

BÖLÜM 7

GEBELİK VE HİPOFİZ HASTALIKLAR

Zehra KARA¹

GİRİŞ

Gebelikte endokrin sisteme ait hastalıklar sık görülür. Önceden var olan endokrin hastalıkların çoğu, eğer iyi kontrol edilirse, anne ve fetus sağlığı üzerinde nadiren olumsuz etkiye neden olur. Gebelik öncesinde var olan veya yeni tespit edilen, gebelikte kontrol edilemeyen endokrin durumlar, çeşitli olumsuz fetal sonuçlar ve maternal morbidite ile ilişkilidir. Ayrıca, anneye ait otoimmün hastalık antikorlarının transplasental geçişi, olumsuz fetal veya neonatal sonuçlara neden olabilir. Normal gebelikte ortaya çıkan bulguların ve spesifik endokrin patolojileri düşündürülen semptomların örtüşmesi ve ayrıca hamilelikteki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak, biyokimyasal ölçümler için referans aralıklarındaki değişiklikler, birçok hastalığın teşhisini engelleyebilir (1).

Hipofiz bezi gebeliğin oluşması ve sürdürülmesinde anahtar rol oynar. Gebelikte hipofiz boyutları artar. Normal erişkinde hipofiz bezi yüksekliği 5-10 mm iken gebelikte 12 mm ye kadar büyüyebilir (2). Hipofiz bezinin büyümesi ve bunu izleyen intrasellar basınç artışı, bezi kan akımındaki değişikliklere daha duyarlı hale getirir. Hipofiz bezinin büyüme nedeni esas olarak laktotrop hücrelerin boyut ve sayısının 10 kat kadar artmış olmasıdır. Gebelikte somatotrop ve gonadotrop hücrelerin sayısı azalır, kortikotrop ve tirotrop hücrelerde değişiklik olmaz (3). Bunun dışında nörohipofiz ve hipofiz sapı volümü değişmez, fakat üçüncü trimesterde nörohipofizin hiperintensitesi kaybolur (4).

Gebelikte oluşan fizyolojik hipofiz bezi genişlemesini, hipofiz adenomu, lenfositik hipofizit, Sheehan sendromu veya apopleksi gibi hipofiz hastalıklarından ayırmak için, hastanın öyküsü, muayenesi, biyokimyasal testleri ve rad-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet BD., drzehrakara@yahoo.com

yolojik görüntüleri birlikte değerlendirilmelidir. Gebelik durumunda hipofiz hastalıkları endokrinoloji, kadın-doğum, radyoloji ve beyin cerrahi uzmanları tarafından multi-disipliner olarak takip edilmelidir.

PROLAKTİNOMA

Prolaktinomalar, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen hipofiz tümörleridir. Hiperprolaktinemi, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil olarak salınmasını engellediği için kadınlarda infertilitenin yaygın bir nedenidir (5). Dopamin agonistleri ile tedavi, doğurganlığın hızlı bir şekilde geri dönmesine ve dolayısıyla gebe kalma olasılığının artmasına neden olabilir.

Normal gebelikte, kandaki prolaktin konsantrasyonu artar, bu nedenle prolaktin düzeyi ölçümlerinin, prolaktinoma tanısında veya takibinde kullanımı kısıtlıdır. Terme ulaşıldığında prolaktin düzeyleri 10 katı kadar artarak 200 ng/ml' nin üzerine çıkabilir. Bu yüksek prolaktin düzeyi, meme dokusunu laktasyona hazırlar.

Mikroprolaktinoması (<10mm) olan gebelerde hipofiz bezinde büyüme riski 2,5% civarında iken makroprolaktinomalı (>10mm) gebe hastalarda semptomatik olacak kadar büyüme riski 18-21% kadardır. Prolaktinoma gebelikten önce tanımlanmış ve tedavi edilmişse, tümör büyümesi riski azalır (4,7%) (6, 7).

Optik kiazmaya yakın veya bası yapan ve medikal tedavi ile küçülme gözlenmeyen makroadenomlarda gebelik öncesi adenom küçültülmesine yönelik trans-sfenoidal cerrahi önerilir. Medikal tedaviye iyi yanıt alınanlarda ise en az 12 ay düzenli tedavi sonrası gebeliğe izin verilmelidir. Mikroprolaktinomalı ve intra-sellar makroadenomu olan kadınlarda gebelik olursa dopamin agonisti tedavisi kesilir. Tedaviye cevabı iyi olsa bile öncesinde invazif, suprasellar uzanımlı makroadenomlarda gebelik süresince tekrar büyüme riski nedeniyle dopamin agonisti ile tedaviye devam edilir. Gebelik süresince rutin prolaktin ölçümü ve MR kontrolü yapılmaz. Ancak adenom boyutunda artma ve bası bulguları yönünden aylık klinik kontroller ve iki-üç ayda bir görme alanı kontrolü yapılır. Takipte görme yakınmaları ortaya çıkarsa kontrastsız hipofiz MR ile görüntüleme yapılmalıdır. MR görüntülemeye adenom boyutunda artış ve bası bulguları gözlenir ise dopamin agonistleri ile tedavi edilmelidir. Bromokriptin tedavisi prolaktinomalı gebelerde kabergolin tedavisine göre daha çok deneyime sahiptir. Ancak son çalışmalarda kabergolin kullanımının bromok-

riptin tedavisi alanlar ve genel popülasyona benzer şekilde gebelik komplikasyonu ve fetal sonuçlarla seyrettiğini göstermektedir (8). Dopamin agonisti tedavisine rağmen görme yakınması devam eden veya ilerleyen gebelerde ikinci trimesterde operasyon düşünülür (9). Prolaktinomali hastalar post-partum emzirebilir, tümör büyümesi ile ilişkili değildir.

AKROMEĞALİ

Akromegali çoğunlukla hipofiz bezindeki bir adenomun neden olduğu büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)' in aşırı üretimi sonucunda gelişen bir hastalıktır. Genellikle orta yaş grubunda görülmesi, adenomun hipofiz bezi sap basısına bağlı hiperprolaktinemi olması ve hastalığın gonadal etkilerinden dolayı gebelik oldukça nadirdir (10).

Plasenta-kaynaklı GH varyantları gestasyonun 10. haftasından sonra görülmeye başlar ve gebeliğin ikinci yarısında dolaşımdaki dominant GH düzeyini oluşturur. Plasental GH varyantları IGF-1 üretimini uyarır. Bu nedenle hipofizer GH düzeyleri çok düşük seviyelere iner. Akromegali tanısında kullanılan testler, hipofiz ve plasental GH arasında ayırım yapamaz. Bu nedenle akromegali tanısının konulması için, plasental GH seviyelerinin hızla düştüğü post-partum dönemi beklemek gerekebilir. Akromegalik hastalarda mikroadenom ve önceden cerrahi ve/veya RT tedavileri almışsa büyüme riski düşüktür.

Reproduktif dönemde ve medikal tedavi altındaki akromegalik kadınlara doğum kontrolü önerilmelidir. Gebelik planlandığı zaman kullanılan medikal tedavi 2 ay öncesinde kesilmelidir. Gebelik tespit edildikten sonra kesilen octreotide ve lanreotide tedavilerinin fetus üzerine yan etkisi bildirilmemiştir. Mutlaka kullanmak gerekiyorsa gebelik gerçekleşene kadar kısa etkili somatostatin analogları kullanılabilir. Somatostatin analogları plasentaya geçer, fetal beyin somatostatin reseptörlerini etkiler, uterin kan akımını azaltır. Retrospektif çalışmalarda fetusta SGA ve kısa boy bildirilmiştir. Bu nedenle gebelikte kullanımı önerilmez. Pegvisomant 3 gebede kullanılmış, yan etki bildirilmemiştir (11). Gebelik boyunca medikal tedavi verilmemeli, tümör büyümesini düşündüren belirti ve bulguların varlığında dopamin agonistleri öncelikle tercih edilmelidir (12).

Akromegali, gestasyonel diyabet ve gebeliğe bağlı hipertansiyon riskini artırabilir. Koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati gibi ilişkili kalp rahatsız-

lıkları ilk kez hamilelikte ortaya çıkabilir. Akromegali olan az sayıda kadında, hastalığın gebelikte kötüleştiği bildirilmiştir, ancak tümör büyümesi ve hipofiz apopleksi açısından dikkatle takip edilmelidir. Bu nedenle prolaktinomalar için verilen tümör boyutu ve takibi ile ilgili tavsiyelere akromegalik gebe kadınlarda da uyulmalıdır. Akromegalik gebelerin takibinde GH ve IGF-1 düzeylerinin klinik önemi yoktur.

CUSHİNG HASTALIĞI

Gebelikte Cushing hastalığı oldukça nadirdir. Yüksek glukokortikoid düzeylerinin gonadotropinleri baskılaması nedeniyle gebelik pek görülmez. Normal popülasyonda Cushing sendromunun en sık sebebi Cushing hastalığı iken, gebelerde en sık sebep 60-70% oranı ile adrenal adenom veya hiperplazilerdir.

Gebelikte gelişen Cushing hastalığının tanısı zordur, çünkü gebelik Cushing hastalığına benzer klinik ve biyokimyasal değişikliklere sebep olur. Çünkü Cushing sendromuna ait kilo alma, ödem, yorgunluk, diyabet, hipertansiyon gibi klinik durumlar normal gebeliklerde de görülebilir. Ancak proksimal miyopati, ekimozlar, osteoporoz ve patolojik kırık gibi bulguların varlığında mutlaka Cushing sendromu araştırılmalıdır.

Gebelikte hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu fizyolojik hiperkortizolemi durumu oluşturur. Ayrıca özellikle gebeliğin ilk trimesterinde plasentadan CRH ve ACTH salgılanır. Hiperöstrojenemiye bağlı kortizol bağlayıcı globulin seviyeleri artar. Tüm bunların sonucunda plazma, tükürük ve idrar kortizol düzeyleri 2-4 kat artar (13).

Cushing sendromunun taranması için kullanılan deksametazon supresyon testleri, gebelikte yanlış pozitif sonuç verebileceği için önerilmez. İdrar serbest kortizol düzeyleri kullanılabilir. İdrar da serbest kortizol düzeyinin normalin 3 katından fazla olması Cushing sendromu açısından anlamlıdır. Gece tükürük kortizolü ilk trimester 0,255 mg/dL (7,0 nmol/L), ikinci trimester 0,260 mg/dL (7,2 nmol/L), üçüncü trimesterde 0,285 mg/dL (7,9 nmol/L) eşik değerleri kullanılarak değerlendirilebilir (13). Hiperkortizolemi saptanmasında yapılacak bir sonraki test ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız Cushing Sendromu ayırıcı tanısı için plazma ACTH düzeyinin ölçülmesidir. Cushing hastalığında ACTH düzeyi yüksek olarak bulunur. Ancak gebelikte adrenal kaynaklı Cushing sendromunda da 50% oranında ACTH yüksek saptanabilir (plasental CRH ve ACTH üretimine bağlı). Gebelikte inferior petrosal sinüs

örnekleme önerilmez. Cerrahi düşünülüyorsa hipofiz MR görüntülemesi de yapılmamalıdır.

Gebelikte tedavi edilmeyen Cushing sendromu yüksek oranda maternal komplikasyonlara yol açar. Hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, diyabet, hiperlipidemi ve erken doğum gibi komplikasyonların riski yüksektir. Osteoporoz, kırık, yara yerinde iyileşmede gecikme, psikiyatrik hastalıklar da görülebilir. Fetal komplikasyonlar erken doğum, prematürite, intrauterin büyüme geriliği yüzde 20 civarında görülebilir.

Gebelikte saptanılan Cushing sendromu için; tedavisiz takip etme, medikal tedavi ve cerrahi seçenekleri dikkatlice düşünülmelidir. Hafif hastalığı olanlarda komorbid durumlar uygun şekilde tedavi edilirse Cushing sendromuna yönelik tedaviler için doğuma kadar beklenebilir. Tedavi gereken hastalarda ise ilk tercih mümkünse ikinci trimesterde Cushing hastalığı için transsfenoidal cerrahidir. Bilateral adrenaektomi çok ağır vakalarda medikal ve transsfenoidal cerrahinin uygun olmadığı hastalarda hızla hiperkortizoleminin düzeltilmesi gerektiği durumlarda gerekebilir. Medikal tedavi seçenekleri arasında gebelikte kullanılabilen kabergolin ve metirapon bulunmaktadır. Metirapon tedavisinde deoksikortikosterone artışına bağlı olarak maternal HT ve pre-eklampsi açısından dikkatli olunmalıdır. Mitotan tedavisi kontrendikedir (13).

HİPOPİTUITARİZM

Hipopituitarizm, hipofiz bezi tarafından salgılanan bir veya daha fazla hormonun eksikliğidir. Hipopituitarizm konjenital yada edinsel daha önce geçirilmiş hipofiz cerrahisi, radyoterapi, adenom, enfarktüs veya lenfositik hipofizit gibi lezyonlardan kaynaklanabilir. Ovulasyon için gerekli gonadotropin hormonu eksikliğine bağlı infertiliteye sebep olur ve spontan gebelik oldukça nadirdir. 1960'lı yıllardan itibaren ovulasyon indüksiyonu yöntemlerinin kullanıma girmesiyle birlikte gebelik sağlıklı kadınlardaki oran ile benzer seviyelere ulaşmıştır.

Sağlam bir GH ve IGF-1 aksı, normal fertilité için zorunlu değildir. Ancak GH eksikliğinin gebelik oranlarında düşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Buna rağmen gebelikte hipopituitar hastalarda GH tedavisinin gebelikteki güvenirliliği ile ilgili kanıt düzeyi yeterli olmadığından önerilmez (14).

Gebelik öncesi hipotiroidi tanısı bilinen hastalarda verilen levotiroksin dozu, gebelik tanısı öğrenildiği anda % 25-50 oranında artırılmalıdır. Çoğu

merkezde FT4 ölçümleri güvenilir olmadığından gebelikte FT4 ve total T4 düzeyleri normal aralığın üst yarısında olacak şekilde doz ayarı yapılmalıdır. Fetal nöro-kognitif gelişim ve istenmeyen gebelik sonuçları için sıkı takip edilmelidir (10).

Adrenal yetmezlik tanılı gebelerde steroid tedavisinde, plasental 11- β hidroksisteroid dehidrogenase ile metabolize olan hidrokortizon kullanılmalıdır (10). Gebelerde plasenta tarafından metabolize edilmeyen deksametazon kullanılmamalıdır. Adrenal yetmezliği olan gebelerin hidrokortizon ihtiyacı gebeliğin erken dönemlerinde genellikle aynı düzeyde iken (15-20 mg/gün), özellikle son trimesterde %50 oranında artırılmalıdır. Doğumun başlamasıyla hidrokortizon stres dozuna çıkılmalı ve post-partum 48 saat boyunca bu dozdan devam edilmelidir.

Diabetes insipidus tanılı gebelerde desmopresin tedavisi güvenle devam edilebilir. Gebelerde poliüri, polidipsi, idrar çıkışı ve elektrolit düzeylerine göre desmopresin dozu ayarlanmalıdır. Dikkat edilmesi gereken nokta plasentadan salgılanan vazopresinaz enzimi sebebiyle tedavi dozu ihtiyacının artabilmesidir. Ayrıca desmopresinin oksitosin benzeri aktivitesi sebebiyle uterin kasılmalara yol açabileceği de unutulmamalıdır (15).

LENFOSİTİK HİPOFİZİT

Tüm hipofizitler içerisinde en sık görülenidir. Hipofizin lenfositler ile infiltrasyonu sonucu meydana gelir. Sıklıkla gebelikte ilişkili olup kadınlarda erkeklerden 3 kat fazla görülmektedir. Sıklıkla gebeliğin son trimesterinde veya post-partum ilk 2 ayda ortaya çıkar. Ön hipofiz hormon eksiklikleri, baş ağrısı ve görme problemleri ve diabetes insipidus ile karakterizedir. Nadiren oftalmopleji ve diplopi görülebilir. Diğer birçok nedenden kaynaklanan hipofiz yetmezliğinin aksine, lenfositik hipofizit izole ACTH eksikliğine neden olabilir. Gebelikte tanısı zordur çünkü hipofiz yetmezliğini teşhis etmek için kullanılan hormon seviyeleri gebelikten etkilenir. Luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) baskılanır, bu nedenle tanı tiroid ve kortizol aksının değerlendirilmesi ile sınırlıdır. ACTH'ye adrenal yanıt, akut hipofiz yetmezliğinde normal kalacaktır, bu nedenle ACTH stimülasyon testi tanısal olarak yararlı değildir. Tiroid fonksiyonu, tiroksinin (T4) uzun yarılanma ömrü nedeniyle başlangıçta normal olabilir, bu nedenle tekrarlanan ölçümler önemlidir. Lenfositik hipofizitli hastaların yarısında santral hipotiroidi görü-

lür. Prolaktin seviyesi anormal derecede düşük olabileceğinden faydalı olabilir. Lenfositik hipofizitte eksik olan hipofizer hormonların replasmanı yapılır. Görme ve nörolojik bozukluk geliştiğinde cerrahi düşünülür. Gebelikte ilişkili hipofizitlerde hipofizer eksiklikler tam veya parsiyel düzelebilir. İlk gebelikte lenfosittik hipofizit görülse de diğer gebeliklere engel değildir, gondotropik yetmezlik devam ederse ovulasyon indüksiyonu yapılabilir (16).

SHEEHAN SENDROMU VE HİPOFİZER APOPLEKSİ

Sheehan sendromu, post-partum hemoraji sebebiyle hipofiz bezinde enfarkt ve nekroza neden olan hipofizer yetmezlik sebebidir. Klinik hızla gelişen baş ağrısı, görme kaybı ve hipofizer yetmezlik ile karakterize olabilir. Akut olarak ve gürültülü başlayabileceği gibi sessiz ve silik şekilde de başlayabilir. Post-partum dönemde laktasyonun başlamaması veya yetersizlik tipiktir. Prolaktin düzeyinin $<4\text{ng/ml}$ olması laktasyonun olmaması ile ilişkili iken $>7.8\text{ng/ml}$ olması normal laktasyon ile ilişkilidir (17). Ortaya çıkan hipopituitarizm tablosu değişkenlik gösterebilir ve zamanla etkilenen aks sayısı artabilir. Diabetes insipidus nadirdir, olursa parsiyel yetmezlik gelişir (18). Sheehan sendromlu kadınlar spontan tekrar gebe kalabilir. Spontan olmazsa ovulasyon indüksiyonu yapılabilir.

Hipofizer Apopleksi ise çoğunlukla daha önce tanı almamış bir hipofiz adenomunun varlığında gelişen akut enfarkt veya akut kanama durumudur. Ölümcül seyredebilir ve acil müdahale gerekebilir. Klinik bulguların spesifik olmaması sebebiyle tanı atlanabilir. Ciddi hipotansiyon, hipotansif şok, nörolojik bulgular ve hormon yetmezliğine ait olabilecek bulguların varlığında akla gelmelidir. Tanıdan şüphelenilmesi durumunda test sonuçları beklenmeden acil glukokortikoid tedavi ve hemostatik cerrahi yapılmalıdır (19).

DIABETES İNSİPIDUS

Gebelikte diabetes insipidus (DI) başlaması oldukça nadirdir ($4/100.000$ gebelik). Gerçek prevalansı parsiyel DI vakalarının gözden kaçması nedeniyle bilinmemektedir. Diabetes insipidus günde 2-2,5lt'den fazla hipotonik ve hipozmolar ($<250-300\text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$) idrar çıkışı ile yüksek serum osmalalitesi ($>280\text{ mOsm/L}$) ve hipernatremi (sıklıkla $>140\text{ mmol/L}$) ile tanımlanabilir. Normalde gebelikte hipernatremi aksine görülmez. Gebelikte su kısıtlama testi ve serum AVP ölçümü önerilmez (14).

Gestasyonun 7. Haftasından sonra plasental vazopresinaz üretilmeye başlar, 3. trimesterde pik yapar. Buna bağlı olarak gebelikte geçici DI ortaya çıkabilir. Bu durum ayrıca, gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi önemli hepatik patolojilerin sonucu da olabilir. Bu durumda, plasental vazopresinazın hepatik yıkımı azalır. Bu nedenle, gebelikte DI başlatabilecek diğer hipofiz bozukluklarının yanı sıra karaciğer hastalığını da dışlamak önemlidir. Vazopresinaz aktivitesi post partum 5-6. haftada düşer, gestasyonel olan DI düzelir, sonraki gebeliklerde genellikle tekrar etmez (14).

DI semptomları, plasental vazopresinaz üretimi ve buna bağlı olarak anti-diüretik hormon (ADH) seviyelerindeki azalmanın bir sonucu olarak gebelikte kötüleşebilir. Desmopresin tedavisi gebelikte güvenlidir ve herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Gebelikte normalden daha yüksek bir doz gerekebilir. Doğumdan sonra dozu hızla azaltmak önemlidir.

DI arka hipofizin bir bozukluğu olduğundan, oksitosin üretiminin azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Doğum eylemi ilerlemeyebileceğinden ve artan uterus atonisi olasılığı olduğundan, bunun doğumda önemli sonuçları olabilir (20).

SONUÇ

Gebelikte gerekli olan kapsamlı hormonal adaptasyonlar hamilelik, doğum ve emzirmenin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için çok önemlidir. Hamilelikte hemen tüm endokrin aks değişir; bu nedenle endokrin fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan testler dikkatle yorumlanmalıdır. Hamilelikte meydana gelen değişiklikler, endokrin hastalıkların klinik ilerlemesini de değiştirebilir, bu nedenle doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde sık takip gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Molitch ME. Pregnancy and Endocrine Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):xv-xvi. doi: 10.1016/j.ecl.2019.06.001. PMID: 31345530.
2. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988 Aug;85(2):217-20. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80346-2. PMID: 3400697.
3. Motivala S, Gologorsky Y, Kostandinov J, Post KD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Dec;40(4):827-36. doi: 10.1016/j.ecl.2011.08.007. Epub 2011 Sep 23. PMID: 22108282.
4. Mortimer AM, Bradley MD, Likeman M, Stoodley NG, Renowden SA. Cranial neuroimaging in pregnancy and the post-partum period. *Clin Radiol.* 2013 May;68(5):500-8. doi: 10.1016/j.crad.2012.08.024. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23063171.
5. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3467-8. doi: 10.1172/jci64455. PMID: 23193578; PMCID: PMC3461927.

6. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med*. 1985 May 23;312(21):1364-70. doi: 10.1056/NEJM198505233122106. PMID: 3887166.
7. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162(3):453-75. doi: 10.1530/EJE-09-0923. Epub 2009 Nov 24. Erratum in: *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162(6):1167. PMID: 19934270.
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMĐ) Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019.
10. Woodmansee WW. Pituitary Disorders in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019 Feb;37(1):63-83. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.009. PMID: 30470276.
11. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Mar;14(2):85-96. doi: 10.1080/17446651.2019.1571909. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30696300.
12. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25356808.
13. Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):R259-R266. doi: 10.1530/EJE-17-1058. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29523633.
14. Chanson P. Other Pituitary Conditions and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):583-603. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.005. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31345525.
15. Vila G, Fleseriu M. Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgz112. doi: 10.1210/clinem/dgz112. PMID: 31652320.
16. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hypophysitis: diagnosis and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2018 Sep;179(3):R151-R163. doi: 10.1530/EJE-17-0009. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29880706.
17. Chrisoulidou A, Boudina M, Karavitaki N, Bili E, Wass J. Pituitary disorders in pregnancy. *Hormones (Athens)*. 2015 Jan-Mar;14(1):70-80. doi: 10.1007/BF03401382. PMID: 25885105.
18. Keleştimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6(4):181-8. doi: 10.1023/b:pi-tu.0000023425.20854.8e. PMID: 15237929.
19. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R179-90. doi: 10.1530/EJE-14-0794. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452466.
20. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep;34(5):101384. doi: 10.1016/j.beem.2020.101384. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32205050.