yönelik steroidogenez inhibitörleri(enzim blokerleri)</p> <p>Ketokanozol (200 mg tbl)</p> <p>Mitotan (500 mg tbl)</p> <p>Metirapon (250 mg tbl)</p> <p>C. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti (GRA)</p> <p>Mifepristone (300 mg tbl)</p>

*HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, 2019 TEMD

2.5.7.4. Radyoterapi

Cerrahi sonrasında remisyona girmeyen, kavernöz sinus ve dura invazyonu olanlarda veya nükslerde konvansiyonel RT veya stereotaktik radiocerrahi (Gamma Knife, linear accelerator, proton beam) uygulanmaktadır. Hipopituitarizm riski her iki tipte de yüksektir (%30-40). Konvensional RT ile ilişkili optik nöropati (%0-4) ve sekonder beyin tümörleri (%1-2; meningiom gibi) bildirildiğinden günümüzde bu tip RT artık uygulanmamaktadır. Konvansiyonel RT'ye kıyasla sterotaktik radyocerrahi yan etkilerinin daha az olması, daha hızlı yanıt alınabilmesi ve uygulanabilme kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir (164).

Radyasyon etkisi aylar ile yıllar içinde ortaya çıkmaktadır. RT etkisinin çıkması beklenen süreçte kortizol düzeyini baskılamak amacıyla medikal tedavi uygulanması da önerilmektedir. Radyoterapi etkisini değerlendirmek için 6-12 aylık aralıklarla serum kortizol veya 24 saat idrar kortizol düzeyinin ölçümü önerilmektedir. Biyokimyasal remisyon ilk 8 yılda ortalama %86'dır. Remisyona girmeyen hastalarda, 5-10 yıllık süreç içerisinde ikinci bir ışınlama yapılabilir (81).

Günümüzde tümörün şekline göre modifiye edilebilen tek veya 5 ayrı seansta uygulanabilen şekli olan Cyberknife da kullanılmaktadır. Cyberknife, görece olarak daha yeni teknoloji cihaz olup, görüntü rehberliğinde robotik kola monte edilmiş mobil lineer akselatörden oluşmaktadır (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız, Cushing Hastalığı tanısı ile transsfenoidal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif erken dönemde bakılan sabah serum kortizol düzeyinin postoperatif dönemde steroid replasman tedavi süresi ile ilişkisini ve uzun dönemde nüksü öngörmedeki rolünü belirlemeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmadır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde, 2003-2016 yılları arasında ACTH bağımlı hiperkortizolemi-Cushing Hastalığı tanısı koyulan, transsfenoidal cerrahi uygulanan, tümörün immunohistokimyasal değerlendirmesi ACTH salgılayan adenom ile uyumlu gelen, erken postoperatif dönemde (postoperatif ilk 5 gün içinde) hipokortizolemi (<10 mcg/dl) saptanan, adrenal yetersizlik kliniği olan, 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı hastalar alınmıştır. Gebelik, 18 yaş altı hastalar, akut enfeksiyon varlığı, postoperatif persistan hastalığı olanlar ve son 1 yıl içinde radyoterapi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan görüntüleme ve laboratuvar testleri, hastaların poliklinik dosyaları ve otomasyon sistemlerdeki elektronik kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalara tanı amacıyla bazal serum kortizol düzeyleri, geceyarısı serum ve tükürük kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolü bakılmıştı. Serum ve tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizol atımları her hastada en az 2 ölçüm ile değerlendirilmişti. Hastalarda bu testler ile bozulmuş kortizol sirkadyen ritmi ispatlanmıştı. Tüm hastalara 1.basamak tarama testi olarak 1 mg DST uygulanmış ve sonuç 2 gün 2 mg DST ile doğrulanmış idi. Tüm hastalarda 1 mg ve 2 gün 2 mg DST sonrası bakılan

kortizol düzeyi 1.8 µg/dl'nin üzerinde idi. Hiperkortizolemisi doğrulanmış hastalarda ayırıcı tanı amacıyla plazma ACTH düzeyi değerlendirilmişti. Tüm hastalarda ACTH düzeyi > 15 pg/ml saptanarak ACTH bağımlı hiperkortizolemi doğrulanmışti. Tüm hastalar hastanemiz Radyoloji Kliniği'nde çekilen dinamik kontrastlı hipofiz MR ile değerlendirilmişti. MR incelemeleri, MR Siemens Magnetom Avanto cihazından aynı hipofiz MR protokolu ile uygulanmışti. T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı spin eko sekanslar koronal ve sagittal planlarda 3 mm kesit kalınlığı ile elde edildi. MR'da 1cm'den küçük adenomlar mikroadenom, 1 cm ve üzerindeki ise makroadenom olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda 32 (%84.2) hastada mikroadenom, 6 (%15.8) hastada makroadenom tespit edilmişti. MR görüntülemesinde, 17 (%44.7) hastada tümör hipofiz bezinin sağında, 13 (%34.2) hastada hipofiz bezinin solunda, 5 (%13.2) hastada orta hatta lokalizeydi. MRG' de 3 (%7.9) hastada tümör tespit edilememişti.

MRG'de hipofizde kitle saptanamayan 3 (%7.9) ve 6mm'den küçük adenom saptanan 12 (%31.57) hasta olmak üzere, toplam 15 (%39.7) hastaya hastanemiz Girişimsel Radyoloji bölümünde İPSS yapılmışti. Eş zamanlı olarak inferior petrozal sinus ve periferden 100 µg CRH uygulama öncesi (0.dk) ve uygulama sonrası 3, 5 ve 10 dk sonra kan örnekleri alınarak ACTH düzeyleri ölçülmüşti. Santral/periferal ACTH oranının bazalde >2 ve/veya CRH sonrası >3 olması Cushing hastalığı lehine olarak değerlendirilmişti. İPSS yapılan hiçbir hastada prosedür sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmemiş ve bu bulgulara sahip olan hastalar İPSS sonrası transsfenoidal hipofiz cerrahisi için Beyin Sinir Cerrahisi Anabilim Dalına referans edilmişti.

Tüm hastalara hastanemiz Nöroşirurji Kliniği tarafından hipofiz adenomektomi ya da parsiyel hipofizektomi operasyonu uygulanmışti. Alınan patoloji spesimenlerinde immünohistokimyasal olarak adenomun ACTH sekrete ettiği belirlenmişti. Hastalara peroperatif süreçte steroid tedavisi verilmemiş; adrenal yetersizlik bulguları ve postoperatif sabah saat 08:00 serum kortizolünün günlük takibi ile steroid ihtiyacı açısından değerlendirilmişti. Patolojik olarak kanıtlanmış, Cushing hastalığı olan hastaların 41'inde transsfenoidal cerrahi sonrası erken postoperatif hipokortizolemi saptandı. Erken postoperatif dönemde hipokortizolemi,

hastaların postoperatif erken dönemde (ilk 5 gün) bakılan sabah saat 08:00 serum kortizol düzeyinin $<5 \mu\text{g/dl}$ olması ya da postoperatif adrenal yetersizlik bulgularının gelişmesi olarak belirlendi. Bu kriterleri karşılayan serum kortizolü $<5\mu\text{g/dl}$ olan 34 hasta ve adrenal yetersizlik kliniği gelişen ve serum kortizol düzeyi $<10 \mu\text{g/dl}$ olan 4 hasta çalışmaya alındı. Takip verileri düzenli olmayan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 38 hasta verisi çalışma kapsamında değerlendirildi. Postoperatif dönemde hipokortizolemi saptanarak steroid replasman tedavisi verilen hastalarda 3 aylık periyodlar ile HPA aksın düzeliş düzelmediği, son glukokortikoid dozunu almadan, sabah saat 08:00de bakılan serum kortizol düzeyine göre karar verilmişti. Bazal kortizol düzeyi $<5 \mu\text{g/dl}$ olanlarda tedaviye devam edilmiş. $5-18 \mu\text{g/dl}$ arasında saptananlarda $1 \mu\text{g ACTH}$ uyarı testi ile değerlendirme yapılmış. Test sonrası pik kortizol düzeyi $\geq 18\mu\text{g/dl}$ olanlarda HPA aksın düzeldiği saptanarak steroid replasman tedavisi kesilmişti. Ya da glukokortikoid son dozunu almadan bakılan sabah kortizolü $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ olması halinde HPA aksın düzeldiği düşünülerek tedavi kesilmişti. Hastaların tedavi alma süreleri belirlendi. Tedavi kesilen hastaların periyodik olarak nüks açısından takip verileri izlendi. Nüksün belirlenmesinde 24 saat İSK atılımı yüksek olması, geceyarısı tükürük kortizolünün yüksek olması ve/veya DST'nden sonra bakılan kortizol düzeyinin $>1.8\mu\text{g/dl}$ olması kriter olarak kullanıldı. Hastalar nüks ve remisyon olarak iki gruba ayrıldı. İki grupta preoperatif dönemde yapılan tanısal testler, postoperatif erken dönem sabah serum kortizol düzeyleri, postoperatif süreçte steroid replasman tedavi süreleri karşılaştırıldı.

Çalışma başlangıcında SBÜ Şişli Etfal Hastanesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve SBÜ Şişli Etfal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar alındı. (EK 2).

BİYOKİMYASAL ANALİZLER:

Kortizol ölçümü 2003-2007 yıllarında Abbott Architect2, 2008-2010 yıllarında XP-1, 2011-2012 yıllarında Roche E 6.602, 2013-2017 yıllarında 2.COBAS 602, 2019 yıllarında ise Beckman DXI 800-3 cihazlarında elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır. Kortizol'un referans aralığı 2003-2012 yıllarında $4.3-22.4 \mu\text{g/dl}$; 2013-2017 yıllarında $6,2-19,4 \mu\text{g/dl}$; 2018-2019 yıllarında $6,7-22,6 \mu\text{g/dl}$ olarak çalışılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test, Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 2003-2016 yıllarında tanı almış ve opere edilmiş, takipli toplam 38 Cushing hastası alındı. Hastaların 31'i (%82) kadın, 7'si (%18) erkekti. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 46.0 ± 12.7 yıl, takip süresi ise ortanca 36 ay (Ort \pm SS: 47.6 ± 35.0) idi (**Tablo 7**).

25 (%65.8) hastanın patoloji sonucuna göre; 7 (%28) hastada rezekte edilen adenom sparsely, 18' inde (%72) densely granüler sitoplazmalı boyanma özelliği göstermekte idi (Tablo-1). 2011 yılından önce opere edilen 13 (%34.2) hastada adenomun sparsely veya densely granüler sitoplazmalı boyanma özelliği olup olmaması yönünde bilgi raporlanmamıştı. 3 (%7.89) hastada Ki-67 indeksi raporlanmamış. Kalan 35 hastanın 29' da (%82.9) Ki- 67 indeksi %1-2, 3' ünde (%8.6) Kİ 67 indeksi %3-4, kalan 3 hastada Kİ 67 indeksi %5-6 olarak sonuçlanmış.

Tablo 7: Hipofizer Cushing hastalarının genel özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	24.0 - 69.0	46.0	46.0 ± 12.7
Cinsiyet	Kadın		32 84.2%
	Erkek		6 15.8%
<i>Tümör Lokalizasyon</i>			
Hipofiz Bez Sağ			17 44.7%
Hipofiz Bez Sol			13 34.2%
Orta Hat			5 13.2%
MR-Da Görülmedi			3 7.9%
<i>Tümör Boyutu</i>			
Mikroadenom			32 84.2%
Makroadenom			6 15.8%
Operasyon tipi	TTHA		38 100.0%
Operasyon Sayısı	1 Kez		27 71.1%
	2 kez ve üzeri		11 28.9%
<i>Patoloji Sonuç</i>			
Sparsely Granuler Sitoplazmalı			7 28%
Densely Granuler Sitoplazmalı			18 72%
<hr/>			
İPSS	Sağ Laterizasyon		5 13.2%
	Sol Laterizasyon		10 26.3%
	Yapılmadı		23 60.5%
Nüks	(+)		11 28.9%
	(-)		27 71.1%
Steroid Tedavi Süresi (Ay)	1.0 - 62.0	12.0	14.0 ± 13.3
Postop Takip Süresi (Ay)	12.0 - 156.0	36.0	47.6 ± 35.0
<hr/>			
Kİ-67	Bakılmadı		3
	%1-2		29 82,9%
	%3-4		3
	%5-6		3 8,6%

Tablo 8: Cushing Hastalığı tanısı konan hastaların tanısal testlerinin değerlendirilmesi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Preop Bazal Serum Kortizol(ug/dl)	12,0 - 43,8	21,0	22,6 ± 6,8
Geceyarısı kortizol (ug/dl)	6,4 - 51,0	18,3	19,1 ± 9,4
24 Saat İdrar Kortizol (mcg/gün)	49,3 - 2190,0	199,5	404,0 ± 502,2
Preop 1 mg DST (ug/dl)	2,1 - 30,5	12,6	14,2 ± 6,7
Preop 2 gün 2 mg DST (ug/dl)	2,6 - 29,4	12,8	12,1 ± 6,8
Preop Tükrük Kortizol (ug/dl)	0,2 - 2,5	0,6	0,8 ± 0,6
Preop ACTH (pg/ml)	22,0 - 181,0	73,0	72,8 ± 37,2
Preop Overnight 8 mg DST (ug/dl)	1,4 - 13,8	2,6	4,5 ± 3,6
Postop Bazal Kortizol (ug/dl)	0,7 - 8,5	2,3	3,1 ± 1,9

Hastaların preoperatif dönemde yapılan tanısal testleri tablo 8’ de belirtilmiştir. Hastaların postoperatif erken kortizol ortanca değeri 2.3 µg/dl (Ort±SS= 3.1±1.9 µg/dl) olarak sonuçlandı. Tüm hastaların postoperatif bazal kortizol değeri ile preoperatif bazal serum kortizol, gece yarısı kortizolü, 24 saat idrar kortizolü, 1 mg DST, 2 gün 2 mg DST, tükrük kortizolü, ACTH, overnight 8 mg DST, steroid tedavi süresi, postoperatif takip süresi arasında anlamlı ($p < 0.05$) korelasyon gözlenmedi (**Tablo 9**).

Tablo 9: Postoperatif erken dönemde bakılan kortizol düzeyi ile preoperatif tanılal testlerin korelasyonunun değlerlendirilmesi

	Postop Bazal Kortizol	
	r	p
Preop Bazal Serum Kortizol (ug/dl)	0.202	0.230
Geceyansı Kortizol (ug/dl)	-0.049	0.779
24 Saat İdrar Kortizol	-0.251	0.173
Preop 1 mg DST (ug/dl)	0.160	0.353
Preop 2 gün 2 mg DST (ug/dl)	0.135	0.470
Preop Tükürük Kortizol (ug/dl)	-0.040	0.842
Preop ACTH (PG/ML)	-0.267	0.111
Preop Overnight 8 mg DST (ug/dl)	0.092	0.603
Steroid tedavi süresi	0.099	0.559
Postop Takip Süresi	0.106	0.531

Spearman Korelasyon

Transsfenoidal cerrahi sonrası erken postoperatif dönemde hipokortizolemi gelişen ve replasman tedavisi uygulanan 38 hastada steroid replasman tedavi süresi ortalama 12 ay (Ort.±SS: 14.0 ± 13.3 ay) idi. Çalışmamızdaki tüm hastaların ortalama takip süresi 36 ay (Ort.±SS: 47.6±35.0 ay) olarak sonuçlandı (**Tablo 7**).

Postoperatif takip süreci içinde hastaların 27' sinde (%71.1) remisyona saptandı, 11' inde (%28.9) ise nüks tespit edildi. Remisyona giren 27 hastanın 24'ü (%88.9) kadın, 3'ü (%11.1) erkek; remisyona girmeyen 11 hastanın, 8'i (%72.7) kadın, 3'ü (%27.3) erkek olup; remisyona girme ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (**Tablo 10**).

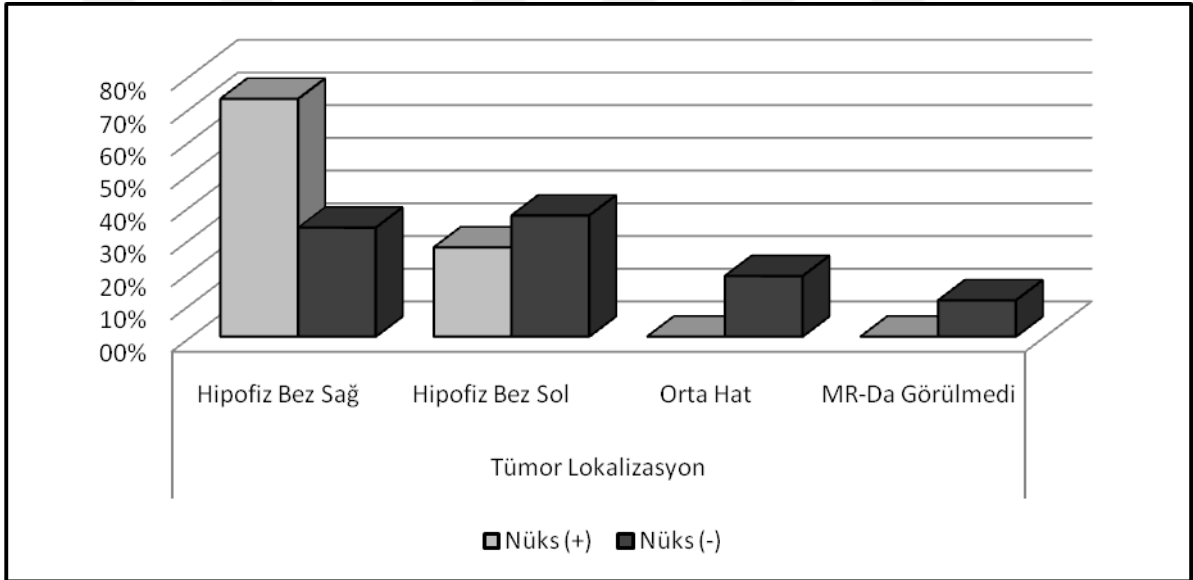
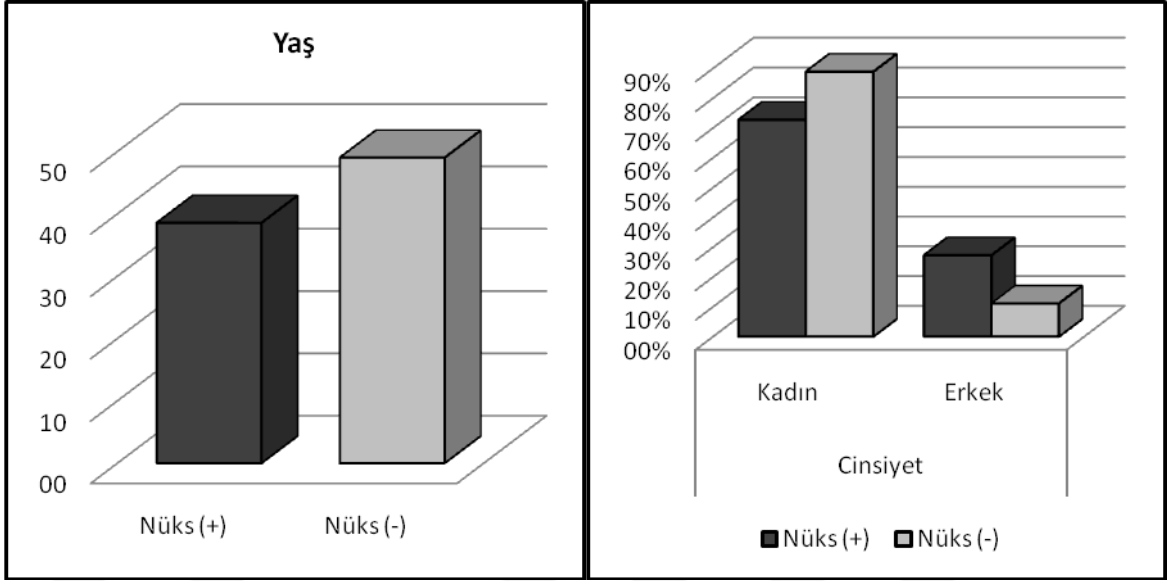
Çalışmamızda nüks gelişen gruptaki hastaların yaş ortalaması (ortanca değer 40 yaş, Ort±SS= 38.5 ± 10.7 yıl), remisyona giren gruptan (ortanca değer 53 yaş, Ort.±SS= 49.0 ± 12.3 yıl) istatistiksel anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü (**Tablo 10**).

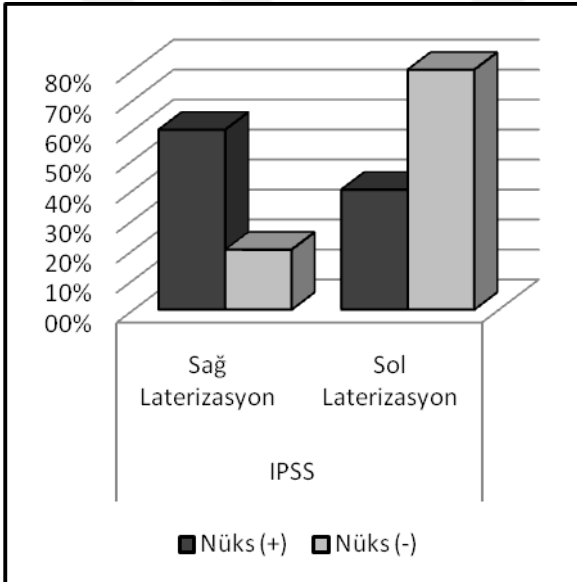
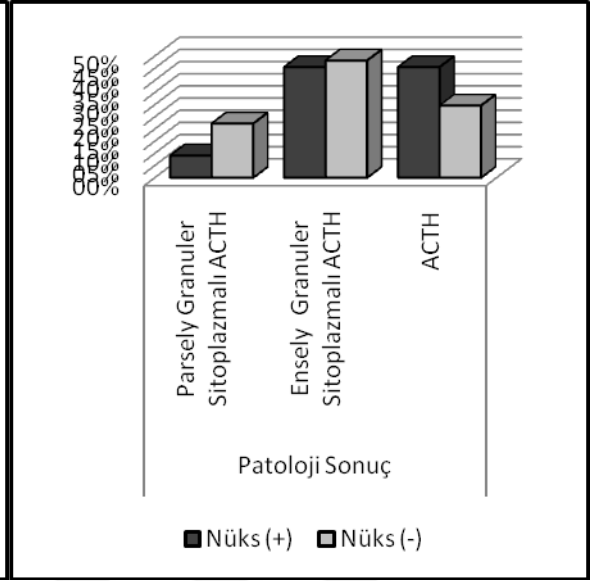
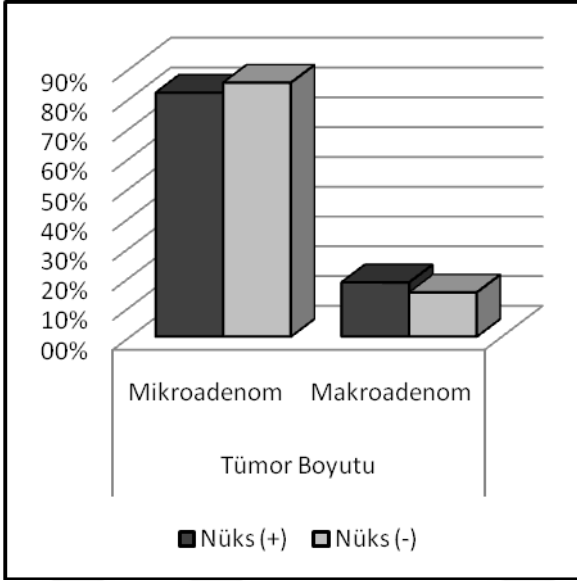
Tablo 10: Nüks Gelişen Ve Remisyonda Olan Hastaların Genel Bilgilerin Karşılaştırılması

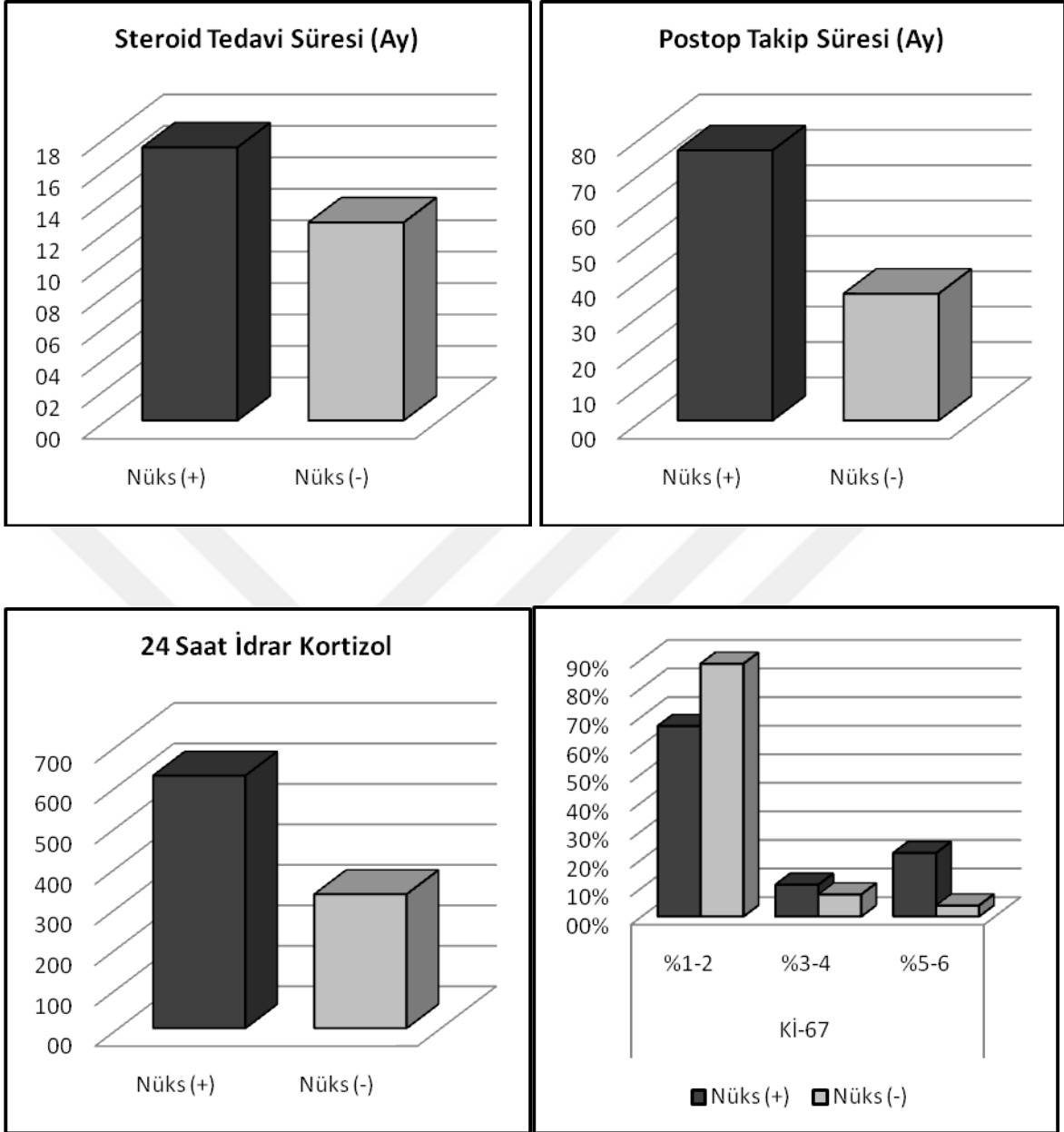
	Nüks (+)		Nüks (-)		P
	Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	38.5 ± 10.7	40.0	49.0 ± 12.3	53.0	0.026^m
Cinsiyet	Kadın	8 72.7%	24 88.9%		0.239 ^{X²}
	Erkek	3 27.3%	3 11.1%		
<i>Tümör Lokalizasyon</i>					
Hipofiz Bez Sağ	8 72.7%		9 33.3%		0.063 ^{X²}
Hipofiz Bez Sol	3 27.3%		10 37.0%		0.714 ^{X²}
Orta Hat	0 0.0%		5 18.5%		0.316 ^{X²}
MR-Da Görülmedi	0 0.0%		3 11.1%		0.542 ^{X²}
<i>Tümör Boyutu</i>					
Mikroadenom	9 81.8%		23 85.2%		1.000 ^{X²}
Makroadenom	2 18.2%		4 14.8%		
Operasyon tipi	TTHA	11 100.0%	27 100.0%		1.000 ^{X²}
<i>Patoloji Sonuç</i>					
Sparsely Granuler Sitoplazmalı ACTH	16.67%		6 31.58%		0.851 ^{X²}
Densely Granuler Sitoplazmalı ACTH	83.33%		13 68.42%		
<i>İPSS</i>					
Sağ Laterizasyon	3 60.0%		2 20.0%		0.251 ^{X²}
Sol Laterizasyon	2 40.0%		8 80.0%		
Yapılmamış	6		17		
Steroid Tedavi Süresi (Ay)	17.4 ± 19.9	12.0	12.6 ± 9.7	12.0	0.948 ^m
Postop Takip Süresi (Ay)	76.4 ± 41.1	68.0	35.8 ± 24.5	28.0	0.001^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Ki-67	Bakılmadı	2		1		0,161 ^{X²}
	%1-2	6	66,7%	23	88,5%	
	%3-4	1	11,1%	2	7,7%	
	%5-6	2	22,2%	1	3,8%	







Şekil 5: Nüks ve remisyon gruplarında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, boyutu, patoloji sonuçları, IPSS verileri, steroid tedavi süresi ve takip süreleri

Nüks gelişen grupta preoperatif dönemde tanı amaçlı bakılan 24 Saat İdrar kortizol değeri (ortalama 586.0 µg/gün; ort.±ss: 623.8 ± 357.5 µg/gün) remisyona giren gruptan (ortalama 141.0 µg/gün; ort.±ss: 330.7 ± 527.8 (52) µg /gün) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (**Tablo 11**).

Tümör lokalizasyon dağılımı ve tümör boyut dağılımına göre bu iki grupta anlamlı ($p > 0.05$) farklılık yoktu. Nüks (+) ve nüks (-) olan grupta patoloji sonuç

dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Patoloji sonuç incelemesine göre, bu iki grupta Ki-67 dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (**Tablo 4.4**).

Nüks gelişen ve remisyonda olan grup arasında yapılan karşılaştırmada preoperatif bazal serum kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri, gece yarısı kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri, 1 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri, 2 gün 2 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri, tükürük kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri, ACTH (pg/ml) değeri, overnight 8 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Her iki grup için postoperatif erken dönemde (ilk 5 gün) bakılan bazal kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) değeri açısından da anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (**Tablo 11**).

Takip süresine göre iki grubu karşılaştırdığımızda, nüks gelişen grupta postoperatif takip süresi (ortalama 68 ay; $\text{ort.}\pm\text{ss}=76.4 \pm 41.1$ ay) remisyona giren gruptan (ortalama 28 ay; $\text{ort.}\pm\text{ss}=35.8 \pm 24.5$ ay) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptandı (**Tablo 10**).

Steroid tedavi süresine göre nüks gelişen (ortalama 12 ay; $\text{ort.}\pm\text{ss}= 17.4 \pm 19.9$ ay) ve remisyonda olan (ortalama 12 ay; $\text{ort.}\pm\text{ss}=12.6 \pm 9.7$ ay) gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık yoktu (**Tablo 10**).

Tablo 11: Nüks gelişen ve remisyonda olan hastaların preoperatif değerlerle postoperatif erken bazal kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	Nüks (+)		Nüks (-)		P
	Ort. \pm s.s./n-%	Medyan	Ort. \pm s.s./n-%	Medyan	
Preop Bazal Serum Kortizol($\mu\text{g}/\text{dl}$)	23,5 \pm 4,5	23,0	22,3 \pm 7,5	20,0	0,260 ^m
Geceyarısı kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	21,5 \pm 9,9	19,9	18,1 \pm 9,3	15,9	0,265 ^m
24 Saat İdrar Kortizol ($\text{mcg}/\text{gün}$)	623,8 \pm 357,5	586,0	330,7 \pm 527,8	141,0	0,008 ^m
Preop 1 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	15,8 \pm 7,8	15,0	13,5 \pm 6,2	12,0	0,352 ^m
Preop 2 gün 2 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	13,6 \pm 9,0	12,9	11,5 \pm 5,8	12,2	0,663 ^m
Preop Tükürük Kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	0,7 \pm 0,5	0,6	0,8 \pm 0,6	0,6	0,868 ^m
Preop ACTH (PG/ML)	81,0 \pm 49,9	80,0	69,3 \pm 30,9	72,5	0,583 ^m
Preop Overnight 8 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	5,5 \pm 3,7	5,6	4,1 \pm 3,6	2,5	0,160 ^m
Postop Bazal Kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	3,0 \pm 2,1	2,0	3,1 \pm 1,9	2,4	0,595 ^m

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Cushing hastalığı nedeniyle opere edilen, postoperatif erken dönemde hipokortizolemi saptanan hastalarda ortalama steroid tedavi süresi 12 ay olarak belirlendi. Postoperatif hipokortizolemi ile postoperatif steroid tedavi süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızın sonucu birçok yayın ile benzer sonuçlar gösterdi. Hastaların uzun dönem takiplerinde nüks gelişen ve gelişmeyen hastalarda postoperatif erken dönem serum kortizol düzeyi ve steroid tedavi süresi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle uzun dönemde steroid tedavi süresinin ve postoperatif erken dönem kortizol düzeyinin cerrahi başarıyı belirtse de, uzun dönemde nüksü saptama açısından anlamlı bir belirteç olmadığı düşünüldü.

Cushing Hastalığı'nda kortikotrof adenomun ACTH hipersekresyonu hiperkortizolemiye ve negatif feedback etki ile endojen pitüiter kortikotrof hücrelerin supresyonuna yol açar (71). ACTH sekrete eden adenomun rezeksiyonu ile plazma ACTH düzeyi hızla düşer. Ancak, normal kortikotrof hücreler suprese olduğundan erken postoperatif dönemde karakteristik bir hipokortizolemi ortaya çıkar. Bu durum erken postoperatif remisyon olarak tanımlanır. Transsfenoidal cerrahi ile CH'da erken postoperatif remisyon oranları %59 ile %94 arasında değişmektedir. Bu geniş aralığın nedenlerinden biri remisyon için kullanılan kriterlerin literatürde değişkenlik göstermesidir. Birçok çalışma postoperatif serum kortizol düzeyini değerlendirmede kullanırken, bir kısmı klinik bulguların düzelmesini ya da hiperkortizoleminin deksametazon ile suprese olduğunun gösterilmesini ya da normal kortizol diurnal ritmine dönülmesini almıştır. Başarılı transsfenoidal adenomektomi sonrası HPA aksın toparlanma süreci hipokortizolemi şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bu süreç yaklaşık 6-12 ay veya daha da uzun olabilir. Hastaların HPA aksının supresyondan kurtulması ile postoperatif dönemde steroid replasman ihtiyacının ortadan kalkmasının uzun süreli takipte rekürrensi öngörmede potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. (164).

Literatürde erken postoperatif serum kortizolünün düşük olmasının cerrahi başarıyı öngöreceği ancak uzun süreli takipte postoperatif hipokortizolemi ya da steroid replasman tedavi süresinin nüksü öngörmeye yeterli bir prediktif faktör olmadığını gösteren farklı çalışmalar olmakla birlikte tartışmalı sonuçlar da mevcuttur. Costenaro ve arkadaşlarının 103 hastadan oluşan kohort çalışmasında, 84 hastada remisyon gözlenmiştir. Remisyonda olan hastalar glukokortikoid yetmezliği nedeniyle ortalama 12 ay steroid tedavisi almıştır (113). Literatürdeki çoğu çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda hastaların ortalama steroid tedavi alma süreleri 12 (Ort±SS= 14.0 ± 13.3) ay idi fakat remisyon ve nüks gruplarından steroid tedavisi uygulanma süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, Krystallenia ve ark.'nın çalışmasında, çoklu değişken analizlerinde, HPA aksının düzelmesi için gereken süre, rekürrensi öngörmeye tek anlamlı belirteç olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada nüks gelişen hastaların tümünde aksın 3 yıl içinde düzeldiği gözlenmiş ve tüm hastaların, özellikle aksı hızlı düzelenlerin, yaşam boyu nüks açısından takipte olması gerektiği vurgulanmıştır (116). Alexandraki ve arkadaşlarının tek merkezli retrospektif çalışmasında, ortalama 6 yıllık takip süresine sahip 131 TSC geçirmiş CH değerlendirilmiş ve HPA aksının iyileşme süresinin nüksün öngörülmesinde yararlı olduğu, postoperatif HPA aksında 2 yıl içinde düzelme olursa hastaların yarısından fazlasında nüks görüldüğü; aksine 3 yıldan sonra HPA aksı toparlayan hastalarda uzun süreli remisyonun öngörüldüğü gözlenmiş ve özellikle hızlı iyileşme gösteren hastalar için yaşam boyu takibin gerekli olduğu bildirilmiştir (161).

Hipofiz cerrahisi sonrası CH nüksü için daha fazla risk altında olabilecek hastaları tanımlamanın mümkün olup olmadığı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Tümör boyutunun, yaş ve cinsiyetin, postoperatif serum kortizol değeri ya da operasyon sonrası gelişen adrenal yetersizlik süresinin remisyonu tahmin edebileceğine dair bazı çalışmalar vardır (129, 159-162). Bununla birlikte, nüksün çeşitli prediktif faktörlerinin kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi ve meta-analizi, yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve makroskopik tümör invazyonunun CH nüksü ile ilişkili olmadığını ancak ameliyattan hemen sonra düşük kortizol seviyelerinin uzun süreli remisyonu öngörebildiği şeklinde yorumlanan yayınlar da vardır (157).

Ayala ve ark. çalışmalarında, hastaların takibinde kullanılmak üzere bir algoritma tanımlamışlardır. Postoperatif kortizol düzeyi $<2 \mu\text{g/dl}$ (cerrahiden 2-3 gün sonra) ise 3 yıl boyunca yılda iki kez, sonrasında yıllık takip önermişlerdir. Ancak postoperatif kortizol düzeyi 2-5 $\mu\text{g/dl}$ arasında ise, persistan ya da subklinik CH olabileceği gözönüne alınarak biyokimyasal kontrol sağlanana veya ek tedavi başlanana kadar 2-3 ayda bir hastanın değerlendirilmesinin önermişlerdir. Postoperatif kortizol düzeyi $>5\mu\text{g/dl}$ ise persistan hastalığı düşünebileceği ve ikinci basamak tedavilere ihtiyaç olabileceği görüşünü paylaşmışlardır (141). Natasha ve ark. çalışmalarında TSC geçiren 257 hastanın kayıtları incelemiş ve erken postoperatif kortizolü $\leq 5 \mu\text{g/dl}$ olan olguların %9'unda, $\leq 2 \mu\text{g/dl}$ olan olguların %6'sında rekürrens olduğunu gözlemlemiştir. Hipokortizolemi gelişme zamanının geç rekürrensi saptamada kritik rol oynayabileceği ve postoperatif 21 saatten önce kortizol düzeyinin $\leq 2 \mu\text{g/dl}$ olmasının sürdürülebilir remisyonu öngörebileceği düşünmüşlerdir (115).

Hameed ve ark, 6 yıllık süreçte CH tanısı konan hastaların postoperatif serum kortizol ve ACTH düzeylerini değerlendirmiş ve CH'da remisyon ve rekürrens öngörücüleri olarak kullanılıp kullanılmayacağı incelemişlerdir. Bu retrospektif çalışmada, postoperatif kortizol düzeyi $>10 \mu\text{g/dl}$ olan hastaların hiçbirinde remisyon olmadığı görülmüş ve remisyon kriteri olarak kortizol $< 2\mu\text{g/dl}$ ve ACTH $< 5\text{pg/ml}$ olması için pozitif prediktif değer %100 olarak saptanmıştır. Ancak rekürrensin olmayacağını gösteren bir düzey saptanmamıştır. Erken dönem postoperatif kortizol ve ACTH düzeyinin remisyonun ne kadar süreceğini öngöremeyeceği gözlenmiştir. Bu nedenle hastaların uzun dönem klinik ve biyokimyasal takibine devam edilmesi gerektiği belirtilmiştir (112). Çalışmamızda da erken postoperatif kortizol düzeyi $<10 \mu\text{g/dl}$, adrenal yetersizlik buguları olan 4 hasta ve postop kortizol düzeyi $< 5\mu\text{g/dl}$ olan 34 hastadan oluşan toplam 38 CH' sını değerlendirilmiş ancak takipte rekürrensi öngörmede postoperatif kortizol düzeyinin anlamlı bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır.

Lindsay ve ark, selektif adenomektomi veya hemihipofizektomi yapılmış 331 hastanın medyan 11 yıllık takip sürecinde; postoperatif kortizol düzeyi $<2 \mu\text{g/dl}$ olan 295 hastanın 267'sinde uzun süreli remisyon olduğunu gözlemlemişler ve kortizolün

<2 µg/dl'nin remisyon için prediktif değerinin %90.5 olduğu belirtilmiştir. Kortizol düzeyi <2 µg/dl, 2-4.9µg/dl ve <5µg/dl olan hastaların sırasıyla %9.5, %10.4 ve %20' ünde daha sonra rekürrens gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, postoperatif kortizolün <2 µg/dl olmasının uzun dönem remisyonu öngörebileceği ancak kortizol düzeyi için rekürrensi öngörebilecek bir kesim noktası olmadığı, bu nedenle hastaların uzun dönem takiplerinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (167).

Costenaro ve arkadaşlarının, 2014 yılında, CH olan 103 hastayı ortalama 5.2 yıllık (ort±ss: 6. 0 ± 4. 8 yıl) sürede takip ettikleri prospektif çalışmalarında, hastaların erken postoperatif bazal kortizol ortalama değeri ≤3.5 µg/dl olarak sonuçlanmıştır (113). Witek ve arkadaşlarının 36 CH üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada takip süresi ortalama 30 ay olmuş ve remisyonda olan tüm hastaların postoperatif kortizol ortalama değeri <2,5 µg/dL olarak sonuçlanmıştır. Öte yandan, 13 (% 36.1) nüks gelişen hastada kortizol ≥ 2.5µg/dl idi. Ameliyat sonrası kortizol ≤ 2.5µg/dl olması, CH remisyonu öngören bir belirteç olarak düşünülmüştü (170). Bizim çalışmamızda, hastaların medyan postoperatif erken kortizol değeri 2.3 µg/dl (ort.±ss: 3.1±1.9µg/dl) idi. Ancak nüks gelişen ve remisyonda kalan hastaların erken postoperatif kortizol düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamış, çalışmamız bu anlamda erken postoperatif kortizol düzeyinin rekürrensi öngörmede etkin bir belirteç olmadığını göstermiştir.

CH'da operasyon sonrası remisyonu değerlendirmede postoperatif kortizol ölçüm zamanı için farklı protokoller uygulanmıştır. Çoğu literatürde, sabah erken saatlerde (08:00 ile 10:00 arasında) ölçülen serum kortizolünü, ameliyattan sonra en sık kullanılan acil remisyon ölçüsü olduğu belirtilmiştir (141). Kortizol sekresyonu, normalde sabah saat 07:00-09:00 arasında en yüksek seviyelere sahip olan ve saat 23:00 civarında en düşük seviyelere düşen bir günlük paterni takip eder. CH olgularında sirkadiyen ritim anormaldir ve kortizol düzeyleri sürekli yüksektir (160). Yayımlanan çok sayıda uzun süreli takip çalışmasına rağmen değerlendirme zamanı için ortak bir görüş ortaya çıkmamıştır. Her ne kadar cerrahiden sonraki birkaç gün içinde ölçülen sabah erken serum kortizol düzeyleri (<2.5 µg/dl) düşük nüks riski taşıyorsa da, bu popülasyondaki hastaların yaklaşık % 9' unda da nüks görülmüştür (150).

Bazı araştırmacılar, bu hastalarda takip için cerrahi sonrası erken dönemde (hipofiz cerrahisinden 1-7 gün sonra) serum kortizol ölçümlerinin daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (117, 119, 124, 125, 133, 143, 148, 166, 169, 171, 173-182, 184-187). Pereira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ameliyattan 6-12 hafta sonra ölçülen, postoperatif kortizol değerinin <5 µg/dL için % 100 duyarlılık ve % 79 özgüllük bildirilmiştir. Ameliyattan 2 hafta sonra ölçülen <1.8 µg/dl kortizol değeri için ise % 67 duyarlılık ve % 79 özgüllük olduğu belirtilmiştir. Bu hastalar karşılaştırılmış ve operasyondan 6 ila 12 hafta sonra kortizol değerlerinin remisyona için daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (144). Bir grup ise serum kortizolünün geç dönemde ölçümünün (hipofiz cerrahisinden 1-6 ay sonra), hastalık remisyonu için daha iyi bir parametre olduğunu ileri sürmüştür (118, 158, 183, 188-195). Birkaç klinik durumun bu tanı testlerinin cerrahi sonrası dönemde yorumlanmasını zorlaştırdığını belirtmişlerdir. Dolaşımdaki kortizol seviyelerinin, kortikotrop hipofiz tümörünün başarılı bir şekilde rezeksiyonundan hemen sonra düşmediğini açıklamışlardır. Bunun sebebinin de uzun süre ACTH fazlalığı sonucu belirgin bir adrenal hiperplazi gelişmesi ve adrenal bezler tarafından bir miktar otonom kortizol üretiminin ortaya çıkması olarak göstermişlerdir (144, 150, 169, 198). Ayrıca, peroperatif dönemde adrenal yetmezliği önlemek için ekzojen glukokortikoidlerin kullanılması endojen kortizol salgılanmasına müdahale edebileceği, bu nedenle kalan tümör dokusunu baskılayabileceği ve kalıcı hastalık varlığını maskeleyebileceğini belirtmişlerdir (141, 196, 197). Yine preoperatif dönemde hiperkortizolemi kontrolü için kullanılan adrenal steroidogenez inhibitörleri ya da pituitar düzeyde etkili ilaçlar postoperatif erken dönemdeki kortizol ölçümlerinin güvenilir olmamasına neden olabilir (159). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada perioperatif dönemde steroid tedavisi ya da adrenal steroidogenez inhibitörü verilmemişti. Esposito ve ark, 40 hastadan ibaret çalışmada, TSC'den sonraki ilk ve ikinci gün sabah 08:00 serum kortizol ölçümünü değerlendirmiş. İlk iki günde kortizol değeri <5 µg/dl olmasının 2 yıllık remisyonu tahmin etmede % 100 hassasiyet ve % 97 özgüllük gösterdiği belirtilmiştir (119).

Acabes ve arkadaşları, 1997 ve 2005 yılları arasında Cushing hastalığı için transsfenoidal cerrahi uygulanan 44 hastayı prospektif olarak incelemiştir. Ameliyat sonrası ortalama takip süresi 49 ay olan bu çalışmada, klinik özellikler, ameliyat

öncesi hormonal değerler, radyolojik, cerrahi ve histolojik bulgular ile ameliyat sonrası hormonal çalışmaların prediktif değeri analiz edilmiştir. Ameliyat sonrası plazma ACTH ve serum kortizol değerleri ameliyattan sonraki gün sabah saat 08:00'de bakılmıştır. Ameliyattan sonra Cushing hastalığı olan 39 hasta (% 89) iyileşmiş ve 5 hasta (% 11) cerrahi başarısız olduğu kabul edilmiştir. Takip döneminde 3 hastada nüks gelişmiştir. Bu çalışmada, Cushing hastalığı için transsfenoidal cerrahiden 24 saat sonra ve glukokortikoid replasmanı olmadan, serum kortizol konsantrasyonları 21 µg/dl yüksek olan veya plazma ACTH'si 7.55 pmol / L'den yüksek olan hastaların tedavi başarısızlık riskinin yüksek olduğu ve postoperatif serum kortizol <21 µg/dl olmasının ise en az 4 yıl içinde remisyon için duyarlılığının %100 ve özgüllüğünün ise %90 olduğu belirtilmiştir (118). Simmons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 27 hasta ortalama 8 aylık takip süresi boyunca değerlendirilmiş. Ameliyat sonrası ilk 3 gün, 6 saatlik aralıklarla serum kortizol seviyelerine bakılmış. 27 olgudan 21 (% 78)'inde ilk cerrahi sonrası remisyon olduğu bildirilmiştir. Ameliyat sonrası kortizol değerleri, ameliyat öncesi gece yarısı kortizol seviyelerinden düşük olan ve mutlak kortizol değerleri 10 µg/dl'den düşük saptanan hastaların remisyonda olduğu belirtilmiştir. Ameliyattan sonra, ilk remisyon ve cerrahi başarısız olan grupta kortizol düzeylerinde farklı paternler görülmüş. Durumu başlangıçta remisyon olduğu düşünülen hiçbir hastada taburculuktan sonra hastalık nüksü gözlenmemiş, sadece 1 hastada cerrahi başarısızlık olmuştur (168).

Rollin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prospektif olarak CH olan 41 hastada postoperatif serum kortizol dinamikleri üzerinde çalışılmış. Ameliyat sonrası ortalama takip süresi 4.8 yıl olan bu çalışmada, ameliyat sonrası serum kortizolü 6, 12 ve 24. saatte (28 ameliyatta) ve 10-12. günlerde (45 ameliyatta) ölçülmüş. Ameliyat sonrası remisyon hastaları arasında ortalama 6. saatteki postoperatif kortizol düzeyi için istatistiksel fark saptanmazken, ameliyattan 12 ve 24 saat sonra, gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (P = 0.009 ve P <0.0001). Rollin serum kortizol değeri için ameliyattan sonraki ilk 10-12 gün içinde kortizol < 5-7 µg/dl değeri için % 100 duyarlılık ve özgüllük olduğunu, ameliyattan sonraki 24 saat içinde kortizol <3.5 ug / dl değeri için % 90 hassasiyet ve özgüllük olduğunu belirtmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada, ameliyattan sonraki ilk 10-12 gün boyunca, kortizol değerinin remisyonu daha iyi gösterdiği belirlenmiştir (117).

Costanero ve ark'ları, ilk TSC sonrası remisyon oranını % 80; nüks oranını ise % 8 olarak bildirmiştir. TSC'den sonraki ilk 48 saat içinde postoperatif kortizol $\leq 3-5 \mu\text{g} / \text{dl}$ olan hastalarda remisyon için % 73 duyarlılık, %100 özgüllük, % 100 pozitif prediktif değer (PPD) ve % 60 negatif prediktif değer (NPD) bildirirken; TSC' nin 10-12 gün içindeki postoperatif kortizol $\leq 5-7 \mu\text{g} / \text{dl}$ için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD için sırasıyla %78, %100, % 100 ve % 78 olarak gösterilmiştir. TSC sonrası remisyon için ameliyattan 10-12 gün sonraki kortizolun remisyon için en iyi belirteç olduğu söylenmiş, postoperatif kortizolü $\geq 10.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ olan hastalar ise cerrahi başarısız olarak kabul edilmiştir. Sonuç olarak, postoperatif ilk 2-3 gün içinde hipokortizolemi olmayan hasta alt grubunun kendiliğinden geç remisyona girebileceği bildirilmiş (113). Esposito, Acabes ve Simmons' un aksine, Rollin ve Costanero TSC sonrası ilk 24-48 saat içinde serum kortizol düzeyi ile remisyonun öngörülmesinin daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da postoperatif steroid tedavisi ihtiyacı olan hastaların hepsinin postoperatif bakılan kortizol değeri $<10\mu\text{g}/ \text{dl}$ idi. Tüm hastalarımızın TSC sonrası ilk 5 gün içindeki kortizol değerleri incelenmiş ve adrenal yetersizlik düşünülerek steroid replasman tedavisi başlanan hastalar çalışmaya alınmıştı. Erken dönemde hipokortizolemi gelişmeyen hastaların takipleri değerlendirilmediğinden geç dönemdeki kortizol dinamiği için yorum yapılamamıştır.

Bugüne kadar, literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen, CH' daki postoperatif nükslerin doğal geçmişi iyi tanımlanmamıştır ve erken nüksü saptamak için en iyi tarama stratejisinin ne olduğu konusunda kanıta dayalı bir fikir birliği sağlanamamıştır (168,172). Literatürde takip süresini, hasta yaşını, tümör boyutunu ve preoperatif hiperkortizolemi tanı testlerini ya da tümörün patolojik özelliklerinin nüksü öngörmede etkileri ile ilgili çalışmalar vardır.

Costenaro ve arkadaşlarının 84 remisyon hastasından oluşan çalışmasının ortalama takip süresi 6 yıl idi (113). Serban ve yandaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada erken postoperatif hipokortizolemi saptanan, remisyonda olan hastaların takip süresinin, nüks gelişen hastaların takip süresinden anlamlı (sırasıyla 12.5 ve 25 ay, ($p<0.008$) olarak kısa olduğu görülmüştü (130). Peterson ve Hameed'in çalışmalarında ise nüks gelişen hastalarla remisyonda olan hastaların takip süreleri

arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (132, 112). Rees ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nüks gelişen grubun takip süresi remisyona ulaşan hastalardan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha uzundu (121). Ortalama takip süresi kısa olan çalışmalarda (< 2 yıl) nüks gelişimi %0 ile %13 arasında değişmektedir (137-139). Uzun takip süreli çalışmalarda ise, örneğin başarılı bir ameliyattan sonraki 5-10 yıl içinde, nüks oranları %15–66 arasında değişmektedir (164). Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama takip süresi 36 (ort.±ss: 47.6 ± 35.0) ay idi. Nüks gelişen grupta takip süresi (ortalama 68 ay) remisyona ulaşan grubun takip süresinden (ortalama 28 ay) anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda kümülatif nüks oranı %28.9 (11 hasta) idi. Fleseriu ve ark.'nın, CH'da rekürrens tanısı ile ilgili klinik derlemelerinde 1976-2014 yılları arasında gerçekleştirilmiş 74 çalışma verisine göre rekürrens oranlarının %0 ile %65 (ortalama %13.4) arasında değiştiğini bildirmişlerdir (159). Bu derlemede nüks oranı için gösterilen bu geniş aralığın, muhtemelen çalışmalara alınan hasta popülasyonunun ve takip süresinin değişken olmasının sonucu olduğu belirtilmiştir. Hastalarda nüks gelişmesi ortalama 1.2 yıl sonra gözlemlenmiştir. Ancak, postoperatif takip esnasında adrenal yetersizlik gelişen hastaların glukokortikoid replasmanı sonrası adrenal fonksiyonların normalleşmesinden 15.5 yıl sonra da hastalığın nüks ettiği hasta olduğu tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda remisyona ulaşan %25 hastada ileri dönemde nüks geliştiği bildirilmiştir (125-128).

Bazı çalışmalarda opere Cushing hastalarında operasyon sonrası remisyona giren hastaların daha genç yaşta olduğu gözlemlenmiştir (159-161). 1983-2014 yılları arasında CS'li 91 hastadan oluşan çalışmada ortalama takip süresi 8 yıl olan retrospektif bir analiz yapılmış; remisyonda olan hastalarda ortalama yaş 37 iken, nüks gelişenlerde ortalama yaşın 48 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yaşın, CH'ı olan hastalarda iyileşmeyi etkileyen önemli bir faktör olduğu şeklinde yorumlanmıştır (159). Fakat Boccicchio ve arkadaşlarının 1975-1990 yıllarında yaptığı çokmerkezli çalışmasında, 668 CH'nın izleminde, postoperatif uzun dönem glukokortikoid tedavisi alanların düşük nüks riskine sahip olduğu ve nüksün genç yaş CH tanılı hastalarda daha fazla ($P=0.055$) olduğu gözlemlenmiştir (130). Sonino ve arkadaşlarının 162 hastadan oluşan, ortalama 7 yıl takip süresi olan 103 hastadan

ibaret retrospektif çalışmasında, 79 (%76.7) hastada remisyona gözlemlenmiştir. Bu çalışmada genç yaşta olan hastalarda nüks daha fazla oranda gösterilmiştir (162). Çalışmamızda nüks gelişen gruptaki hastaların yaş ortalaması (ortanca değer 40 yaş, ort.±ss: 38.5 ± 10.7 yıl), remisyona giren gruptan (ortanca değer 53 yaş, ort.±ss: 49.0 ± 12.3 yıl) istatistiksel anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

İdrar kortizolü ölçümü, dolaşan serbest kortizol (biyolojik olarak aktif) ölçümünü direkt yansıtır (153, 155). Yaygın olarak kullanılan serum sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, 24 saat idrar kortizolünün avantajı, diurnal varyasyondan veya serumdaki kortizol bağlayıcı proteinin yanıltıcı etkisinden etkilenmemesidir (154, 155). Boccicchio ve ark.'nın yaptığı çalışmada, postoperatif dönemde nüks oluşan hastalarda 24 saat idrar kortizol değeri remisyonda olan hastalardan yüksek olarak sonuçlanmış (130). Literatürde bugüne kadar sunulmuş olan serilere benzer olarak bizim çalışmamızda da nüks gelişen gruptaki hastaların preoperatif 24 saatlik idrar kortizol atılımları remisyonda olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Mikroadenomlarda ameliyat başarısı %73-76 iken bu oran makroadenomlarda %43 civarına inmektedir (164). 2008' de Biller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada makroadenomlu hastalarda remisyona mikroadenomlu hastalara göre düşük saptandı (135). Literatürde buna benzer çok çalışma vardır (123-125). Roula Bou Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında nüks ve remisyonda olan hastalarda tümör boyut farkı saptanmadı (137). Estrada ve ark.'nın 58 hastadan ibaret ortalama takip süresi 69,8 ay olan çalışmasında, makroadenomlu hastalarda nüks mikroadenoma göre anlamlıydı (120). Valassi ve arkadaşlarının 1982 ve 2007 yılları arasında, TSC uygulanan CH olan 620 hastanın sonuçlarının retrospektif olarak analiz edildiği çalışmasında, makroadenomlu hastalarda nüks gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (102). Boccicchio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyonda olan ve nüks gelişen hastalarda tümör boyut farkı saptanmamıştır (130). Bizim çalışmamızda tümör boyut açısından nüks oluşan grupla remisyonda olan hastaları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$).

Yüksek Ki-67 indeksi (≥ 3), p53'ün nükleer ekspresyonu, artmış mitotik oran, WHO 2004 pitüiter adenomları sınıflamasına göre atipik hipofiz adenomları için tanımlanmış belirteçleridir. Atipik pitüiter adenomlarının tedaviye daha dirençli

olduğu ve daha yüksek nüks oranlarına sahip olduğu düşünülmektedir (201), ancak kesin kanıt eksikliği nedeniyle, bu terminoloji 2017'de DSÖ sınıflamasından çıkarılmıştır (202).

2019 yılında Flores ve arkadaşları "atipik" bir alt tipi düşündüren ACTH salgılayan hipofiz makroadenomu, 45 yaşında bir kadın hastayı yayınlamış. % 8-12'lik Ki - 67 oranına sahip bu hastada operasyon ve radyoterapiye rağmen iyileşme sağlanamamış. 12 ay sonra PET-CT'de metastatik karaciğer ve kemik metastazları saptandığı bildirilmiştir (200). Çalışmamızda nüks gelişen hastalarla remisyonunda olan hastaları Ki-67 indeksi sonuçları ve tmor histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$). Ancak bu açıdan her ne kadar istatistiksel anlam saptanmasa ($p>0,087$) da hasta sayısının az olmasının sonuca etki ettiği düşünüldü.

6. SONUÇ

CH tedavisinde ilk seçenek olan transsfenoidal cerrahi sonrası postoperatif erken dönem hipokortizolemi gelişen hastaların HPA aksı supresyondan çıkana kadar steroid replasman tedavisi alması gereklidir. Bu süreç hiperkortizolemin düzeyine göre farklılık göstermekle beraber 6-18 ay arasında olabilir. Postoperatif erken dönem serum kortizolünün $<2,5 \mu\text{g} / \text{dl}$ olması bir cerrahi başarı ve remisyon belirteci olarak savunulsa da, nüks riskini öngörmede belirleyiciliği üzerinde fikir birliği yoktur. Çalışmamızda remisyon ve nüks grupları arasında postoperatif erken dönem kortizol düzeyleri, postoperatif steroid tedavi alma süreleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızın retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesi kısıtlayıcı özellikleridir. Ancak, literatürdeki çoğu çalışmada gözlemlenen bulgular ile benzer bulgular saptanmıştır. Hastalarda erken postoperatif dönemde remisyon sağlansa da, CH seyrinde bu remisyonun sürekli olacağını öngören kesin belirteçler yoktur. Bu nedenle morbidite ve mortalitesi genel popülasyona göre artmış olan CH'da hastaların nüks açısından hayat boyu düzenli takip edilmeleri önem arz eder.

7. KAYNAKLAR

1. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology, III.Ed, Ch 11, pp.259-260, 2001.
2. Larsen WJ. Human Embryology, III. Ed, Ch.13, Development of the brain and cranial nerves, Churchill Livingstone pp.442-444, 2001
3. Bloom and Fawcett. Textbook of Histology.11th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1986;479-499 15.
4. GarthnerL. P, HiattJL. ColorTextbookof Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 250, 257 Guyton A.C. Tibbi Fizyoloji 7.baskı (cilt 2) İstanbul Merk yayıncılık; 1998;1275-1291
5. Newll-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19: 647-672, 1998
6. Morgan PJ, Webster CA, Mercer JG, Ross AW, Hazlerigg DG, MacLean A, Barrett P. The ovine pars tuberalis secretes a factor(s) that regulates gene expression in both lactotropic and nonlactotropic pituitary cells. *Endocrinology* 1996; 137: 4018-26.
7. Lamacz M, Tonon MC, Louiset E, Cazin L, Vaudry H. The intermediate lobe of the pituitary, model of neuroendocrine communication. *Archives internationales de physiologie, de biochimie et de biophysique* 1991; 99: 205-19.
8. Hall JE. Tibbi Fizyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2013.
9. Perez-Castro C, Renner U, Haedo M R, Stalla GK, Arzt E. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiological reviews* 2012, 92: 1-38.
10. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23;451-66 1
11. Imura H. Adrenocorticotrophic hormone. In: DeGroot LJ, editor. *Endocrinology*. 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995:355-67
12. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:165-249
13. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In: Gardner DG, Shoback D (eds), *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.,USA. 2007;101-156.
14. Stewart PM. The adrenal cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 491-551. 32. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocr Metab*. 1991;72(1):39-45. 64
15. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(1):281-287.

16. Aron DC, Findling JW AD, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.,USA. 2007;346- 395.
17. Clark AJL, Grossman A. Adrenal insufficiency. In: DeGroot LJ, Jameson JL. (eds), Endocrinology. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia. 2006; 2343-2351.
18. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):293-313.
19. Venkatesh B, Cohen J, Hickman I, et al. Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1746-1753.
20. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348(8):727-734.
21. Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(4):363-369.
22. Rogerson FM, Fuller PJ. Interdomain interactions in the mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;200(1-2):45-55.
23. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf).* Feb 1981;14(2):193-212.
24. Morita H, Isomura Y, Mune T, et al. Plasma cortisol and cortisone concentrations in normal subjects and patients with adrenocortical disorders. *Metabolism.* 2004;53(1):89-94.
25. Palermo M, Gomez-Sanchez C, Roitman E, Shackleton CH. Quantitation of cortisol and related 3-oxo-4-ene steroids in urine using gas chromatography/mass spectrometry with stable isotope-labeled internal standards. *Steroids.* 1996;61(10):583-589.
26. Kornel L, Miyabo S. Studies on steroid conjugates: IX. Urinary excretion of sulfate conjugated metabolites of cortisol in man. *Steroids.* 1975;25(6):697-706.
27. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest.* 2002;122(5):1784-1796.
28. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1206-1212.
29. Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care.* 2004;8(4):243-252.
30. Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem.* 1988;263(19):9067-9070.
31. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1991;88(2):385-389.
32. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1998;94(6):557-572.
33. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Jr., Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med.* 1983;309(1):21-24.

34. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):289-300.
35. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 998;10(2):230-231
36. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocr Metab.* 2006;91(10):3725-3745.
37. Venkataraman S, Munoz R, Candido C, Witchel SF. The hypothalamicpituitary-adrenal axis in critical illness. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):365-373.
38. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4(9):496-505.
39. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2007;22(6):348-362.
40. Imura H. Adrenocorticotrophic hormone. In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology.* 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia. 1995; 355-367.
41. Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams textbook of endocrinology.* 8th edition, WB Saunders, Philadelphia. 1992; 489-619.
42. Findling JW, Aron DC, Tyrcell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), *Basic and clinical endocrinology.* 5th edition, Prentice-Hall International Inc., London. 1997; 317-358.
43. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: *Williams textbook of endocrinology.* 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 177-281.
44. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: WilsonWilson JD, Foster DW (eds), *Williams textbook of endocrinology.* 8th edition, WB Saunders, Philadelphia. 1992; 135-219.
45. Munck A, Naray-Fajes-Toth A. Glucocorticoid action. In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology.* 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia. 1995; 1642-1656.
46. Grinspoon SK, Biler BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 923-931.
47. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1206-1212.
48. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal insufficiency. In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology.* 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia. 1995; 1731-1740.
49. Ragnarsson O, Johansson G. Cushing's Syndrome: a structured short and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol,* 2013, 169:139- 152.
50. Shute AM. The evolution of Cushing's syndrome as a clinical entity. *Adv Intern Medicine* 1969;15:155-75.
51. Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26: 811-921, 1939).
52. Horwitz NH: Library: historical perspective: Norman M. Dott (1897-1973). *Neurosurgery* 45: 944-948, 1999).

53. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019; 22(2): 179–186.
54. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–123.
55. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(4):479–484.
56. Arnardóttir S, Sigurjonsdóttir HA. The incidence and prevalence of Cushing's disease may be higher than previously thought: results from a retrospective study in Iceland 1955 through 2009. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(6):792–793.
57. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):632–642.
58. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):436–442.
59. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519–526
60. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268–4275.
61. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268–4275.
62. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1605–17.
63. Yaneva M, Vandeva S, Zacharieva S, Daly AF, Beckers A. Genetics of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):6–10
64. Bilodeau S, Vallette-Kasic S, Gauthier Y, Figarella-Branger D, Brue T, Berthelet F, Lacroix A, Batista D, Stratakis C, Hanson J. et al. Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease. *Genes Dev*. 2006;20:2871–2886.
65. Drouin J, Bilodeau S, Vallette S. Of old and new diseases: genetics of pituitary ACTH excess (Cushing) and deficiency. *Clin Genet*. 2007;72:175–182.
66. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34:371-384.
67. Doğan A. Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları. İçinde: Tıbbi Fizyoloji, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007:944-959
68. Mahlab-Guri K, Asher I, Gradstein S, Zung A, Radian-Sade R, Elbirt D, Stoecker Z. Inhaled fluticasone causes iatrogenic Cushing's syndrome in patients treated with Ritonavir. *J Asthma*, 2001, 48:860-863.

69. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:5593-5602.
70. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*, 2006, 367:1605-1617.
71. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(1):135-149; ix
72. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, Corsello S, Lovicu RM, De Menis E, Trimarchi F, Ambrosi B. Long term results of treatment in patients with ACTHsecreting pituitary macroadenoma. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149: 194-200.
73. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8:287-305.
74. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Albergaria Pereira MA, Campos Carneiro P, Wakamatsu A, Kirschner MA. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev*, 1994, 15:752-787.
75. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing's syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med*, 1992, 117:209-214.
76. Nieman LK. Epidemiology and Clinical Manifestations of Cushing's Syndrome. June 2014 Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinicalmanifestations-of-cushings-syndrome>.
77. Fauci AK, D. Longo, D. Braunwald, E. Hauser, S. Hyperfunction of The Adrenal Cortex. *Harrison's Principles of Internal Medicine*- 17 ed 2008. 2254-8 p.
78. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2277-84.
79. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:50-4.
80. Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;57(3):619-26.
81. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2807- 2831
82. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:251-257
83. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, Barnes SC, Powrie JK, Thomas SM, Carroll PV. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:632- 635

84. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16:401-408
85. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:245-254
86. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem* 2007; 44:281-284
87. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:642-649
88. Poll EM, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A, Yagmur E. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clin Chim Acta* 2007; 382:15-19
89. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3077-3083
90. Ma RC, Chan WB, So WY, Tong PC, Chan JC, Chow CC. Carbamazepine and false positive dexamethasone suppression tests for Cushing's syndrome. *BMJ* 2005; 330:299-300
91. Oguz Y, Oktenli C, Ozata M, Ozgurtas T, Sanisoglu Y, Yenicesu M, Vural A, Bulucu F, Kocar IH. The midnight-to-morning urinary cortisol increment method is not reliable for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in patients with end-stage kidney disease. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:609-615
92. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:42-47
93. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, Akker SA, Chew SL, Drake WM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:639-648
94. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes ML, Loiseau H, SanGalli F, Cherifi-Gatta B, Corcuff JB, Tabarin A. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:260-266
95. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, Bertagna X, Bertherat J. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:729-737
96. 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* 2008; 93:1526-1540
97. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J, Nieman LK. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1565-1569

98. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Sturm N, Bosson JL, Bachelot I, Chabre O. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:196-203
99. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, Investigators SS. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2039-2049
100. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:709-716
101. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:223-230
102. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, Pecori Giraldi F, Losa M, Mortini P, Hayden D, Cavagnini F, Klibanski A. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:601-610
103. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Muller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg* 2008; 108:9-18
104. Keskin FE, Ozkaya HM, Bolayirli M, Erden S, Kadioglu P, Tanriover N, Gazioglu N. The Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurg* 2017;
105. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, Abbas H, Legmann P, Bertagna X, Bertherat J. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:473-481
106. Benecke R, Keller E, Vetter B, de Zeeuw RA. Plasma level monitoring of mitotane (o,p'-DDD) and its metabolite (o,p'-DDE) during long-term treatment of Cushing's disease with low doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:259-261
107. Fleseriu M, Molitch ME, Gross C, Schteingart DE, Vaughan TB, 3rd, Biller BM. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone. *Endocr Pract* 2013; 19:313-326
108. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 40:479-484.
109. Flitsch J, Spitzner S, Ludecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108:480-485.
110. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toomath RJ. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol*, 2011, 75:436-442.

111. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165:383–3
112. Hameed, N., Yedinak, C. G., Brzana, J., Gultekin, S. H., Coppa, N. D., Dogan, A., Fleseriu, M. (2012). Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary*, 16(4), 452–458
113. Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GA, Ferreira NP, Czepielewski MA. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Mar;80(3):411-8. doi: 10.1111/cen.12300.
114. Pendharkar A, Et Al. *Neurosurg Focus* 2015/10,30,34,44,48,59
115. Natasha Ironside, *European J Endocrinol* 2018 178(3), 255-263).
116. Krystallenia I Alexandraki, Et Al. *Eur J Endocrinol* 2013, 168:639-648) .
117. Rollin, G.A.F., Ferreira, N.P., Junges, M. et al. (2004) Dynamics of Serum Cortisol Levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 1131–1139
118. Acebes, J.J., Martino, J., Masuet, C. et al. (2007) Early postoperative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochirurgica*, 149, 471–477.
119. Esposito, F., Dusick, J.R., Cohan, P. et al. (2006) Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 7–13
120. Estrada J 1 , Garcia-Uriá J , Lamas C1 , Alfaro J , Lucas T , Diez S , Salto L , Barcelo B cushing hastalığı için transsfenoidal cerrahi sonrası iyileşme kriteri olarak adrenokortikal fonksiyonun tamamen normalleşmesi. *J Clin Endokrinol Metab*. 2001 Aralık; 86 (12): 5695-9
121. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J & Scanlon MF. Longterm follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clinical Endocrinology* 2002 56 541–551. (doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x
122. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Sep 19];98(6):2285–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553862>
123. Blevins LS, Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Adrenokortikotropin Salgılayan Hipofiz Makroadenomlarına Bağlı Olarak Cushing Hastalığı Tedavisinin Sonuçları. *J Clin Endokrinol Metab*. 1998; 83 : 63-67.
124. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER., Jr Adrenokortikotropik Hormon Salgılayan Makroadenomların Cerrahi Tedavisi: Cushing Hastalığı Veya Nelson Sendromu Olan Hastalarda Sonuç Ve Zorluklar. *J Neurosurg*. 2005; 103 : 825–830'da Açıklanmaktadır. Doi: 10.3171 / Jns.2005.103.5.0825.]

125. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT. Cushing Hastalığı İçin Transsfenoidal Cerrahi Sonrası Uzun Süreli Mortalite. *Ann Intern Med.* 1999; 130 : 821-824. Doi: 10.7326 / 0003-4819-130-10-199905180-00015.
126. Biller, B.M., Grossman, A.B., Stewart, P.M. et al. (2008) Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 2454–2462.
127. Bou Khalil, R., Baudry, C., Guignat, L. et al. (2011) Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *European Journal of Endocrinology*, 165, 729–737.
128. Patil, C.G., Prevedello, D.M., Lad, S.P. et al. (2008) Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 358–362.)
129. Tritos, N.A., Biller, B.M. & Swearingen, B. (2011) Management of Cushing disease. *Nature Reviews. Endocrinology*, 7, 279–289.
130. Bochicchio, D., Losa, M. & Buchfelder, M. and the European Cushing's Disease Survey Study Group (1995) Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80, 3114– 3120.
131. Serban AL, Sala E, Carosi G, Del Sindaco G, Giavoli C, Locatelli M, Arosio M, Mantovani G , Ferrante E. Recovery of Adrenal Function after Pituitary Surgery in Patients with Cushing Disease: Persistent Remission or Recurrence? *Neuroendocrinology.* 2019;108(3):211-218. doi: 10.1159/000496846. Epub 2019 Jan
132. Petersenn, S., Beckers, A., Ferone, D., van der Lely, A., Bollerslev, J., Boscaro, M., ... Tsagarakis, S. (2015). Therapy Of Endocrine Disease: Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *European Journal of Endocrinology*, 172(6), R227–R239
133. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007; 106:980-987
134. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2807- 2831
135. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 2454–2456. (doi:10.1210/jc.2007-2734)
136. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L & Laws ER. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 358–362. (doi:10.1210/jc.2007-2013)
137. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, Bertagna X, Bertherat J. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol.* 2011 Nov;165(5):729-37.
138. Bigos ST, Somma M, Rasio E, Eastman RC, Lanthier A, Johnston HH & Hardy J. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980 50 348–354. (doi:10.1210/ jcem-50-2-348)

139. Salassa RM, Laws ER Jr, Carpenter PC & Northcutt RC. Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1978 53 24–28.
140. Arnott RD, Pestell RG, McKelvie PA, Henderson JK, McNeill PM & Alford FP. A critical evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in the treatment of Cushing's disease: prediction of outcome. *Acta Endocrinologica* 1990 123 423–430
141. Ayala A, Manzano AJ. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol*. 2014 Sep;119(2):235-42. doi: 10.1007/s11060-014-1508-0. Epub 2014 Jul 1.
142. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L & Laws ER Jr. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 358–362. (doi:10.1210/jc.2007-2013)
143. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J & Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clinical Endocrinology* 2002 56 541–551. (doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x)
144. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JW, Roelfsema F & Romijn JA. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabo*
145. Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT & Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *Journal of Neurosurgery* 2003 98 967–973. (doi:10.3171/jns.2003.98.5.0967)
146. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Doppman JL & Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery* 1994 80 37–45. (doi:10.3171/jns.1994.80.1.0037)
147. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M & Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 440–448. (doi:10.1210/jc.84.2.440)
148. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 6348–6357. (doi:10.1210/jc.2003-032180)
149. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, Cunha Neto MB, Musolino NR, de Mendonca BB & Salgado LR. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 2008 69 117–122. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03168.x)
150. Sughrue ME, Shah JK, Devin JK, Kunwar S, Blevins LS., Jr Utility of the immediate postoperative cortisol concentrations in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery*. 2010;67:688–695. doi: 10.1227/01.NEU.0000374722.50042.FF.
151. Turpeinen, U. and E. Hamalainen, Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013. 27(6): p. 795-801.

152. Bansal, V., et al., Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*, 2015. 38(2): p. E4.
153. Goddard, G.M., A. Ravikumar, and A.C. Levine, Adrenal mild hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015. 44(2): p. 371-9.
154. Vilar, L., et al., Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007. 51(8): p. 1207-16.
155. Turpeinen, U. and E. Hamalainen, Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013. 27(6): p. 795-801.
156. Bansal, V., et al., Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*, 2015. 38(2): p. E4
157. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012;15:71–83. doi: 10.1007/s11102-011-0347-7.
158. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1194–1201
159. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in cushing disease. *Endocr Pract* . 2016 Dec; 22(12):1436–48.
160. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19:647–672
161. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar; 168(4):639–48.
162. N. Sonino, M. Zielesny, G.A. Fava, F. Fallo, M. Boscaro, Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 81(7), 2647–2652 (1996). doi:10.1210/jcem.81.7.8675592
163. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, Victor M. Montori. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1526–1540
164. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2019 Temd: 15-25
165. Ramm-Petterson *BMC Endocr D* 2015/3-8; 9/10; 13
166. Tindall GT, Herring CJ, Clark RV, Adams DA, Watts NB. Cushing's disease: results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. *J Neurosurg*. 1990;72:363–369. doi: 10.3171/jns.1990.72.3.0363
167. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK (2011) The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of longterm remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):2057–2064

168. Mayberg M, Reintjes S, Patel A, Moloney K, Mercado J, Carlson A, Scanlan J, Broyles F. Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission. *J Neurosurg.* 2018 Nov 1;129(5):1268-1277
169. Simmons, N.E., Alden, T.D., Thorner, M.O. et al. (2001) Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Journal of Neurosurgery*, 95, 1–8.
170. Witek p , Zieliński G , Szamotulska K , Zgliczyński W . Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the role of early post-operative serum cortisol measurements as a predictor of success--a prospective study. *Endokrynol Pol.* 2013;64(1):30-9.
171. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1022–1030.
172. Lüdecke D, Kautzky R, Saeger W, Schrader D. Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas? An analysis of endocrine function, operative and microscopical findings in 101 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1976;35:27–42.
173. 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.* 1978;298(14):753–758.
174. Guthrie FW, Jr, Ciric I, Hayashida S, Kerr WD, Jr, Murphy ED. Pituitary Cushing's syndrome and Nelson's syndrome: diagnostic criteria, surgical therapy, and results. *Surg Neurol.* 1981;16(5):316–323.
175. Burch WM. Cushing's disease. A review. *Arch Intern Med.* 1985;145(6):1106–1111.
176. Fahlbusch R, Buchfelder M, Müller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J R Soc Med.* 1986;79(5):262–269.
177. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G. Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1987;66(2):204–212.
178. Pieters GF, Hermus AR, Meijer E, Smals AG, Kloppenborg PW. Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(6):1122–1126.
179. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(1):73–78.
180. Semple PL, Laws ER., Jr Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1999;91(2):175–179.
181. Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143(5):477–481; discussion 481–472.
182. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):25–31.
183. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med.* 1988;109(6):487–493.

184. Ammini AC, Bhattacharya S, Sahoo JP, et al. Cushing's disease: results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):222–229.
185. Ciric I, Zhao JC, Du H, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):70–80; discussion 80–81.
186. Berker M, Işıkay I, Berker D, Bayraktar M, Gürlek A. Early promising results for the endoscopic surgical treatment of Cushing's disease. *Neurosurg Rev*. 2014;37:105–114.
187. Locatelli M, Bertani G, Carrabba G, et al. The trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas in elderly patients and surgical risk. *Pituitary*. 2013;16(2):146–151.
188. Wajchenberg BL, Silveira AA, Goldman J, Cesar FP, Marino R, Jr, Lima SS. Evaluation of resection of pituitary microadenoma for the treatment of Cushing's disease in patients with radiologically normal sella turcica. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979;11(3):323–331.
189. Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases. *J Neurosurg*. 1983;59(2):195–200.
190. Thomas JP, Richards SH. Long term results of radical hypophysectomy for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;19(5):629–636.
191. Blevins LS, Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):63–67.
192. Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(5):442–449
193. Wagenmakers MA, Boogaarts HD, Roerink SH, et al. 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*. 2013;169(3):329–337.
194. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA., Jr Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013;72(2):240–247; discussion 247.
195. Aranda G, Enseñat J, Mora M, et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary*. 2015;18:142–149.
196. AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Peri-operative management of Cushing's disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(2):127–134.
197. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1362–1372.
198. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):440–448
199. Osella G1, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Alí A, Piovesan A, Paccotti P, Angeli A. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1532-9.

200. Flores L, Sleightholm R, Neilsen B, Baine M, Drincic A, Thorell W, Shonka N, Oupicky D, Zhang C2. Highly Aggressive and Radiation-Resistant, "Atypical" and Silent Pituitary Corticotrophic Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2019 Feb 8;12(1):139-146. doi: 10.1159/000496019. eCollection 2019 Jan-Apr.
201. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg*. 2011 Feb;114(2):336-44.
202. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathol*. 2018 Apr;35(2):51-6.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Gülnar ZEYNALOVA

Doğum tarihi: 08/08/1986

Yabancı dil: İngilizce, Rusca

Görev yeri: SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları kliniği

Mail Adresi: gulnar_arif@yahoo.com

II- EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite ve fakülte: Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2010

III- İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:

Azerbaycan, Gence Hastanesi Endokrinoloji Dispanser

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği

IV- TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ

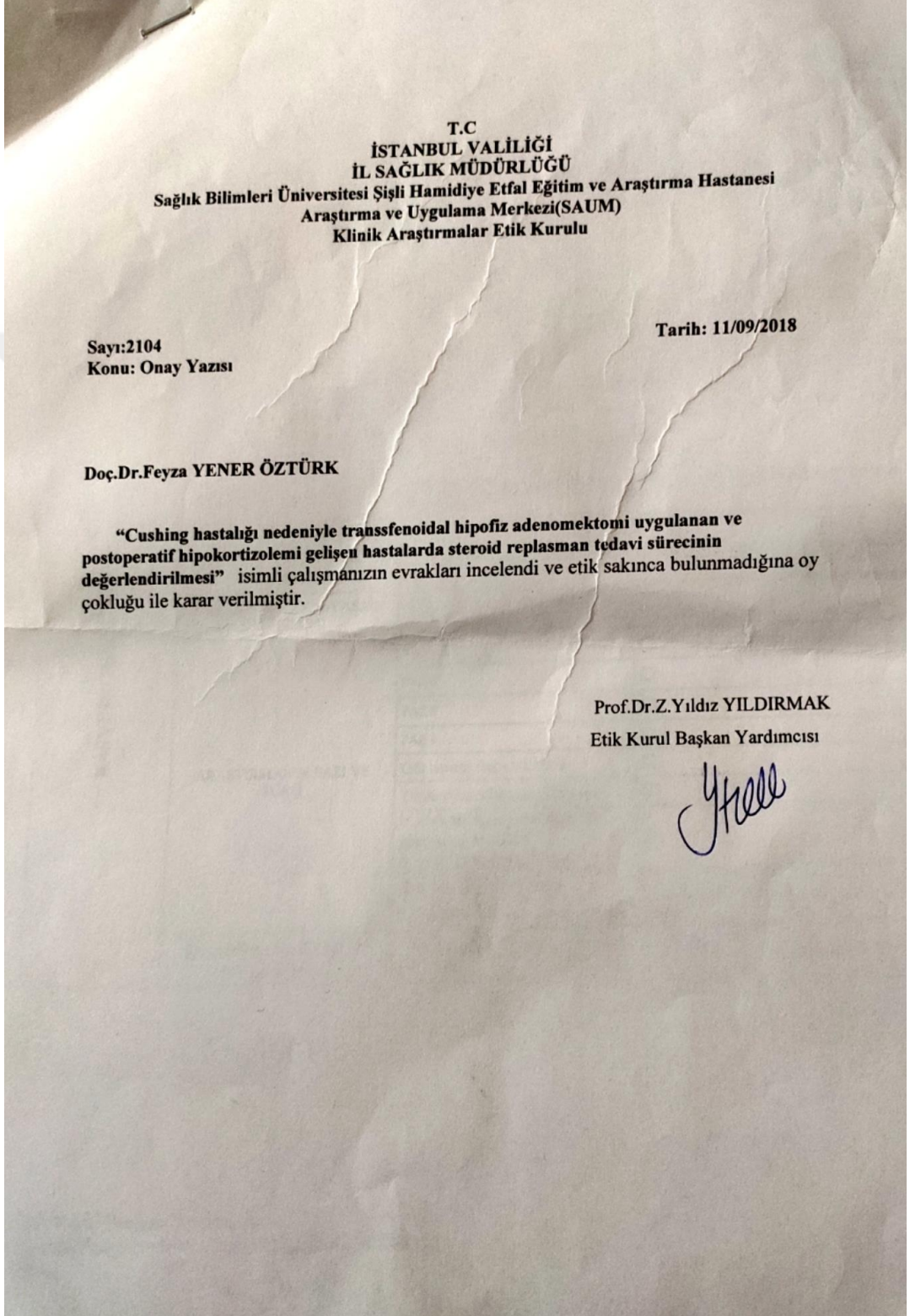
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği-2015

V- UZMANLIK TEZİ

Cushing Hastalığında Postoperatif Hipokortizoleminin, Postoperatif Steroid Replasman Tedavi Süresi İle İlişkisi

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal hipofiz adenomektomi uygulanan ve postoperatif hipokortizolemi gelişen hastalarda steroid replasman tedavi sürecinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Feyza YENER ÖZTÜRK		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL X	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Z. Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal hipofiz adenomektomi uygulanan ve postoperatif hipokortizolemi gelişen hastalarda steroid replasman tedavî sürecinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.09.2018		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1071	Tarih: 11/09/2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
			E	X	E	H	E	H		
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	Endokrinoloji	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD	E	X	<input type="checkbox"/>	H	X	E	H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	Biyokimya	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	E	X	<input type="checkbox"/>	H	X	E	H	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırım	Çocuk	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD	E	X	<input type="checkbox"/>	H	X	E	H	
Prof.Dr.H.Kübra Elçioğlu	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	E	X	<input type="checkbox"/>	H	X	E	H	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	E	X	<input type="checkbox"/>	H	X	E	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	Fizyoloji	Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD	E	<input type="checkbox"/>	X	E	<input type="checkbox"/>	H	X	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	Etik Deontoloji	SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has	E	<input type="checkbox"/>	X	E	<input type="checkbox"/>	H	X	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal hipofiz adenomektomi uygulanan ve postoperatif hipokortizolemi gelişen hastalarda steroid replasman tedavi sürecinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	Tekstil	Serbest Üye	E <input type="checkbox"/>	K X	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H	
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	Nöroloji	Bilim Üniv.Nöroloji ABD	E <input type="checkbox"/>	K X	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Ashı Aksu Çerman	Dermatoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K X	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H	<i>[Signature]</i>
Av.Ülker Kuğu	Hukuk	İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K X	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H	<i>[Signature]</i>

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.