

DERLEME

Erişkinde Hipopituitarizmin Tanı ve Tedavisi

Pınar ŞİŞMAN¹, Özen ÖZ GÜL²

¹ Medicana Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hipopituitarizm hipofizer ya da hipotalamik hastalıklar nedeniyle ön ve arka hipofiz bez fonksiyonlarında total ya da kısmi kayıp olması ile karakterizedir. Adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, hipogonadizm, büyüme hormon eksikliği ve nadiren diyabetes insipidusa neden olur. En sık nedeni hipofiz adenomları ve tedavide uygulanan cerrahi ve radyasyon tedavisinin neden olduğu komplikasyonlardır. Klinik bulgular sıklıkla hormonal eksikliğin şiddeti ile ilişkilidir. Bununla birlikte hipopituitarizm genellikle eşlik eden enfeksiyon ve travma gibi strese yol açabilecek durumlara kadar klinik olarak sessiz seyreder. Artmış morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Hastalar uzun dönem izlenmeli ve eksik ya da aşırı hormon replasman uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipopituitarizm. Hipofiz adenomu. Hipofiz.

Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism in Adults

ABSTRACT

Hypopituitarism is characterized by total or partial loss of anterior and posterior pituitary gland function due to hypophyseal or hypothalamic diseases. It causes adrenal insufficiency, hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone deficiency and rarely diabetes insipidus. The most common causes of primary hypopituitarism are pituitary adenomas and complications from surgery or radiation therapy for the treatment of pituitary adenoma. Clinical findings are frequently associated with severity of hormonal deficits. However hypopituitarism generally remains clinically silent until a stressful event such as a concurrent infection or trauma. Because of the increased morbidity and mortality, early diagnosis and prompt treatment is important. Patients should be monitored for long-term and avoided under- or overtreatment.

Key Words: Hypopituitarism. Pituitary adenoma. Pituitary.

Hipofiz bezi vücutta endokrin hormonların düzenlenmesinde hayati rol oynayan pek çok hormonun üretim ve salınımindan sorumlu endokrin bezdir. Adenohipofiz (ön hipofiz) gonadotropinler (foliküler stimulan hormon-FSH ve lüteinize edici hormon-LH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu (BH) ve prolaktin (PRL) salgılayan, nörohipofiz (arka hipofiz) hipotalamusun nörosekretuar hücrelerinden salınan antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosini depolar. Hipopituitarizm hipofiz bezinden salgılanan hormonların bir ya da birden fazlasında eksiklik ile karakterizedir. Hipofiz bezinde gelişen %75 hasar hipopituitarizm ile sonuçlanır¹.

Hipopituitarizme yol açan nedenler konjenital ve kazanılmış olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Konjenital hipopituitarizm genellikle erken başlangıçlı hemodinamik instabilite ve gelişme geriliği ile ilişkilidir ve semptomlar puberteye kadar bulgu vermeyebilir. Bu dönemde ise hipofizer hormonlarda fizyolojik olarak gerekli olan hızlı yükselme gerçekleşemez ve pubertede duraklama gözlenir². Erişkin başlangıçlı hipopituitarizmin en sık nedenini ise hipofiz adenomları oluşturur³. Erişkin hipopituitarizmine en sık yol açan nedenler tablo I'de gösterilmiştir⁴.

Hipopituitarizm primer ve sekonder olarak da sınıflandırılabilir. Primer hipopituitarizm hipofizdeki hormon sekrete eden hücrelerin kaybı, hasarı ya da disfonksiyonu sonucu gelişen tabloya verilen isimdir. Sekonder hipopituitarizm ise hipotalamus veya stalk hipofiz ile vasküler ya da nöral bağlantısındaki kesilme sonucu hipofiz hormon sekresyonunda azalmaya yol açması durumudur⁵.

Hipopituitarizm genellikle yavaş seyirli başlangıç gösterir ve çoğu zaman hipopituitarizmin nedeni, hastanın yaşı, hormon sekresyonundaki kaybın hızı ve derecesi klinik bulguların gelişimi üzerinde etkilidir.

Geliş Tarihi: 08 Ocak 2019

Kabul Tarihi: 16 Mayıs 2019

Dr. Pınar ŞİŞMAN
Medicana Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
Ođunluk Mahallesi,
Nilüfer, Bursa
Tel.: 532 155 08 11
E-posta: drpinarsisman@gmail.com

Kısmi hormon eksiklikleri yıllarca tanı almadan yavaş seyirli seyredebilirken, hormon sekresyonunda ani ve tam kayıp acil medikal tedavi gerektiren durumlara neden olabilir (Tablo II)⁴.

Tablo I. Erişkinde kazanılmış hipopituitarizm nedenleri³.

Neoplastik	Enfeksiyöz
Hipofiz adenomu	Bakterial
Kranyofarengioma	Fungal
Meningioma	Paraziter
Kist (Rathke kleft, araknoid, epidermoid, dermoid)	Tüberküloz
Germinoma	Sifiliz
Glioma	Vasküler
Astrositoma	Hipofiz tümör apopleksisi
Ganglionöroma	Sheehan's sendromu
Paraganglioma	İntrasellar karotid arter anevrizması
Teratoma	Subaraknoid hemoraji
Kordoma	Travmatik
Pituisitoma	Kafa travması
Ependimoma	İlaçlar
Hipofiz karsinomları	Opiyatlar (özellikle gonadotropin, ACTH ve GH)
Metastazlar	GK'ler (yalnız ACTH)
Sella, parasellar ve hipotalamik hastalıkların tedavisi	Megestrol asetat (yalnız ACTH)
Cerrahi	Somatostatin analogları (GH, ACTH, TSH)
Radyoterapi	CTLA-4 blokerleri (ACTH, TSH, LH/FSH)
İnfiltratif/ inflamatuvar hastalıklar	Empty sella
Otoimmün (lenfositik hipofizit, hipofiz ve POUF-1 antikorları)	İdiyopatik
Hemokromatozis	
Granümatöz (granümatozis ve polianjitis, sarkoidoz)	
Langerhans hücreli histiositozis	
Dev hücreli granüloma	
Ksantomatöz hipofizit	

Büyüme hormonu sekrete eden hücrelerin basınca dayanıksız olması nedeniyle ilk ve en sık görülen hipofiz hormon eksikliği BH eksikliğidir. Büyüme hormon eksikliğini sırasıyla gonadotropin (FSH, LH), TSH, ACTH ve prolaktin eksikliği takip eder. Prolaktin eksikliği Sheehan's sendromu dışında nadir görülmektedir³.

Hipopituitarizm artmış mortalite ile ilişkilidir. genç hastalarda, kadınlarda ve Dİ'ü olan hastalarda mortalite daha yüksektir⁶.

Tablo II. Hipopituitarizmin klinik bulguları⁹.

Semptom/ bulgular	Hipofizer trofik hormon eksikliği
Genel	
Halsizlik, yorgunluk	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Kilo alımı	TSH
Kilo kaybı	ACTH
Azalmış egzersiz kapasitesi	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Bozulmuş uyku kalitesi	TSH, LH/FSH, GH
Depresyon	TSH, GH, LH/FSH
Kognitif fonksiyonlarda azalma	ACTH, TSH, ?GH
Soğuk intoleransı	TSH
Deri	
Solukluk	ACTH, LH/FSH
Kuru cilt	ACTH, TSH
Saçlarda incelme, vücut kıllarında azalma	ACTH, TSH, LH/FSH
Kardiyovasküler/ metabolik	
Hipertansiyon	TSH, GH
Hipotansiyon, özellikle ortostatik	ACTH
Bradikardi	TSH
Yağsız vücut kitlesinde azalma, yağ kitlesinde artma	GH
Hiperlipidemi	TSH, GH
İnsülin rezistansı, bozulmuş glukoz toleransı	TSH, GH
Hipoglisemi	ACTH
Kardiyak fonksiyonlarda bozulma	ACTH, TSH, GH
Prematüre ateroskleroz	TSH, GH
Pulmoner	
Nefes darlığı, efor dispnesi	ACTH, TSH
Gastrointestinal	
Anoreksi	ACTH
Bulantı/ kusma	ACTH
Diyare	ACTH
Konstipasyon	TSH
Kas iskelet	
Kas güçsüzlüğü	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Osteoporoz, kırıklar	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Renal	
Susama artışı	ADH
Poliüri, noktüri	ADH
Reproduktif	
Oligo/amenore	ACTH, TSH, LH/FSH
Eretil disfonksiyon	LH/FSH
Libidoda azalma	LH/FSH
Sıcak basması	LH/FSH
İnfertilite	LH/FSH
Vajinal kuruluk	LH/FSH

Santral Adrenal Yetmezlik:

Santral adrenal yetmezlik (AY) ACTH eksikliği (sekonder AY) ya da kortikotrop releasing hormon (CRH) eksikliği nedeniyle (tersiyer AY) yetersiz kortizol salınması sonucu oluşur⁷. Eksojen steroid alımı dışlandıktan sonra santral AY'in prevalansı milyonda 150-280 olgudur⁸.

ACTH eksikliğinin bulguları nonspesifik olmakla birlikte en sık halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, miyalji ve konsant-

Hipopituitarizm

rasyon güçlüğü görülmektedir. Hiponatremi kortizol eksikliğinin neden olduğu renal serbest su klirensinde azalmaya bağlı olarak görülmektedir. Primer AY'in aksine santral AY'de, aldosteron sekresyonunun kısmen korunmuş olması nedeniyle hiperkalemi beklenen bir bulgu değildir³.

Santral AY tanısında gün içi rastgele kortizol ölçümü önerilmemektedir. Sabah 08.00-09.00 saatlerinde ölçülen serum kortizol düzeylerinin <3 µg/dL olması AY tanısını doğrularken, ≥15 µg/dL tanıyı dışlar. Serum kortizol düzeyi 3-15 µg/dL arası değerlerde ACTH uyarı testi yapılması önerilir ve ACTH uyarı sonrası 30 veya 60 dakikalarda pik kortizol seviyesinin 18.1 µg/dL altında olması AY tanısını doğrular. Herhangi bir nedenle steroid kullanan hastalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesi planlandığında hidrokortizonun 18-24 saat, sentetik glukokortikoidlerin ise daha uzun süre önce kesilerek değerlendirme yapılması önerilmektedir⁴.

Santral Hipotiroidizm:

Santral hipotiroidizm tiroid stimulan hormon (TSH) ya da TSH salgılatıcı hormon (TRH) sekresyonunda yetersizlik sonrası görülen hipotiroidi tablosudur ve genellikle diğer hormon eksiklikleri ile birlikte görülür⁴. Semptomlar daha hafif seyirli olmak şartıyla primer hipotiroidi bulgularıyla benzerdir. Halsizlik, soğuk intoleransı, iştah azalması, kabızlık, cilt kuruluğu en sık gözlenen semptom ve bulgudur⁹.

Santral hipotiroidide serum TSH düzeyleri düşük, normal veya ılımlı yüksek olabilir. Primer hipotiroidinin aksine TSH ve serbest T4 (sT4) düzeyleri birbirleriyle korele seyretmez. Serum T3 ya da sT3 düzeylerinin ölçümü de genellikle santral hipotiroidi tanısında yardımcı olmamaktadır. Düşük serum serbest T4 düzeyine düşük, normal TSH düzeylerinin eşlik etmesi hipofiz patolojisi varlığında santral hipotiroidi tanısını doğrular. Bilinen hipofizer patoloji ve eşlik eden hipotiroidi semptomları varlığında düşük-normal serbest T4 saptanması veya izlemde serbest T4 düzeylerinde %20 veya daha fazla azalma olması durumunda L-tiroksin tedavisi başlanması önerilmektedir⁴.

Santral Hipogonadizm:

Santral hipogonadizm erkeklerde düşük testosteron düzeylerine eşlik eden bozulmuş spermatogenez bulgularının varlığı ile karakterizedir. Düşük testosteron düzeyleri libido ve enerjide azalma ve sıcak basması şikayetlerine neden olur. Premenapozal kadınlarda ise düşük serum östrojen seviyeleri ile birlikte oligomenore ya da amenore gibi ovulasyon bozukluğu bulguları, sıcak basması, vajinal atrofi görülür. Hipopituitarizmlili kadınlarda serum androjen düzeylerinde de düşüklük bildirilmiştir¹⁰.

Erkeklerde santral hipogonadizm şüphesi varlığında tanıda serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri ölçülmelidir. Hiperprolaktineminin hipogonadotropik hipo-

gonadizme yol açması ve hiperprolaktinemi tedavisi ile hipogonadizmin düzelebilmesi nedeniyle hipogonadizmlili hastalarda prolaktin ölçümü önemlidir. Ölçümlerin bir gecelik açlığı takiben sabah saatlerinde yapılması ve sınırdaki düşük testosteron seviyeleri varlığında ölçümün tekrarlanması önerilmektedir^{4,11}.

Kadınlarda ise santral hipogonadizm tanısı; oligomenore ya da amenore varlığında, hiperprolaktinemi, hiperandrojenizm ve tiroid disfonksiyonu gibi ovulasyon bozukluğu ve menstrüel düzensizliğe neden olabilecek nedenler ve amenoreik hastalarda gebeliğin dışlanması ardından serum FSH, LH ve östradiol ölçümleri yapılarak konur^{4,12}. Postmenapozal kadınlarda ise hasta hormon replasman tedavisi almıyorsa yüksek FSH ve LH düzeylerinin görülmemesi tanı için yeterlidir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ise FSH düzeylerinde %60, LH düzeylerinde %50'ye kadar düşme olabileceği akılda tutulmalıdır^{4,13}.

Erişkin Büyüme Hormon Eksikliği:

Erişkin büyüme hormonu eksikliği egzersiz toleransında azalma, genel iyilik hali ve yaşam kalitesinde azalma, santral yağlanmada artış ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde artış görülebilir. Bazı çalışmalarda steroid ve tiroid hormon replasmanı alan ancak büyüme hormonu tedavisi almayan hipofizer yetmezlikli hastalarda sağlıklı popülasyona göre kardiyovasküler mortalitede iki kat artış bildirilmiştir^{14,15}.

Büyüme hormonu sekresyonunun heterojen pulsatil patern göstermesi nedeniyle BHE şüphesi olan hastalarda tek başına BH ölçümü değerli olmamakta ve tanıda stimülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir. BH sonuçları yorumlanırken nutrisyonel ve hormonal durum, egzersiz, kilo ve yaş gibi BH sekresyonunu etkileyebilecek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır^{4,16}. BH'nun aksine IGF-1 24-30 saat yarı ömrü ile daha kararlı bir molekül olup yaşa göre düzeltilmiş değerler ile BH biyoaktivitesini yansıtmada değerli role sahiptir. Bununla birlikte BH eksikliği olan yetişkinlerde %20 normal olabileceği akılda tutulmalıdır⁴.

Prolaktin Eksikliği:

Prolaktin eksikliği doğum sonrası süt üretiminin sağlanamaması dışında klinik bulgu vermez¹⁷. Prolaktin eksikliği sıklıkla hipotalamohipofizer hastalıklarda tanı anında ya da cerrahi veya radyoterapi sonrası görülebilmektedir. Kazanılmış prolaktin eksikliği hipofizer hasarın şiddetini gösteren bir marker olarak değerlendirilebilmekle birlikte çoğu hipopituitarizmlili olguda tam tersine stalk basısına bağlı olarak hiperprolaktinemi saptanır⁴. Prolaktin rezervlerini değerlendirmede standardize bir testin bulunmaması nedeniyle prolaktin eksikliğinin rutin laboratuvar takibi önerilmemektedir¹⁸.

Santral (nörojenik) Diyabetes İnsipidus:

Arka hipofiz bezinden salgılanan ADH (vazopresin) ve oksitosin hormonlarından sadece ADH eksikliği en sık klinik bulguya yol açar. Santral Dİ olarak adlandırılan ADH eksikliğinin başlıca bulguları poliüri, polidipsi ve noktüridir. Altta yatan hastalığın şiddetine göre başlangıcı akut ya da kronik olabilmektedir. Eşlik eden santral AY varlığında ADH salınımı artabileceğinden Dİ semptomlarında iyileşme gözlemlenebilmekte ve kortizol replasmanı sonrası bulgular aşık hale gelebilmektedir¹⁷. Santral Dİ tanısında poliürisi olan hastalarda eş zamanlı serum ve idrar osmolarite ölçümü önerilir. Poliüri 24 saatte >50mL/kg idrar miktarı olarak tanımlanır. Semptom ve bulgular varlığında hastalığın tanısı su kısıtlama testi ile konulmaktadır⁴.

Hipopitüitarizmde Hormon Replasmanı**Glukokortikoid Replasmanı:**

Kortizol sekresyonu sirkadien ritm gösterir. Uykuda en düşüktür, sabaha karşı yükselir, sabah uyanıldığında pik yapar ve gün içinde tekrar düşer¹⁸. Sağlıklı bireylerde günlük fizyolojik kortizol üretimi metrekare başına yaklaşık 5-10 mg kortizoldür ve yaklaşık olarak 15-20 mg/gün hidrokortizon replasman dozuna tekabül eder¹⁹. Günlük tedavi dozu sabahki doz en yüksek olmak kaydıyla 2 ya da 3 bölünmüş dozda uygulanır. Doz klinik bulgulara göre ayarlanmalı, yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Aldosteron üretiminin başlıca düzenleyicileri ACTH'dan ziyade anjiotensin II ve potasyum olması sebebiyle primer AY'in aksine tedavide mineralokortikoid gerekliliği bulunmaz¹⁸.

Tiroid Hormon Replasmanı:

Tiroid hormon replasman tedavisinde, uzun yarı ömrü sayesinde günde tek doz kullanım kolaylığı sağlaması nedeniyle sentetik levotiroksin sodyum tercih edilmektedir. Başlangıç dozu hipopitüitarizm süresi kısa ve genç hastalarda 100 mcg/gündür. Uzun süredir hipopitüitarizmi mevcut, yaşlı ve eşlik eden iskemik kalp hastalığı olan hastalarda 25-50 mcg/gün gibi düşük dozlarda tedaviye başlanmalıdır. Tedavi edilmiş şiddetli ACTH eksikliği olan hastalarda tiroid hormon replasman tedavisinin adrenal krize yol açabileceği bilinmelidir³. Ortalama 1.6 µg/kg/gün doz uygun olmakla birlikte doz ayarları hastanın klinik bulguları, yaşı, komorbiditeleri ve sT4 düzeyleri dikkate alınarak yapılmalıdır. L-tiroksin (L-T4) dozu serum sT4 düzeyini referans değerlerin orta-üst aralığında tutacak düzeyde olmalıdır. Tedavide triiodotironin (L-T3) replasmanı önerilmez⁴.

Testosteron Replasmanı:

Testosteron preparatları oral, intramusküler, subkutan, bukkal, transdermal ve intranasal yoldan uygulanabi-

lir²⁰. Günümüzde oral testosteron preparatları hepatotoksik yan etkileri nedeniyle kullanılmaz iken, en sık uzun etkili enjeksiyonlar ve topikal tedaviler tercih edilmektedir²¹. İntramusküler preparatların absorpsiyon profilleri farklıdır. Bu nedenle genellikle preparatın çeşidine göre değişen haftalık sürelerde uygulanırlar²². Transdermal preparatların günde tek sefer kullanım kolaylığı, uygulama rahatlığı ve daha düşük pik ve düşüşlere yol açma avantajları vardır. Bununla birlikte bazı hastalarda lokal cilt irritasyonu yapabilir. Aynı zamanda partnere bulaşma riski bulunabilmesi nedeniyle aksilla gibi partner ile temasın olmayacağı bölgelere uygulanması önerilir²³. Elli yaş üzerindeki tüm hastalar olası prostat patolojisi açısından tedavi öncesi rektal muayene edilmelidir²¹.

Takepte ilk yıl 3-6 aylık periyotlar ile, sonrasında ise yıllık tam kan sayımı, prostat spesifik antijen (PSA) ve total testosteron düzeyleri bakılmalı, digital rektal muayene yapılmalıdır²⁰. Hematokrit düzeylerinin >%55 saptanması durumunda tromboembolik olay riski nedeniyle tedavi sonlandırılmalıdır. Rektal muayenede şüpheli bulgular varlığında ya da PSA >4 ng/dL saptandığında prostat biyopsisi ile prostat kanser varlığı ekarte edilmelidir²⁴.

Premenapozal Kadınlarda Östrojen Replasmanı:

Santral hipogonadizimli premenapozal kadınlarda kontraendikasyon olmaması koşuluyla östrojen replasman tedavisi yapılmalıdır. Tedavide histerektomi öyküsü olan kadınlarda yalnız östrojen tedavisi verilirken, normal koşullarda endometrial hiperplazi ve karsinomadan kaçınmak için östrojen progesteron kombinasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir²¹. Östrojen tedavisinin 45 yaş ve üzerine kadar devamı kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi azaltır²⁵.

Oral, transdermal, topikal jel ve losyonlar, inravajinal kremler ve tabletler ve vajinal halkalar olmak üzere farklı form ve etkinlikte östrojen preparatları bulunmaktadır. Tedavi seçiminde preparatın yan etki riski, maliyeti, hastanın uygunluğu ve tercihi göz önüne alınmalıdır²⁶. Tedavi izleminde semptomlar ve ilaca bağlı yan etkiler değerlendirilir, serum östradiol ölçümü kullanılmaz⁴.

Büyüme Hormon Replasmanı:

Büyüme hormon eksikliği kanıtlanmış ve kontraendikasyonu olmayan 60 yaşından küçük hastalara başlangıç dozu olarak 0.2-0.4 mg/gün, 60 yaşından büyük hastalara 0.1-0.2 mg/gün dozunda BH tedavisi önerilmektedir. Doz titrasyonu 6 haftalık aralıklarla 0.1-0.2 mg/gün doz artırılarak yapılmalı, serum IGF-1 düzeyleri normalin üst sınırının altında tutulmalı ve IGF-1 düzeyleri istenen düzeylere ulaştığında 6 ayda bir izleme devam edilmelidir. Uzun süreli izlemede ayrıca 6 ayda bir kan şekeri ve lipid düzeyleri ölçülmeli, kilo, kan basıncı, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değer-

Hipopituitarizm

lendirilmeli, 18 ayda bir kemik mineral dansite ölçümleri yapılmalıdır²⁷.

Diabetes İnsipidus:

1-desamino-8-D-arjinin-vazopresin (DDAVP) ADH'nin sentetik analogudur. Çoğu hastada gece yatmadan önce alınan tek doz intranasal DDAVP semptomları kontrol altına almaya yeterli olur. Bununla birlikte doz fazlası, su alımı devam ettiği taktirde hiponatremiye yol açabilir²⁸. Glukokortikoid eksikliği serbest renal su klirensini azaltarak Dİ'daki poliüriyi maskeler²⁹. Bu nedenle Dİ gelişimi açısından izlem GK replasman tedavisi başladıktan sonra yapılmalıdır⁴.

Sonuç olarak; hipopituitarizm mortalitesi olabilen, heterojen etyolojiye sahip bir hastalıktır. Tanıda uyarı testinin gerekli olduğu BH ve ACTH eksikliği dışında tanı bazal hormon testlerinin ölçümü ile konulabilmektedir. Fizyolojik ve uygun dozlarda hidrokortizon, tiroid ve gonadal hormon replasman tedavileri ile mortalite üzerindeki kötü etkiler önlenebilir. Bu nedenle, özellikle büyüyen hipofiz adenom varlığı, gebelik arzusu, hipofizer apopleksi gibi durumlar başta olmak üzere hipopituitarizmli hastalar bu konuda deneyimli merkezlerde takip ve tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Gounden V, Jialal I. Hypopituitarism (panhypopituitarism). StatPearl Publishing; 2018-
2. Hannoush ZC, Weiss RE. Hypopituitarism: Emergencies. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-2018.
3. Chung TT, Koch CA, Monson JP. Hypopituitarism. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-2018.
4. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct 13; jce20162118.
5. Melmed S. The pituitary. 3rd ed. London: Academic press; 2011.
6. Pekic S, Popovic V. Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6): 269-282.
7. Swords FM. Uncertainties in endocrine substitution therapy for central hypocortisolism. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:387-396.
8. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361:1881- 1893.
9. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150: 1-8.
10. Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Clinical manifestations of hypopituitarism. <https://0210eqnr1-y-https-www-uptodate-com.proxy.uludag.deep-knowledge.net/contents/clinical-manifestations-of-hypopituitarism>.
11. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, et al. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67: 853-862.
12. Karavitaki N, Wass J. Disorders of the anterior pituitary gland. In: Warrell DD, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford Textbook of Medicine.* 5th ed. Chap 13.2. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010:1799-1818.
13. Ushiroyama T, Sakuma K, Ikeda A, Ueki M. Adequate reduction degree of pituitary gonadotropin levels in the clinical management of short-term hormone replacement therapy of women with menopausal symptoms. *J Med.* 2004;35: 281-294.
14. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6): 1587-609.
15. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2): 382-395.
16. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, et al. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary.* 2016;19: 332-341.
17. Vance ML. Hypopituitarism. *N Eng J Med.* 1994;330: 1651-1662.
18. Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Diagnostic testing for hypopituitarism. <https://0210eqnr1-y-https-www-uptodate-com.proxy.uludag.deep-knowledge.net/contents/diagnostic-testing-for-hypopituitarism>.
19. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72: 39-45.
20. Hackett G. An update on the role of testosterone replacement therapy in management of hypogonadism. *Ther Adv Urol*2016;8(2): 147-160.
21. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;Cd002978.
22. Leung KM, Alrabeah K, Carrier S. Update on testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Curr Urol Rep.* 2015;16: 57.
23. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med.* 2012;9(8): 2138-2149. 25. Corona G, Rastrelli G, Forti G, et al. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011;8(3):639-654.
24. Zacharin MR, Pua J, Kanumakala S. Bone mineral density outcomes following long-term treatment with subcutaneous testosterone pellet implants in male hypogonadism. *Clin Endocrinol.* 2003;58(6): 691-695.
25. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas.* 2006;53: 226-233.
26. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100: 3975-4011.
27. Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: 2187-2197.
28. Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, et al. Society of endocrinology clinical guidance: inpatient management of cranial diabetes insipidus. *Endocr Connect.* 2018;7:G8-G11.
29. Linas SL, Berl T, Robertson GL, et al. Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int.* 1980;18: 58-67.

