

Hipopituitarizm ve Replasman Tedavisi

HYPOPITIUTARISM AND REPLACEMENT THERAPY: MEDICAL EDUCATION

Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU,^a Dr. Adil AZEZLİ^a

^aİç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Hipofiz hormonlarının hipofizer ve hipotalamik hastalıklar nedeniyle azalması sonucu hipopituitarizm ortaya çıkar. Klinik görünüm altta yatan hastalığa, hormonal yetersizliğin derecesine, süresine ve tipine bağlıdır. Hastalarda kitlenin çevre dokuya etkilerine, hormon eksikliğine bağlı semptomlar olabileceği gibi non-spesifik semptomlar gözlemlenebilir veya semptomsuz seyredebilir. Yazıda hipopituitarizme ait klinik görünümlerin tanısı, tedavileri ayrı ayrı gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz yetersizliği; hormon replasman tedavisi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:247-260

Abstract

Hypopituitarism refers to decreased secretion of pituitary hormones, which may result from diseases of the pituitary gland or from diseases of the hypothalamus, which cause diminished secretion of hypothalamic releasing hormones, thereby reducing secretion of the corresponding pituitary hormones. Clinical manifestations of hypopituitarism depend upon the cause as well as type and degree of hormonal insufficiency. Patients may be asymptomatic or present with symptoms related to hormone deficiency or a mass lesion, or with nonspecific symptoms. Diagnosis, clinical manifestations and treatment of hypopituitarism were discussed and reviewed separately here.

Key Words: Hypopituitarism; hormone replacement therapy

Hipopituitarizm, ön ve arka hipofiz hormonlarının kısmi veya tamamen salınım bozukluğudur.¹ Panhipopituitarizm tüm hipofiz hormonlarının yetmezliğidir. Çocukluk çağında genetik hastalıklar, ailesel hipofiz yetersizlikleri, ailesel tek ve çoklu hormon eksiklikleri, doğum sırasında asfiksi, sorunlu doğum, hipofizer hipoplazi veya aplazi, kraniofaringeomalar, diğer hipofiz ile çevre tümörleri, santral sinir sistemi radyasyonu ve travma; yetişkin çağda ise hipofiz tümörleri, cerrahi radyasyon, damar tıkanıklıkları, apopleksi, metastazlar, lenfositik hipofizit, postpartum kanamalar (Sheehan sendromu), damarsal olaylar (anevrizma, kanama), travma, enfeksiyon, hemokromatoz,

granülo-matoz hastalıklar hipofiz ve hipotalamus ile ilişkili olarak hipofiz yetersizliği nedenidir (Tablo 1).²⁻⁵ Hipofiz yetersizliğinin en sık nedeni ise hipofizer tümörlerdir.⁶

Hipofize ait hormon eksikliklerinin tanınması hayati önem taşımaktadır. Özellikle adrenal krizin ortaya çıkışı engellenmelidir. Normal hipofizin bir çok fonksiyonu bulunması nedeniyle hipofiz yetersizliği de spektrum, yaygınlık ve süre açısından geniş bir klinik görünüm sergiler. Çocukluk ve yetişkin dönemde başlayanlar genellikle kalıcıdır ve bir veya daha fazla hormon replasmanı gerektirmektedir. Hipopituitarizm replasman tedavisi bir veya daha fazla hormonun yerine koyma tedavisini içermektedir. Genel tedavi anlayışına rağmen yaşam kalitesinde azalma, birçok damarsal olay ve mortalite artışı olmaktadır.

Derlememizde hipopituitarizm tanısı, tedavisi, spesifik testlerin kullanımı ve yeterli hormon replasman tedavisi güncel bilgiler ışığında sunulmuştur.

Geliş Tarihi/Received: 15.03.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hst. BD,
34390, Çapa-Fatih, İSTANBUL
baytaner@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

247

Tablo 1. Hipopituitarizm nedenleri.²⁻⁵

Genetik nedenler	Tek hormon eksikliği	KAL, DAX-1, BH-1, GnRH, BHRH ve TRH reseptör mutasyonları, Prader-Willi ve Bardet-Biedl sendromları
Neoplaziler	Çoklu hormon eksikliği Hipofiz adenoma Hipofiz çevresi tümörleri	PIT-1, PROP-1, HESX-1 mutasyonları Fonksiyonlu, fonksiyonsuz Fonksiyonlu, fonksiyonsuz. Kraniofaringeoma, Rathke kisti, dermoid kist, ependimoma, meningioma, glioma, germ hücreli tümör, metastazlar (özellikle meme, böbrek, bronş kaynaklı), metastatik depozitler, Langerhans hücreli histiyositoz, hipotalamik hamartom, gangliositoma
Vasküler	İskemi, tıkanma	Sheehan sendromu, apopleksi, anevrizmalar (gebelik ilişkili, diabetes mellitus, hipotansiyon, arterit, orak hücre hastalığı)
İnflamasyon/ İnfiltrasyon		Primer (lenfositik, granülomatoz, ksantomatoz) Sekonder; Sarkoidoz, Wegener granülomatozis, dev hücreli granüloma, enfeksiyonlar, Histiyositoz-X, hemokromatoz
Enfeksiyon		Tüberküloz, sifiliz, mikozlar, histoplazmoz, aspergilloz, toksoplazmoz, viral (CMV), <i>Pneumocystis carini</i>
Radyasyon Fonksiyonel		Hipofiz, nazofarenks, kafa radyasyonu Kalori kısıtlaması, malnütrisyon, aşırı egzersiz, kritik hastalıklar (akut, kronik böbrek veya karaciğer yetersizlikleri), hormonal (hiperprolaktinemi, hipotiroidizm, Cushing hastalığı tedavisi sonrası)
İlaçlar		Anabolik steroidler, aşırı glukokortikoid, GnRH agonistleri, östrojen, dopamin, somatostatin analogları, yüksek doz tiroid hormonu
Diğer nedenler		Boş sella (Empty sella) Travma (cerrahi, radyasyon, kafa travması)

KAL: Kalmann sendromu geni, DAX-1: 'dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita' geni, BH-1: Büyüme hormonu-1 geni, GnRH: Gonadotrop salgılatıcı (releasing) hormon, BHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon, PIT-1: Pituitar gen-1, PROP-1: 'prophet of PIT-1' PIT-1 aktive edici faktör geni, HESX-1: Primitive hipofizde ortaya çıkan transkripsiyon faktör geni, CMV: Sitomegalo-cytomegalo virüs.

Hipopituitarizm Kliniği

Klinik önemi hormon eksikliklerinin şiddeti ve boyutuna, hastalığın başlama yaşı ve süresine bağlıdır (Tablo 2).²⁻⁵ Çocukluk döneminde, spesifik hormon eksikliği sonucu somatik gelişim etkilenmektedir. Semptomların çoğu hedef organ yetersizliği ile benzerlik göstermektedir.

Sekonder hormon eksikliğinde bazı hormon sekresyonları korunmuş olacağından kliniği primer organ yetersizliğine göre daha hafif seyredebilmektedir. Örneğin ACTH eksikliği tablosu mineralokortikoid aktivite korunmuş olduğundan primer adrenal yetersizliğine göre kliniği hafiftir. Ancak araya giren ağır bir hastalık ya da cerrahi sırasında hayatı tehdit eden adrenal kriz ortaya çıkabilir.

Lezyona bağlı kitle etkisinin yanı sıra tümör tiplerine göre PRL, BH, ACTH veya TSH aşırı salınımı kliniği oluşturabilmektedir. Hipopituitarizm klasik olarak BH, FSH, LH, TSH ve ACTH

eksikliği ile ortaya çıkar.²⁻⁵ Sheehan sendromu hariç, laktasyon yokluğu ile ilişkili PRL eksikliği daha az görülür. Antidiüretik hormon (ADH) eksikliği adenomlarda görülmezken, hipotalamik tümörler, sarkoidoz, lenfositik hipofizit, Langerhans hücreli histiyositoz, germ hücreli tümörler, metastazlar ve granülomatoz hastalıklarda ortaya çıkar.⁷

Hipopituitarizmli hastalarda hiperprolaktinemi çoğunlukla saptanabilmektedir.⁸ Hipofizer kitle ile dopaminerjik PRL inhibisyonunun ortadan kalkması veya makroprolaktinemi nedeniyle olmaktadır. Ayrıca galaktore, hipogonadizm görülebilmektedir.

Hipopituitarizm Tanı ve Tedavisi

Bazal hormon ölçümleri hipofiz yetersizliğini değerlendirmede temel yaklaşımdır. Kan örnekleri sabah erken saatlerde alınmalıdır. Özellikle diurnal kortizol sekresyonunun en yüksek olduğu zaman

Tablo 2. Hipopituitarizmde klinik bulgular.

Hormon eksikliği	Semptom ve bulgular	
ACTH	Akut Kronik	Yorgunluk, bitkinlik, zayıflık, baş dönmesi, bulantı, kusma, dolaşım yetersizliği. Yorgunluk, solukluk, anoreksi, bulantı, kilo kaybı, kas ağrısı, hipoglisemi
FSH/LH	Çocuklar Erkekler Kadınlar	Gecikmiş puberte Fertilite bozukluğu, impotans, libido azalması, azalmış kas gücü ve kitlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, eritropoezde ve saç gelişiminde azalma, ince kırışıklıklar, testis hipotrofisi Amenore, oligomenore, infertilite, libido kaybı, disparonia, ince kırışıklıklar, meme atrofisi, osteoporoz, erken ateroskleroz
TSH	Çocuklar Yetişkinler	Büyüme geriliği Bitkinlik, soğuğa dayanıksızlık, kabızlık, kilo artışı, kuru cilt, kasların refleksel gevşemesinde yavaşlama
BH	Çocuklar Yetişkinler	Büyüme geriliği, kısa yapı, yağ dokusu artışı Egzersiz kapasitesinde azalma, psikolojik iyilik halinde bozulma, kardiyovasküler hastalıkta risk artışı, santral obezite, kas kitlesinde azalma, azalmış yaşam kalitesi
PRL		Laktasyon yetersizliği
ADH		Poliüri, polidipsi (özellikle geceleri)

ACTH: Adrenokortikotrop hormon-kortikotropin, FSH: Follikül stimüle edici hormon, LH: Luteinizan hormon, TSH: Tiroid stimül edici hormon-tirotropin, BH: Büyüme hormonu, PRL: Prolaktin, ADH: Antidiüretik hormon.

sabah erken saatlerdir.¹⁰ Hedef organ ve hipofizer hormon seviyeleri saptanmalıdır. Sellar kitlelerde biyolojik etkisi olmayan hormon salındığı için normal düzeylerine rağmen hedef organ hormonları düşük seviyelerde bulunacaktır.

Kısmi yetersizliklerin tanısında dinamik testler gerekmektedir. Her dinamik testin kendine ait sı-nırlamaları ve tecrübelerine göre kullanımları vardır.

Hipofiz hastalığı gösterilenler, kafa travmaları, hipofizer ve kranial radyoterapi alanlar hipofiz fonksiyonları açısından test edilmelidir.^{2-5,10-12} Hipopituitarizm tanısındaki yapılan testler Tablo 3'te gösterilmektedir.

Hipofiz görüntüleme yöntemleri makro ve mikro hipofiz tümörleri ile hipotalamus ve yakın çevrede yer kaplayan oluşumları ortaya çıkarabilmektedir. Düz-yan röntgenogramlarla sellada genişleme, kemik erozyonu ve kalsifikasyon gibi büyük değişiklikler saptanabilir. Ayrıntılı incelemeler doğrudan veya kontrastlı hipofiz MRI ve BT ile yapılır. Kapalı yer korkusu ve metal implantlar MRI incelemesi için engel oluşturacağı zaman BT incelemesi tercih edilir. Kemik yapısının erozyonu veya kranial kalsifikasyonlar gibi durumları BT ile

daha iyi değerlendirilir.¹³ Kraniofaringeoma ve hiperos-tozda kalsifikasyonu BT gösterir. Bazı cerrahlar ameliyat öncesi iskelet anatomisi için BT incelemesini tercih ederler. Kortikal kemikte sinyal kaybı ve patolojik kalsifikasyonların tanınmasında MRI yetersiz kalmaktadır. Hipofizer apoplekside akut (ilk 7 gün), subakut (7-14. gün) ve kronik (14 gün sonra) dönemlerde farklı MRI bulguları saptanır. Diabetes insipidusda arka loba ait normal MRI özel görünümünde kayıp vardır. En iyi görüntülere rağmen saptanamayan hipofiz mikroadenomları Cushing hastalığı ve hiperprolaktinemide görülebilir.

Hipofiz yetersizliği saptandığında genellikle yetersizlik kalıcıdır. Adenomların çıkarılması ile hipofizin fonksiyonları geri dönebilir. Klinik tecrübelerine rağmen hormon replasman tedavisi normal fizyolojiye tamamen benzememektedir. Büyüme hormonu replasmanı ve infertilite tedavisi hariç replasman tedavisi hedef hormonları vermektir. Amaç spesifik hormon eksikliklerine bağlı belirti ve klinik bulguları emniyetli bir şekilde ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Yerine koyma tedavisinde amaç dolaşımdaki hormon seviyelerini, diurnal değişimleri normal sınırlarda tutmak, hor-

Tablo 3. Hipopituitarizme tanısal yaklaşım.

	Hormon ve testleri	Referans aralığı *	Hormon yetersizliği tanısı *
Kortikotrop (ACTH) fonksiyon	Kortizol	165-680 nmol/L (5-24 µg/dL)	Kortizol: <100 nmol/L (<3 µg/dL): Kortizol eksikliği 100-500 nmol/L (3-19 µg/dL): Dinamik test >500 nmol/L (19 µg/dL): Hipotalamopituitar-adrenal aks normal Sabah erken saatlerde ölçüm yapılmalıdır (09.00' dan önce)
	ACTH	1.1-11.0 pmol/L (5-48 pg/mL)	ACTH normal (<11 pmol/L)/ölçülemiyor: Sekonder adrenal yetersizlik ACTH yüksek (çoğunlukla >45 pmol/L): Primer adrenal yetersizlik Serum buzlu bir kabda olmalıdır
	Standart kısa sinaktan testi (250 µgr)		En yüksek kortizol <500 nmol/L (<19 µg/dL) (veya < 600 nmol/L, <21 µg/dL). 7 µg/dL kadar artış adrenallerin çalışabilme kapasitesinin olduğunu gösterir.
	İnsülin tolerans testi		En yüksek kortizol <500 nmol/L (<19 µg/dL) (<550 nmol/L, <20 µg/dL), <10 µg/dL artış Beyin damar hastalığı, nöbet ve kalp-damar hastalığı olanlarda yapılmaz
	Metirapon testi (gece 30 mg/kg ya da çoklu doz)		Gece testinde 11-DOC<200 nmol/L Çoklu doz testinde 11-DOC<250 nmol/L
Tirotrop (TSH) fonksiyon	FT4	12-24 pmol/L	<12 pmol/L
	TSH	0.4-4.3 mU/L	Normal veya düşük. Çoğunlukla yüksek (biyolojik etkisiz hormon)
	TRH testi (200-500 µg iv)		TSH 0., 30., 60. dk. yetersiz
Gonadotrop (FSH, LH) fonksiyon	LH	2-8 U/L	Düşük
	FSH	1-8 U/L	Düşük
	Östradiol	>100 pmol/L	<100 pmol/L
	Testosteron	10-30 nmol/L	<10 nmol/L
	GnRH (100 µg iv)		Normal cevap LH ≥2-3 kat, FSH ≥1.5-2 kat
	Klomifen (50-100 mg/5gün)		Kadında, 10-14 gün LH ≥2 kat, FSH ≥1.5-2 kat; Erkeklerde LH>%50-250, FSH >%30-200
Somatotrop (BH) fonksiyon	IGF-1	15-43 nmol/L (yaş grubu)	Normal veya düşük
	İnsülin tolerans testi		BH <3 µg/dL
	BHRH-Arginin testi		BH <9 µg/dL
	BHRH-BHRP-6 tetisi		BH <15 µg/dL Referans aralığı yaş, beslenme, kronik hastalık, karaciğer hastalığı durumlarından etkilenir
Laktotrop (PRL) fonksiyon	Prolaktin	<0.36 U/L	Sıklıkla hafif yüksektir (hipofiz sap basısı) Prolaktinomayı dışlamak için sellar kiteli her hastada ölçülmelidir, "hook etkisi" dışlamak için serum sulandırılarak ölçüm yapılmalıdır.
Arka hipofiz (ADH) fonksiyonu	Vazopressin	2-5 pg/mL (1.8-4.6 pmol/L)	<0.3 pg/mL Poliüri >2.5 l/gün veya >30 mL/kg, idrar osmolalitesi <300 mOsm/kg Ardışık 3 idrarda 30 mOsm/kg artış olmaması, >%3 kg ağırlık kaybı, idrar osmolalitesi < plazma osmolalitesi, AVP ile düzelme sağlanır. Plazma osmolalitesi >295 mOsm/kg, Na >145 mEq/L aşımında Vazopressin düzeyi düşük bulunur.
	Susuzluk testi		
	0.1 mL/kg 1-2 saat %3 NaCl infüzyonu		

*Referans aralıkları laboratuvara ve ölçümlere bağlı değişiklikler gösterebilir. BHRP: Büyüme hormon ilişkili-related peptid, AVP: Arginin vazopressin.

mon eksikliğine bağlı semptomları kısa ve uzun dönemde kontrol altına almaktır. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ile güncel ilaçlar bu hedefleri tamamen karşılayamamaktadır.¹⁴

Kortikotropin (ACTH) Eksikliği

Bazal ve dinamik testler ACTH eksikliği tanısında değerlidir. Bazal ve total ACTH yetersizliğinin

de sabah serum kortizolü <100 nmol/L (<5 µg/dL) olarak saptanır. Eğer 500 nmol/L (>20 µg/dL) ise ACTH eksikliği olası değildir.^{4,15,16} Dinamik olarak ACTH rezervinin test edilmesi, bazal serum kortizolü 100 ile 500 nmol/L (5-20 µg/dL) arasında gereklidir. Bu amaçla insülin tolerans testi (ITT) veya glukagon testi hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı en uygun değerlendiren dinamik testlerdir.^{18,19}

ITT; intravenöz insülin ile kontrollü hipoglisemi yaparak fizyolojik bir stres oluşturma esasına dayanır. Hipoglisemi sağlam hipotalamo-hipofizer aks için kuvvetli bir uyarıdır. Hipofizden BH ve ACTH salınımını uyarır, serum kortizol seviyeleri artar. Emniyeti açısından kesin yapılmaması gereken durumlar; iskemik kalp hastalığı, epilepsi ve açıklanamayan bilinç kaybı, tedavisiz hipotirodizm veya hipoaldosteronizm, glikojen depo hastalıkları ve 2 yaş altı çocuklardır.¹⁷ Glukoz düşüşü <2.2 nmol/L (39 mg/dL) olmalıdır. Normal ACTH rezervi için en az serum kortizolü 550 nmol/L (20 µg/dL) düzeyine çıkmalıdır.^{20,21} Yetişkinlerin %50'sinde ve çocukların %10'unda serebral ödem riski ve aritmi nedeniyle kullanımı kısıtlamaktadır.²² Test tecrübeli ve donanımlı üniteye uygulanmalı, hipoglisemi intravenöz glukoz ile düzeltilmelidir.

Glukagon uyarı testi; ITT kontrendike olduğunda ACTH/kortizol ve BH rezervini değerlendirmede kullanılabilir.¹⁷ Test 48 saatlik açlıkta, glikojen depo hastalığı olanlarda, ağır kortizol eksikliği olanlarda yapılmaz. Gece açlık ve propranolol 40 mg'dan 2 saat sonra cilt altı glukagon 1 mg uygulanır. Glukagon plazma glukozunu geçici yükseltir. Takiben plazma glukozu düşerken ACTH ve BH salınır. Ölçümler başlangıçta, 60.-120. ve 180. dk.larda yapılır. Serum kortizolü değerlendirmesi ITT ile aynıdır. Glukagon testi ACTH/kortizol rezervi için daha az güvenilirdir. Daha düşük güçte bir stres nedeniyle yanlış-negatif sonuçların ortaya çıkması bilinen bir problemdir.

Kısa Sinakten/Cortrosyn testi (Sinakten Stimülasyon Testi, SST); primer adrenal yetersizliğini ortaya koymak için kullanılır. Sentetik ACTH 250 µg im/iv (farmakolojik doz) sonrası 30 ve 60. dkü serum kortizolü ölçülür. Kortizol 30. dk. cevabı ACTH rezervinin karşılığı olarak değerlendirilmektedir ve basit olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Zirve ITT kortizolü ile SST'de 30. dk. kortizol değerlerinin iyi korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.¹⁵ Düşük sinakten nedeniyle yanlış negatif sonuçlar saptanabilir. Normal SST'nin, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın majör hastalık ve strese yanıt kapasitesini gösterdiğine dair çalışmalar yoktur. Primer ve sekonderi tamamen ayırt

etmez, doğrudan hipofiz ACTH rezervini göstermez. Bu nedenle rezerv açısından hipofiz fonksiyonlarını değerlendirmede sınırlı bir kullanımı vardır.²³ Ekseni değerlendirmede düşük doz (yetişkinlerde 1.0 µg, çocuklarda 0.5 µg) ACTH uyarı testinin kullanımını daha fizyolojik olduğu için öneren çalışmalar bulunmaktadır.^{23,24}

Bazı çalışmalar tükrük kortizolü seviyelerinin adrenal fonksiyonları araştırmada yararlı olacağı yönünde sonuçlar bildirmiştir. Ayrıca 1 mcg, 100, 25 mcg ve 250 mcg ACTH ile 30. dk. tükrük kortizolünün sublinik adrenal yetersizliğini ortaya çıkardığı yönünde araştırmalar mevcuttur.²⁵⁻²⁸ Metirapon testinde tek doz ve çoklu doz için farklı eşik değerler vardır (Tablo 3).²⁹ ITT'ye göre daha kullanışlı ve ayaktan hastalarda kullanılabilir.³⁰

Primer ve sekonder adrenal yetersizliğinde kortizol replasmanında hidrokortizon kullanımı tercih edilir. Uygun dozda, uygun zamanda kullanılmalıdır ve replasmanın izlenmesi önemlidir. Normal bireylerde gece yarısı uykuda saptanamayacak düzeylerde kortizol ve ACTH tespit edilir. Sabah erken saatlerde artışla saat 08.00-09.00'da zirveye ulaşır. Stres, yemek ve egzersiz gibi faktörlerle kortizol sekresyonu değişik yükselmeler gösterir. Etkinlik için kortizonun 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz Tip 1 enzimi etkisinde hidrokortizona çevrilmesi gerekmektedir. Bu redüktaz aktivitesine gereksinim nedeniyle, BH eksikliği tedavisi alanlarda kortizol yetersiz kalacağından replasman için hidrokortizon daha etkili olacaktır. Prednisolon, uzun etki ve süresi nedeniyle hidrokortizona göre kullanımda avantaj sağlar. Metabolik klirenslerde bireylerdeki geniş farklılıklar nedeniyle alternatif sentetik glukokortikoid replasmanı, deksametazon daha az memnuniyet vericidir.

Günlük steroid üretimi 5-10 mg/m² kortizol, 15-25 mg hidrokortizon veya 25-37.5 mg kortizon asetat kadardır. Hidrokortizon 1 mg, kortizon asetat 1.6 mg, prednisolon 0.2 mg ve deksametazon 0.025 mg eşdeğer dozları tedavi sırasında dikkate alınmalıdır. Olağan günlük gereksinim dozu yaklaşık hidrokortizon 20 mg; sabah kalkınca 10 mg, öğle yemeği zamanı 5 mg akşam öncesi 5 mg şeklindedir.³¹ Genelde hidrokortizon replasmanı günde

2 doz olarak kullanılır.³² Çoğu hastalar günde 3 doz rejiminde kendilerini iyi hissetmektedir.³³ Karaciğerde enzim indüksiyonu yapan ilaçlar (özellikle fenitoin, karbamazepin ve rifampisin) kortikosteroid metabolizmasını hızlandıracağından replasman dozunun artırılması gerekecektir.

Hastaların kendini iyi hissetmelerinin yanında, bazı merkezler çoklu serum kortizol ölçümlerini (gün eğrisi) dozların ayarlanması için kullanmaktadır.^{11,34,35} Hidrokortizon dozu için bazı merkezler idrar serbest kortizolü ölçümlerini önermektedir. Bazı araştırmacılar kan veya tükürük kortizolü ile takibi önermektedir.³⁶

Replasmanın kalitesi yetersizse kriz riski ve iyi halin bozulması ortaya çıkabilmektedir. Kronik aşırı replasman dozunun bozulmuş glukoz toleransı, obezite ve osteoporoz açısından morbiditesi vardır.^{35,37} Önerilen hidrokortizon 15-25 mg dozlarında osteoporoz beklenmemektedir. Adrenal yetersizliğinde kemik mineral yoğunluğu ölçümü açısından düzenli izlem gerektirmediği yönünde bilgi olmasına rağmen uzun dönem içinde etkilediğini bildiren yayınlar mevcuttur.^{38,39}

ACTH eksikliği bulunan ve hidrokortizon replasmanı alanlar cerrahi, travma, enfeksiyon gibi serum kortizol konsantrasyonunda artış ihtiyacı olduğundan ağır hastalık durumlarına dayanıklı değildirler. İlave hidrokortizon tedavisi gerekmektedir. Minör hastalıkta oral doz artırılması yeterlidir. Ağızdan alınamazsa veya şiddetli hastalık durumunda 6 saatte bir hidrokortizon 100 mg-iv/im kullanılmalıdır. İntramusküler kontrendikasyon varsa damar yolundan 1-3 mg/saat infüzyon yapılır.

Sekonder adrenal yetersizliğinde aldosteron sekresyonu korunmuş olduğundan mineralokortikoid ihtiyacı gerekmemektedir.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) eksikliği kriterleri belli değildir. Replasmanı primer ve sekonder adrenal yetersizlikte son zamanlarda dikkati çekmektedir ve anlamlı pozitif etkileri olduğu bildirilmektedir.^{40,41} Kendini iyi hissetme ve ruhsal durumda iyilik sağladığı yönünde çalışmalar mevcuttur.⁴²⁻⁴⁶ Optimize glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanına rağmen kendini iyi hissetmeyenlere ağızdan DHEA 25-50 mg sabah tek doz

önerilmektedir. Serum DHEA-S ölçümleri genç sağlıklı olgulara ait değerlerin orta-normal sınırlarında tutulması, yaşlılarda yaşla beraber DHEA-S serum düzeylerinde düşme olacağından dozun aynı kalması uygun görülmektedir.

Steroid replasmanı alan hastalar steroid kartı taşımaları, şiddetli hastalık ve travmalar gibi acil durumlarda hidrokortizon yapılması gerektiği belirtmelidir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Ateşli hastalık durumunda (38.5°C'yi geçmeyen) ağızdan aldığı hidrokortizon dozu 2 katına çıkılmalıdır. Yüksek ateş (>38.5°C), kusma ve ishal varlığında parenteral glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Acil durumlar için hidrokortizon ampul bulundurulmalıdır. Sinaktan testinde subnormal cevaplı (>250 nmol/L) hastalara düzenli replasman gerekemeyebilir. Ancak tam bilgilendirme yapılmalı, hastalar steroid kartı taşımalarıdır.

Tirotropin (TSH) Eksikliği

Sekonder hipotiroidizm, düşük serum tiroksin (total veya serbest), düşük veya düşük-normal TSH (hipofiz yetersizliğinde nadiren TSH tespit edilemeyecek düzeylerde) ile tanınır.⁴⁷ Ardışık serbest tiroksin ölçümü ile TSH eksikliği tanınabilir.⁴⁸ Hipotalamik hastalığı bulunanlarda da TRH'ye geciken yanıt saptanır. Hipofiz rezervini değerlendirmede nadiren kullanılır.

Sekonder hipotiroidizm tedavisinde uzun yarı ömürlü, günde tek doz sentetik levotiroksin sodyum preparatları genellikle 1.5 µg/kg dozlarında kullanılmaktadır. Tedavi sırasında kalp hızı, lipid profili, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), serumda çözülmüş interlökin-2 reseptör ve kemik yapım-yıkım göstergeleri gibi klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler ile uygun tiroksin dozu ayarlanır.⁴⁹ Çoğu çalışmada liotironin (T3) tedavisinin fiziksel ve fonksiyonel etkisinin etkin olmadığı bildirilmektedir.^{50,51}

Şiddetli ve tedavisiz ACTH eksikliği olan hastada tiroid hormon replasmanı hipoadrenal krize neden olur. Kombine yetersizlikte tiroid hormonundan önce hidrokortizon başlanmalıdır. Hipofiz yetersizliği süresi, iskemik kalp hastalığı gibi eşlik

eden durumlar değerlendirilmelidir. Genç hasta ve kısa hipofiz yetersizliği hikayesi olan yaşlı hastada kardiyak olay riskini en aza indirmek için düşük dozla (25-50 µg/gün L-tiroksin) başlanmalıdır.

Primer hipotiroidizmde serum TSH düzeyi takipte duyarlı bir metoddur, ancak TSH eksikliğinde optimum replasman düzeylerinin belirgin bir biyokimyasal göstergesi yoktur. Hipofiz yetersizliğinde serbest tiroksin düzeyleri, replasmanın uygunluğunu değerlendiren en iyi yöntemdir. Tedavide serum tiroksin düzeyleri normal bireylerin referans aralığının üst bölümünde bulunmalıdır.⁵² Serum total tiroksin seviyeleri, özellikle östrojen kullananlarda tiroksin bağlayıcı globulin artışı ile değerlendirmede hata oluşturacağından dikkat edilmelidir.

Uzun dönem hipofizer yetersizlikte iyatrojenik hipertiroidizm önem arz etmektedir. Özellikle atrial fibrilasyon, kemik mineral dansitesine etkisi yanında hipogonadizm ve BH eksikliği açığa çıkabilir.⁵³

Gonadotropin (FSH, LH) Eksikliği

Hipogonadotropik hipogonadizm tanısında seks steroid eksikliği semptomları, menstruasyon bozukluğu, düşük serum estradiolu, düşük serum testosteronu, normal veya düşük FSH/LH ile tanınır. Menapoz öncesi mens bozukluğu nedeniyle gonadotropin eksikliği kolaylıkla tanınır. Gonadotropin eksikliği açısından GnRH testi infertilitede pulsatil GnRH tedavisi için gonadotrop rezervini değerlendirmede kullanılır. Replasman tedavisi gonadal steroid, gonadotropin ya da fertilitte isteğinde GnRH tedavisi ile yapılmaktadır. İlaçların ağızdan, transdermal, intramusküler ve ciltaltı uygulamaları mevcuttur.

Kadınlar

Kadınlarda gonadotropin eksikliğinde östrojen replasmanı; sekonder hipogonadizmi, 50 yaş altındakilerde östrojen eksikliği semptomlarından kaçınmak için ve kemik mineral yoğunluğunda erken azalmayı önlemek için uygulanmalıdır. Uterus varlığında karşılıksız östrojenele endometrial hiperplazi ve neoplazi oluşmaması için progesteron gerekebilir. Standart rejim 4 haftalık

siklusta günlük östrojenle beraber progesteronun ardışık 12-14 gün kullanılmasıdır. Alternatif olarak östrojen ve progesteronun sürekli uygulaması yapılabilmektedir. Yaşlı hastalarda, küçük bir hasta grubunda, tedavinin başlangıcındaki aylarda beklenmeyen adet kanamalarından başka bir yan etki bildirilmemiştir.⁵⁴

Östrojen ağızdan, transdermal ya da subkutan verilebilmektedir.⁵⁴ Ağızdan alınan östrojenin büyük çoğunluğu karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına çok miktarda uğramaktadır. Estradiol 1-2 mg/gün veya eşdeğer dozlarda kullanılır. Menapoz öncesi hipofiz yetersizliğinde kombine oral kontraseptif (20-30 µg etinil östradiol) kullanılabilir. Konjuge östrojenler (0.625 mg) ve östradiol valerat (2 mg) kısmen fizyolojik hormon ihtiyacını sağlarlar. Transdermal estradiol 50-100 mcg/24 saat, haftada 2 kez, siklik progestagen kombinasyonu ile uygulanır.⁴ Cilt irritasyonu yapabilmektedir. Kompleks hipofiz yetersizliğinde oral estradiolün diğer hormonların bağlandığı proteinler üzerine olan etkilerinden ötürü ilk seçenek transdermal uygulama olmaktadır. Büyüme hormonu replasmanında oral estradiol yerine transdermal kullanırken IGF-1 düzeyleri artacağından BH dozlarında azaltma yapılması gerekecektir.⁵⁶ Ciltaltı implantlar 6 aylık süre için yerleştirilir, taşıflaksi nedeniyle kullanım kısıtlılığı vardır.⁵⁴ Ayrıca 50-75 yaş kadınlarda estradiol ve/veya estradiol/progesteron tedavisine ait meme kanseri, tromboembolizm, koroner olayların arttığına dair açıkça kanıtlar vardır.⁵⁷⁻⁵⁹ Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) bu yüzden kullanılmaktadır ve raloxifen lisans almıştır, ancak östrojen eksikliğine bağlı vazomotor semptomlara karşı çok az etkisi vardır.⁶⁰

Tibolon; östrojenik, progestojenik ve biraz da zayıf androjenik aktiviteye sahiptir. Postmenapozal semptomlar ve kemik üzerine iyi etkileri nedeniyle bir alternatif tedavi olanağı sağlamaktadır.^{62,63}

Kombine FSH/LH ve ACTH eksikliğinde östrojen ve progesteron tedavisine rağmen libido kaybı önemli bir problem olabilir. Total androjen eksikliği olması nedeniyle düşük doz androjen (6 aylık 50-100 mg cilt altı implant) önerilmektedir. Ayrıca östrojenli oral testosteron kombinasyonları mevcuttur.

Fertilite isteniyorsa FSH ve LH enjeksiyonları gereklidir. Rekombinant kombinasyonları mevcut ve fertilite kliniklerinde uygulanmaktadır.

Erkekler

Erkeklerde gonadotropin eksikliği için androjen replasmanı hipogonadizm semptomlarının ortadan kaldırılması, androjenlerin yerine konulması, kemiğin bütünlüğünün sağlanması, kas kitlesinin bütünlüğünün devamı ve normal eritropoez için gereklidir.⁶⁴ En yaygın kullanılan metot testosteron esterleri depo formlarının intramusküler (testosteron enantat 250 mg im./3 haftada 1) enjeksiyonudur. Serum testosteron düzeylerinde zirve ve düşük değerler ruhsal durum, libido ve enerji balansında dalgalanmalara neden olsa da yeterlidir. Uzun etkili testosteron busiklatın serum testosteron düzeylerini daha düzgün sağladığı ileri sürülmektedir.^{65,66} Peroral testosteron undekanoat günde 2-3 doz şeklinde kullanılmaktadır. Bağırsaklardan lenfatik sisteme geçince büyük oranda dihidrotestosterone metabolize olur. Kısmi hipogonadizmde ve depo enjeksiyonları sorun olanlarda iyi tolere edilir. Testosteron pelletleri cilt altına 400-600 mg arasında implante edilebilir. Altı aya kadar estradiol ile dihidrotestosteronun fizyolojik seviyeleri yanında normal testosteron seviyeleri sağlamaktadır.⁶⁷ En yüksek testosteron düzeyleri 2-4. haftalarda görülür sonra azalır. Ana dezavantajı cilt insizyonu ihtiyacı, lokal enfeksiyon ve pelletlerin dışarı çıkmasıdır.⁶⁵

Transdermal testosteron preparatları geliştirilmiştir, ancak kolay temin edilememektedir.⁶⁵ Skrotal transdermal uygulamalar günlük yapılır. Hipogonadizmli erkekte uygulamadan 4-6 saat sonra hafif-normal testosteron seviyeleri sağlar, 24 saat içinde belirgin şekilde giderek azalır. Cilt irritasyonu azdır, iyi adhezyon sağlar, skrotal cilt iyi temizlenmelidir ve günlük değişim yapılmalıdır. Genital bölge dışı transdermal uygulanan preparatlar 2.5-5 mg testosteron/gün ile hipogonad erkeklerde yeterli testosteron seviyeleri sağlamaktadır. Gece uygulanarak ilk 12 saatte salınım ile sirkadien testosteron seviyeleri oluştururlar. Yaklaşık %50 oranında cilt irritasyonu kullanımını kısıtlamaktadır.^{65,68}

Jel testosteron formlarının kullanımı yaygın kabul görmektedir. Günlük uygulanır, başlangıç dozu %1 jelden 5 gm kadardır. Bukkal uygulama; iyi tolere edilmektedir, Avrupa ülkelerinde araştırma aşamasındadır.^{65,69}

Spermatogenezi uyarmak için human koryonik gonadotropin (hCG), FSH ve LH enjeksiyonu gereklidir.⁶⁵ Normal testosteron seviyeleri için haftada 1000-5000 IU hCG verilmesi genellikle yeterlidir. Haftada 3 FSH 300 U ve haftada 2/3 LH 1500-3000 U uygulama sonucu sperm yoğunluğu artar. Ancak 4 aydan önce etki saptanmaz.

Testosteron Replasmanının İzlenmesi

Testosteron replasmanının izlenmesi testosteron seviyeleri ile yapılır. İntramusküler depo enjeksiyonlarda 1 hafta sonra testosteron zirveye ulaşır, en düşük olduğu an son enjeksiyon öncesidir. En düşük testosteron konsantrasyonu yaklaşık normal referans aralığının alt seviyesinde olmalıdır. Enjeksiyon sıklığının buna göre ayarlanması gerekir. Testosteron 'undecanoat po' kullanımında random serum testosteron düzeyleri düşük veya düşük-normal bulunacağından serum dihidrotestosteron ölçümü yararlıdır.⁶⁵ Prostat spesifik antijen ölçümleri yapılsa da prostat kanseri açısından kanıt yeterli değildir.

Büyüme Hormonu Eksikliği

Normal BH salınımı gün içinde 4 veya 6 'pulse'lu şekilde, çoğunlukla gece yarısı REM uykusu ile ilişkili olarak pulsatildir. Hipofize ait 2 veya 3 hormon eksikliği bulunanların %90'unda BH eksikliği saptanmaktadır.⁷⁰ Yalnızca BH seviyeleri BH eksikliği tanısında çok az yararlıdır, rastlantısal olarak BH zirve değerinin ölçümü BH eksikliğini yanlışlıkla dışlar. BH rezervini değerlendirmede genellikle uyarı testleri gerekir ve ITT altın standart testtir.

Hormonun etkileri karaciğer kaynaklı veya lokal IGF-1 aracılığı ile olmaktadır. IGF-1 ölçümü hipofiz yetersizliği bulunanlarda BH eksikliği için çok spesifik, ancak duyarlılığı düşüktür. Yetişkinlerde BH eksikliği tanısı için çoklu hormon eksikliği ile birlikte IGF-1 düşüklüğü varsa BH uyarı testi gerektirmez.⁷¹ Yaşlanmayla IGF-1 düzeyle-

rinde azalma olmaktadır. Hastaların %30'unda yaşla ilişkili referans sınırlarının alt yarısında değerler saptanır ve yüzdesi yaşla artmaktadır.⁷² Düşük değerler (karaciğer yetersizliği olmayanlarda) kuvvetle BH eksikliği tanısını destekler, normal serum IGF-1 ise tanıyı dışlamaz.

Replasman tedavisi açısından BH eksikliği için kesin biyokimyasal tanı gerekmektedir. En güvenilir test ITT'dir ve beraberinde ACTH/kortizol hakkında da bilgi verir. Şiddetli BH eksikliği, ITT'de hipoglisemiye zirve BH cevabının <9 mU/mL (<3 ng/mL) saptanmasıdır.⁷³ Obezite dinamik testlerde BH cevabını köreltir.⁷⁴ Bu durumda BH eksikliği için yapısal hipofiz hastalığı ve/veya birlikteki hipofiz hormon eksiklikleriyle ilişki kurulabilir. Eğer ITT yapılamazsa glukagon, arginin ya da arginin + GHRH kombinasyonu veya GHR peptidler kullanılabilir.^{72,75-78} Arginin damar dışına kaçması ile cilt nekrozu oluşturmaktadır.⁷⁹ GHRH (1 µg)/GHRP-6 (1 µg) yetişkin BH eksikliği tanısı için yeni kullanılan testlerdir. Bu testler için sağlıklı bireylerde BH düzeyinin >15 µg/L olması gerekmektedir.⁸⁰

Büyüme hormonu eksikliğinde tedavi için önerilen kriterler şunlardır;^{31,72,73,81,82}

- ITT veya glukagon testi ile kanıtlanmış BH eksikliği, BH <9 mU/L (<3 ng/mL) (ITT veya glukagon testi),
- Diğer eksik hormonlarının tam replasmanı yapılmış,
- Klinik BH eksikliği semptomları bulunan,
- "Yetişkin büyüme hormonu eksikliği değerlendirilmesi" anketi veya alternatif anketler ile saptanmış şiddetli-azalmış yaşam kalitesi
ve/veya
- Azalmış kemik dansitesi <-1 (Dünya Sağlık Örgütü'ne göre relatif kırık riski >-2.5)
ve/veya
- Azalmış egzersiz kapasitesi ve kötü kardiyovasküler risk profilidir.

Replasman tedavisinde günlük cilt altı 0.15-0.3 mg Somatotropin uygulaması önerilmektedir. 2 haftada 1 uygulamalı uzun etkili BH preparatları geliştirilmektedir.^{83,84} İki haftada 1 doz gözden

geçirilir. Klinik cevap, IGF-1 düzeyi ve yan etkilere göre doz ayarlanır.^{31,81,82} Yeterli tedavi değerlendirmesi için vücut kompozisyonları, IGF-1, IGFBP-3, asit-labil madde (ALS), kemik yapım-yıkım göstergeleri kullanılmaktadır.^{31,85,86} Uzun dönem BH tedavisi yan etkileri açısından malignite, morbidite ve mortalite artışı olmadığı bildirilmektedir.⁸⁷

Arka Hipofiz Eksikliği-Diabetes Insipidus (DI)

Hipotalamusa ait nöronlarda lezyon, hipofiz sap tutulumu, metastaz gibi doğrudan veya sistemik hastalıklarla ilişkili olarak vazopressin salınımı (DI) veya oksitosin birlikte değişikliğe uğrayacaktır. Bazal araştırma plazma ve idrar osmolaritesi ölçümü ile yapılır. Aşık santral DI'da plazma osmolaritesi artmıştır, uygunsuz dilue idrar vardır. Günlük idrar miktarı 50 ml/kg üzerindedir, idrar yoğunluğu 1010'dan az ve osmolalitesi 300 mOsm/kg H₂O'u geçmez. Tanı su kısıtlama testi, takiben desmopresine cevabın gösterilmesi ile konur. Hipokalemi, hiperglisemi, hiperkalsemi gibi metabolik nedenler dışlanır. İlaç hikayesi (lityum, diüretik vd.) ve özgeçmiş (kafa travması, şizofreni) bilgileri araştırılır. Su kısıtlama testi, ileri aşama olarak hipertonic NaCl infüzyonu ile tanı kesinleştirilebilir. Nedenin araştırılması için hipofize yönelik magnetik rezonans incelemesi (MRI) yapılır.^{88,89}

Benzer salınımlı bir diğer arka hipofiz hormonu oksitosindir. Oksitosin ADH'den farklı bir nanopeptiddir. Çok az antidiüretik etkisi, özellikle meme kanallarına olan etkisi ile laktasyona yardımcı olması, uterus düz kas uyarımı ile doğumu başlatarak hızlandırması etkileri içerisinde sayılmaktadır.⁹⁰

ADH eksikliği tedavisinde 1-desamino-8-D-arginine-vasopressin (DDVAP); sentetik arginin-vasopressin analogudur, intranasal/ağızdan kullanımda uzun antidiürez sağlar. DDVAP ile 10-20 mcg intranasal uygulamada 16 saat poliüri kontrolü sağlanır. Akut santral DI (hipofiz cerrahisinden hemen sonra) ciltaltı DDVAP 0.5-1 mcg doz uygun tedavi sağlar. Doz aşımında su içmeye devam edilirse hiponatremi görülür. Bazı hastalarda nor-

mal su dengesi susuzluk hissi ile sağlanabilir. Susama hissi bulunan hastalar semptomlarını kontrol edebilmeleri için eğitilmelidir. Özellikle geceleri semptom kontrolü, normal serum osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonları sağlanmalıdır.⁹² Bazı hastalar gece tek dozla uygun kontrolü sağlayabilirken, bazen takip eden sabah ilave doza ihtiyaç duyabilmektedir. Hafif santral DI, ağızdan DDVAP 600 mcg/günlük bölünmüş 2 dozda ile tedavi edilir. Azalmış susuzluk eşiği ile birlikte ADH eksikliği varsa vücut ağırlığı ve idrar çıkışı günlük belirlenmiş DDVAP dozu altında içilen su miktarının ayarlanması ile kontrol edilir.^{93,94}

Tartışma ve Sonuç

Hipopituitarizm ön ve/veya arka hipofiz hormonlarının salınımında tam veya kısmi eksikliğin olmasıdır. Hipofiz hücre tipleri veya hipotalamik fonksiyonun gelişiminde kongenital defektler, edinsel hipofizer ait, hipotalamik veya infundibuler lezyonlarla nedeniyle ortaya çıkar. Normal hipofizin birçok fonksiyonu bulunması nedeniyle hipopituitarizmin klinik görünümü etiyolojik nedenin şiddeti, yaygınlığı ve süresine bağlı değişiklikler gösterir.

Bazı sorunlar takiplerde önemli olmaktadır. Çoklu hormon kullanımı sırasında etkileşimlere dikkat edilmelidir. Östrojen BH, IGF-1 seviyelerini etkiler, hipotiroidizmli hastalarda tiroksin ihtiyacını artırır.^{12,94} Diğer bir etkileşim BH ile kortizon asetat arasındadır. BH kortikosteronu kortizole çeviren 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaz Tip 1 enzimini inhibe ettiğinden kortizon asetat kullanımlarında kortizol ihtiyacı dikkatle ayarlanmalıdır.^{95,96} Ayrıca BH, tiroksinin deiyodinasyonunu artırır. Serbest tiroksin düzeyleri biraz düşer ve triiyodotironin artar.⁹⁷ Hafif ve geçici değişikliktir, doz ayarlaması gerektirmez.

Gebelikte hipofiz yetersizliği tedavisi özel doz ayarlamaları gerektirir. Gebelik sırasında kortizol bağlayan globulin ve serbest kortizol seviyeleri artar.⁹⁸ Son 3 ayda hidrokortizon dozu %50 artırılmalıdır. Doğum zamanı stres dozunda hidrokortizon verilmelidir. Ayrıca gebelikte tiroksin bağlayan globulin arttığı için tiroksin dozu yaklaşık %30 artırılmalıdır.

Hipopituitarizmli hastalarda santral obezite ve diyabetik hasta fenotipi oluşur. İlerleyici-alkolik olmayan-yağlı karaciğer hastalığı birlikte olabilir.⁹⁹ Obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri nedeniyle etkili bir hipertansiyon tedavisi yapılmalıdır.

Prolaktinomali hastalarda dopaminerjik tedavi ile olguların üçte ikisinde hipofiz fonksiyonlarının geri döndüğü saptanmıştır.^{100,101} Bu nedenle takiplerinde sık sık tekrar değerlendirmeleri gerekir. Hipopituitarizm adenomlarla birlikte olduğunda kalıcı gibi değerlendirilse de adenomektomi sonrası hipofiz fonksiyonlarının 2-3 ayda düzeldiği saptanmıştır.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Hipopituitarizmde psikolojik ve fiziksel bozukluklara bağlı yaşam kalitesinde azalmalar saptanmaktadır.^{106,107} Ayrıca normal popülasyona göre 2 kat fazla sağlık harcamalarına neden olabilen önemli sosyoekonomik etkileri vardır.¹⁰⁸

Hipopituitarizmli hastanın replasman tedavisi, hipotalamik ve hipofize ait hastalık saptandığında her bir hipofizer hormonal eksikliğin bireysel tedavisi şeklindedir. ACTH, TSH, LH ve FSH eksikliğinin tedavisi birçok açıdan primer hedef organ yetersizliği ile aynıdır. Büyüme hormonu eksikliğinin tedavisi farklılık oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998;352:127-34.
2. Jöstel A, Lisset CA, Shalet SM. IV. Neuroendocrinology & pituitary disease. Hypopituitarism. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia, US: Elsevier Saunders; 2006. p.397-409.
3. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Pennsylvania, US: WB Saunders Company by Elsevier Science; 2003.p.177-279.
4. Molvalılar S. Nöroendokrin regülasyon, ön hipofiz ve hipotalamusun hastalıkları. Sencer E, editör. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. p.22-63.
5. Pinzone JJ. Chapter 17 Hypopituitarism. In: Becker KL, Kahn RC, Rebar RW, eds. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism (Hardcover)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2002. p.41-2.
6. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.

7. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.
8. Benvenega S, Lo Giudice F, Campenni A, Longo M, Trimarchi F. Post-traumatic selective hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1997;20:675-80.
9. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: A prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2105-11.
10. Blomgren J, Ekman B, Andersson PO, Arnqvist HJ. Non-physiological levels of circulating cortisol in growth hormone-treated hypopituitary adults after conventional cortisone substitution. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:132-9.
11. Trainer PJ, Besser GM. *The Bart's Endocrine Protocols*. 1st ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone International; 1995. p.19-22.
12. van Aken MO, Lamberts SW. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: An update. *Pituitary* 2005;8:183-91.
13. Ozer T, Savranlar A, Bayraktaroglu T, Asil K. Intracranial calcifications due to hypoparathyroidism after thyroidectomy: aspects of CT and unexpected findings of MRI in two cases. *J Neurol Sci (Turk)* 2004;21:319-324.
14. Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol* 2001;169:65-70.
15. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:141-6.
16. Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Wass JA, Besser GM, Grossman A. An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:101-2.
17. Littley MD, Gibson S, White A, Shalet SM. Comparison of the ACTH and cortisol responses to provocative testing with glucagon and insulin hypoglycaemia in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:527-33.
18. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
19. Streeten DH. What test for hypothalamic-pituitary-adrenocortical insufficiency? *Lancet* 1999;354:179-80.
20. Tuschelt H, Dekker K, Bahr V, Oelkers W. Dose-response relationship between plasma ACTH and serum cortisol in the insulin-hypoglycaemia test in 25 healthy subjects and 109 patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:301-7.
21. Stewart PM, Clark PM, Sheppard MC. Comparison of the short ACTH stimulation test with the insulin tolerance/glucagon test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:124-6.
22. Binder G, Bosk A, Gass M, Ranke MB, Heidemann PH. Insulin tolerance test causes hypokalaemia and can provoke cardiac arrhythmias. *Horm Res* 2004;62:84-7.
23. Kukreja SC, Williams GA. Corticotrophin stimulation test: inverse correlation between basal serum cortisol and its response to corticotrophin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;97:522-4.
24. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:151-6.
25. Contreras LN, Arregger AL, Persi GG, Gonzalez NS, Cardoso EM. A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: Salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:675-82.
26. Lu YR, Kuang AK, Chen JL, Xu MY, Ding T. Radioimmunoassay of salivary cortisol and its clinical applications. *Chin Med J (Engl)* 1988;101:703-9.
27. Montanes R, Rodriguez J, Perez A, Cortes M, Ordonez J, Gonzalez F. Usefulness of the determination of saliva cortisol in the study of adrenal gland glucocorticoid function. *Med Clin (Barc)* 1989;93:406-10.
28. Patel RS, Wallace AM, Hinnie J, McGarry GW. Preliminary results of a pilot study investigating the potential of salivary cortisol measurements to detect occult adrenal suppression secondary to steroid nose drops. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:231-4.
29. Spiger M, Jubiz W, Meikle AW, West CD, Tylor FH. Single-dose metyrapone test: Review of a four-year experience. *Arch Intern Med* 1975;135:698-700.
30. Berneis K, Staub JJ, Gessler A, Meier C, Girard J, Muller B. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5470-5.
31. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001;22:425-50.
32. 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.
33. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. Corticosteroid replacement therapy: Twice or thrice daily? *J R Soc Med* 1988;81:514-6.
34. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:263-8.
35. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: Are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:255-61.
36. Wong V, Yan T, Donald A, McLean M. Saliva and blood-spot cortisol: Novel sampling methods to assess hydrocortisone replacement therapy in hypoadrenal patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:131-7.
37. Suliman AM, Freaney R, Smith TP, McBrinn Y, Murray B, McKenna TJ. The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:380-7.
38. Agha A, Liew A, Finucane F, et al. Conventional glucocorticoid replacement overtreats adult hypopituitary patients with partial ACTH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:688-93.

39. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: Are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:255-61.
40. Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5293-8.
41. Aimaretti G, Baffoni C, Ambrosio MR, et al. DHEA-S levels in hypopituitary patients with severe GH deficiency are strongly reduced across lifespan. Comparison with IGF-I levels before and during rhGH replacement. *J Endocrinol Invest* 2000;23:5-11.
42. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
43. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-6.
44. Johannsson G, Burman P, Wiren L, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: A placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2046-52.
45. Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: No benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1112-8.
46. van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, et al. Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3295-303.
47. Allahabadia A, Weetman AP. Dynamic thyroid stimulating hormone tests: Do they still have a role? *J Endocrinol Invest* 2003;26(7 Suppl):31-8.
48. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5696-703.
49. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:924-9.
50. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551-5.
51. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543-50.
52. Franklyn JA. Diagnosis and treatment of thyrotrophin deficiency. In: Lamberts SWJ, ed. *The diagnosis and treatment of pituitary insufficiency*. 1st ed. Bristol: BioScientifica; 1997. p.99-111.
53. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
54. Samsioe G. Hormone replacement therapy: aspects of bleeding problems and compliance. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41:11-5.
55. Mah PM, Webster J, Jonsson P, Feldt-Rasmussen U, Koltowska-Haggstrom M, Ross RJ. Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5964-9.
56. Christiansen JJ, Fisker S, Gravholt CH, et al. Discontinuation of estrogen replacement therapy in GH-treated hypopituitary women alters androgen status and IGF-I. *Eur J Endocrinol* 2005;152:719-26.
57. Blander CL. Estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:1647-8.
58. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2 Suppl A:S18-27.
59. Canonico M, Straczek C, Oger E, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: An overview of main findings. *Maturitas* 2006;54:372-9.
60. Vogelvang TE, van der Mooren MJ, Mijatovic V. Hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, and tissue-specific compounds: Cardiovascular effects and clinical implications. *Treat Endocrinol* 2004;3:105-15.
61. Demir B, Adabag A, Ozturk N, Gunes M. Effects of hormone replacement therapy and tibolone on skin thickness and bone in postmenopausal women. *Ann Saudi Med* 2006;26:161-2.
62. Chotnopparatpattara P, Panyakhamlerd K, Taechakraichana N, Tantivatana J, Chaikittisilpa S, Limpaphayom KK. An effect of hormone replacement therapy on skin thickness in early postmenopausal women. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1275-80.
63. Kloosterboer HJ. Tibolone: A steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231-8.
64. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:407-13.
65. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000;161:73-88.
66. Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E. Potential of testosterone buciclate for male contraception: Endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2394-403.
67. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:216-22.
68. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
69. Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Allen R. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:33-9.

70. Toogood AA, Taylor NF, Shalet SM, Monson JP. Modulation of cortisol metabolism by low-dose growth hormone replacement in elderly hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1727-30.
71. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ; HyposCCS Advisory Board; U.S. HypoCCS Study Group. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
72. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.
73. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
74. Qu XD, Gaw Gonzalo IT, Al Sayed MY, et al. Influence of body mass index and gender on growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone plus arginine and insulin tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1563-9.
75. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1615-8.
76. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3323-7.
77. Valetto MR, Bellone J, Baffoni C, et al. Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan. *Eur J Endocrinol* 1996;135:568-72.
78. Maghnie M, Cavigioli F, Tinelli C, et al. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2740-4.
79. Salameh Y, Shoufani A. Full-thickness skin necrosis after arginine extravasation--a case report and review of literature. *J Pediatr Surg* 2004;39:e9-11.
80. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356:1137-42.
81. Monson JP, Jonsson P. Aspects of growth hormone (GH) replacement in elderly patients with GH deficiency: Data from KIMS. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):112-20.
82. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64-76.
83. Cook DM, Biller BM, Vance ML, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4508-14.
84. Jostel A, Mukherjee A, Alenfall J, Smethurst L, Shalet SM. A new sustained-release preparation of human growth hormone and its pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety profile. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:623-7.
85. Monson JP. Biochemical markers of individual response to growth hormone replacement in adults. *Horm Res* 2001;55 Suppl 2:49-54.
86. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3913-9.
87. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status--3-year results from the HypoCCS Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1600-6.
88. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.
89. Kurokawa H, Fujisawa I, Nakano Y, et al. Posterior lobe of the pituitary gland: correlation between signal intensity on T1-weighted MR images and vasopressin concentration. *Radiology* 1998;207:79-83.
90. Russell JA, Leng G. Sex, parturition and motherhood without oxytocin? *J Endocrinol* 1998;157:343-59.
91. Williams TD, Dunger DB, Lyon CC, Lewis RJ, Taylor F, Lightman SL. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. 1. Studies in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:129-32.
92. Odeh M, Oliven A. Coma and seizures due to severe hyponatremia and water intoxication in an adult with intranasal desmopressin therapy for nocturnal enuresis. *J Clin Pharmacol* 2001;41:582-4.
93. Cobb WE, Spare S, Reichlin S. Neurogenic diabetes insipidus: management with dDAVP (1-desamino-8-D arginine vasopressin). *Ann Intern Med* 1978;88:183-8.
94. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-9.
95. Rodriguez-Arnao J, Perry L, Besser GM, Ross RJ. Growth hormone treatment in hypopituitary GH deficient adults reduces circulating cortisol levels during hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:33-7.
96. Swords FM, Carroll PV, Kisalu J, Wood PJ, Taylor NF, Monson JP. The effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate and hydrocortisone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:613-20.
97. Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:79-87.
98. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: Relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:279-89.
99. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004;39:909-14.

100. Sibal L, Ugwu P, Kendall-Taylor P, et al. Medical therapy of macroprolactinomas in males: I. Prevalence of hypopituitarism at diagnosis. II. Proportion of cases exhibiting recovery of pituitary function. *Pituitary* 2002;5:243-6.
101. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: Effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1704-11.
102. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1173-9.
103. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1789-93.
104. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3696-700.
105. Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3507-12.
106. Burman P, Deijen JB. Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychother Psychosom* 1998;67:154-67.
107. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 2003;6:81-7.
108. Sanmarti A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group. *Eur J Endocrinol* 1999;141:481-9.