

Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularına Yaklaşım: İnfertilite Tedavisi ve Uzun Dönem Yönetim

Approach to Hypogonadotropic Hypogonadism Cases: Infertility Treatment and Long-Term Management

Pınar Solmaz Hasdemir¹, Hasan Terzi², Semra Oruç Koltan¹

1 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Manisa
2 Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli

ÖZET

Amaç: GnRH veya gonadotropin yetmezliğine bağlı ortaya çıkan tablo Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) olarak adlandırılır. Bu derlemenin amacı, hipogonadotropik hipogonadizmin ortaya çıkış nedenleri, tanı ve tedavi prensiplerini irdelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu derleme, PubMed ve Scopus bilgi toplama merkezlerine 'hipogonadotropik hipogonadizm, infertilite, anovulasyon' anahtar sözcükleri girilerek konu ile ilgili makalelerin toplanıp, elde edilen bilgilerin sistematik olarak özetlenmesi suretiyle elde edilmiştir.

Bulgular: Hipogonadotropik Hipogonadizm' de hipotalamustan gonadotropin salıverici hormonda (GnRH) azalma veya GnRH uyarısına hipofizin yanıtı kalması söz konusudur. Anovulasyon görülen kadınların %5-10' u bu gruba dahildir. Primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer HH' de genetik etiyoloji üzerinde durulmaktadır. HH olgularında uygun tanı ve gonadotropin destek tedavisi ile fertilitate sağlanabilir. Sonuç: HH tipik olarak düşük veya uygunsuz gonadotropin seviyelerine bağlı olarak dolaşımdaki sex steroidlerinde düşüklükle karakterizedir. HH' in dikkatli ve erken tanısı olumsuz fiziksel ve psikolojik sekelleri ortadan kaldırarak normal kemik kitlesinin korunmasına ve fertilitenin restorasyonuna olanak tanır.

Anahtar Kelimeler: Anovulasyon, hipogonadotropik hipogonadizm, infertilite.

ABSTRACT

Aim: Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is a condition of GnRH or gonadotropin deficiency. The aim of this study was consideration of the reasons, mechanisms, diagnosis and management of HH.

Material and Methods: The key words of 'hypogonadotropic hypogonadism, infertility and anovulation' entered to PubMed and Scopus database centers. The related articles summarized in this review.

Results: HH is the situation of the lessens of the Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) release from hypothalamus or the inadequate response of the hypophys to the GnRH stimulation. HH comprises 5-10% of the anovulatory women. Two subgrupes defined as primary and secondary types. The genetic basis is important for the primary type. Fertility is possible with proper diagnosis and gonadotropin supportive treatment.

Conclusion: HH is characterised by the low blood levels of sex steroids resulted from the low or improper levels of gonadotropins. Attentive and early diagnosis of HH could prevent the negative psychological and physical sequelae and facilitates the normal bone mass and the restoration of fertility.

Key words: Anovulation, hypogonadotropic hypogonadism, infertility.

İletişim (Correspondence):

Uz. Dr. Hasan Terzi / Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli
Tel: 05053515576 / E-mail: drhsterzi@yahoo.com

GİRİŞ:

Hipogonadotropik Hipogonadizm; GnRH veya Gonadotropin yetmezliği durumu olup, santral hipogonadizm, hipotalamik amenore veya WHO grup 1 anovulasyon olarak da isimlendirilebilir. Hipotalamustan gonadotropin salıverici hormonda (GnRH) azalma veya GnRH uyarısına hipofizin yanıtsız kalması söz konusudur. Anovulasyon görülen kadınların %5-10' u bu gruba dahildir.

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) olguları;
1- primer (izole),
2- sekonder (edinilmiş) olarak ikiye ayrılır.

Primer HH:

Primer HH, nadir görülür. GnRH salınımı dışındaki diğer hipotalamik ve anterior hipofizer fonksiyonlar normaldir. Kallmann Sendromu, CHARGE sendromu gibi konjenital, genetik defektlerden kaynaklanır.

Kallmann Sendromu: GnRH ve olfaktör nöronların hipotalamusa doğru migrasyonundaki defektten kaynaklandığı düşünülmektedir. Anosmi, nörolojik problemler (synkinezi, görme anormallikleri), renal anormallikler ve midfasiyal defektler eşlik eder. % 50 olguda X' e bağlı geçiş söz konusudur. Kadınlarda 1/50000, erkeklerde 1/10000 oranında görülür.

Kallmann sendromu da dahil olmak üzere, hipogonadotropik hipogonadizm olgularında bu güne kadar 20' nin üzerinde sorumlu gen tarif edilmiştir. FGFR1 ve CHD7 sık rastlanılan sorumlu genlerdir. Pitüiter hormon yetmezliğinin de eşlik ettiği durumlarda en sık rastlanılan mutasyonlar, PROP1 mutasyonlarıdır (1). Bu olgularda mutasyonlara en sık neden olan genler KAL1, FGFR1, and GNRHR' dir. KAL1 geni mutasyonu, anosmi ve GnRH yetmezliğine neden olur (2, 3). FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1) mutasyonlarına hem Kallmann sendromu, hem de normoosmik HH olgularında rastlanır (4). Söz konusu mutasyonlar, olguların %10' undan sorumludurlar (5).

GNRHR gen mutasyonları: GNRH1 geni, üreme sistemindeki en önemli genlerden biridir. Hipotalamus, hipofiz, plasenta, over ve memeden

salgılanır. Eksikliği, komplet veya parsiyel izole hipogonadotropik hipogonadizme (IHH) neden olur (6, 7). Komplet IHH' da GnRH' a cevap yoktur, düşük LH ve düşük FSH varlığı söz konusudur ve pubertal gelişim yoktur (8). Parsiyel IHH durumunda da LH ve FSH düşüktür, pubertal gelişim var ancak yetersizdir (9). GNRHR mutasyon prevalansı, 165 IHH' li hastada yapılan araştırmada (>95% mutasyon) 3/165 (1.8%) olarak bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada otozomal resesif IHH'lerin %40'ında, sporadik IHH'lerin %16'sında GNRHR mutasyonuna rastlanmıştır. Bu olgularda ovulasyon indüksiyonunda yeterli LH artışının sağlanamaması, östrojen seviyesinin yeterince artmaması, ovulasyonun spontan gerçekleşmemesi durumlarından ötürü, infertilite tedavisi sırasında verilen pulsatil GnRH dozunun artması gerekir (11).

Sekonder HH:

Sekonder HH primer olgulardan çok daha sık olup, serebral-pitüiter tümörler, pitüiter apopleksi, kafa travması, opioidler, steridler gibi bazı ilaçların uzun süreli kullanımı, radyasyon maruziyeti veya sistemik hastalıklardan dolayı ortaya çıkar. Stres veya egzersiz ilişkili amenore ve anoreksiya nervoza da bu gruba dahildir. Tablo 1' de hipogonadotropik hipogonadizm in edinsel sebepleri yer almaktadır. Puberte gelişiminin (meme gelişimi veya menarş) olmaması, gecikmesi veya yetersiz oluşu, libidoda azalma, infertilite, koku alma duyusu yokluğu (Kallmann sendromu için) veya kısa boy varlığında HH' den şüphe edilmelidir. Tanı için kullanılacak testler; kan FSH, LH, TSH hormon düzeyi ölçümleri, GnRH' a LH yanıtı ölçümü, hipotalamik-hipofizer manyetik rezonans görüntüleme (tümör vb. varlığı araştırma amaçlı), genetik testler (primer HH araştırılmasına yönelik), koku testi, BMD ölçümü, renal ultrasonografidir.

Laboratuvar testleri, genellikle düşük veya normal serum FSH, düşük serum Estradiol düzeyleri (azalmış GnRH sekresyonuna veya GnRH' a pitüiter duyarsızlığına bağlı) şeklinde bulunur. Prolaktin düzeyi genellikle normaldir. Bu durumun olası klinik yansımaları; gecikmiş puberte, düzensiz menstrüel sikluslar (oligomenoreden çok amenore şeklinde),

erken menopoz, infertilite, azalmış kemik dansitesi, koltuk altı ve pubik kıllanmada azalma, gecikmiş puberte nedeniyle kendine güven eksikliği, azalmış libido gibi seksüel problemler şeklindedir. Progesteron çekilme kanaması olmaz.

Tedavi, nedene yönelik olarak planlanır. Hipogonadal adolesanlar için tedavinin amacı, normal puberte gelişiminin ve istendiği vakit de fertilitenin restorasyonudur. Stres kaynakları, yeme bozuklukları veya zorlayıcı egzersizler ortadan kaldırılabilsen fertilitate açısından büyük ölçüde başarı sağlanır. Bu nedenle ilaç tedavisinden önce yaşam tarzı değişiklikleri denenmelidir. Fertilitate arzusu olan olgularda GnRH agonisti veya Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu önerilir. Bunun dışındaki olgularda Östrojen+ Progesteron hormon destek tedavisi yeterli olur.

Lomber vertebra, femur boynu ve kalça BMD ölçümü, HH tanısı konduğunda ve osteroporotik olgularda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından sex steroid tedavisinin birinci yılında yapılmalıdır.

Primer HH (KAL 1 defektli) hastalarda unilateral böbrek agenezisine daha sık rastlandığı için, Renal USG önerilmelidir.

Tablo 1- Hipogonadotropik Hipogonadizm' in Edinsel Sebepleri

Hipogonadotropik Hipogonadizmin Edinsel Sebepleri
Tümörler
Prolaktinoma
Rathke kesesi kisti
Kraniofarengioma
Germinoma
Teratoma
Menenjioma
Glioma
Astrostitoma
Metastatik tümörler (meme, akciğer, prostat)
Fonksiyonel Gonadotropin Yetmezliği
Kronik sistemik hastalıklar
Akut hastalıklar
Malnutrisyon
Primer hipotiroidizm
Hiperprolaktinemi
Obezite
Diabet
Cushing sendromu
Anoreksiya nervoza
Bulimia
Otoimmün hastalıklar
Nefrotik Sendrom
Orak hücreli anemi
Talasemi
Alkolizm
İnfiltratif Hastalıklar
Hemokromatoz
Sarkoidoz
Granüloamatöz hastalıklar
Histiyositozis X
Lenfositik hipofizit
Enfeksiyonlar
Tüberküloz
HIV/ AIDS
Sifiliz
Fungal
Travma
Kontüzyon
Kafatası kırığı
Hipofiz sapı travması
Hipofizektomi
Vasküler
İskemi
Sheehan sendromu
Pitüiter apopleksi
İlaçlar
Opioidler
Anabolik steroidler
Kortikoidler
Narkotikler

Hipogonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite:
İnfertilite şikayeti olan çiftlerin %18- 25' inde ovulatuvar disfonksiyon mevcuttur. Bu kadınların çoğu oligomenoreik olup, sıklıkla 35 gün ile 6 ay arası değişen menstrüel siklus aralığı tarif ederler ve bu olgularda ovulasyon çok nadiren gerçekleştiği için, spontan gebelik şansları oldukça düşüktür. Anovulatuvar hastalarda ovulasyon indüksiyonunun amacı, monofoliküler gelişim sağlamaktır. Bu yönü ile anovulatuvar hastalarda ART amacıyla uyarılan multipl follikül gelişiminden (kontrollü ovaryan hiperstimülasyon) ayrılır. Ovulasyon indüksiyonunda yöntem seçilirken; etkinliği, maliyeti, riskleri, potansiyel komplikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır ve doğru ovulasyon indüksiyonu protokolünü tercih edebilmek için, anovulasyonun nedenlerini net bir şekilde anlamak gerekir.

WHO' nun klasifikasyonu, bu anlamda oldukça yol göstericidir;

1-Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (WHO grup 1)

2-Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon (WHO grup 2)

3- Hipergonadotropik Hipoöstrojenik anovulasyon (WHO grup 3)

4- Hiperprolaktinematik anovulasyon

Grup 1 ve grup 2 olgular, infertilite olgularının % 30' unu kapsamaktadır. Anovulatuvar kadınların ise %5- 10' u WHO grup 1' e dahildir.

GnRH, reproduktif fonksiyonların nöroendokrin kontrolünde temel rol oynamaktadır. GnRH ve LH' ın pulsatil salınımı, seksüel fonksiyonların gelişiminde ve düzenli menstrüel siklusların sağlanmasında temel rol üstlenir. Kronik malnutrisyon, aşırı düşük kalori alımı veya yaşlanma gibi GnRH pulsatilitesinin inhibe olduğu durumlarda fertilitenin etkilendiği, seri çalışmalarla gösterilmiştir (12).

WHO grup 1 infertilite olgularında uygun olan tedavi şekli, pulsatil GnRH tedavisidir (13). GnRH' ın bir infüzyon pompası vasıtasıyla pulsatil uygulaması, endojen FSH ve LH üretimini uyarır. FSH ve LH' ın normal değer aralığına uygun oluşu,

multifoliküler gelişimin ve ovaryan hiperstimülasyonun az olmasını sağlar. Oysa kontinüe GnRH tedavisi, gonadotropin salınımında azalmaya neden olur. Tedavi, normal pulsatil GnRH salınımını taklit eder şekilde 60-90 dakika aralıklarla 2,5-10 mikrogram/ her atımda olacak şekilde uygulanır. İntravenöz uygulama, subkutan uygulamaya göre daha üstündür (14, 15). Multipl gebelikleri önleyebilmek için, tedaviye mümkün olan en düşük dozla başlanmalıdır. Sonrasında doz, ovulasyon için gerekli olan en düşük doza ulaşıncaya kadar yavaş yavaş arttırılır. Ovulasyon sonrasında pulsatil GnRH uygulaması sonlandırılıp, korpus luteum HCG ile desteklenmelidir. Ortalama 4 haftada bir görülen düzenli menstruasyon, ovulatuvar siklusun bir işareti olup, tedavinin takibi açısından USG ve serum PGT ölçümlerine gerek yoktur. Pulsatil GnRH tedavisi ile ovulasyon oranları % 90 ve gebelik oranları % 80 civarında bildirilmiştir (16). Nadiren flebit gibi lokal komplikasyonlarla karşılaşılabilir.

38 hipogonadotropik anovulatuvar (WHO grup 1) olguyu kapsayan çok merkezli bir çalışmada, hastalara 150 IU/gün rFSH ve 75 IU/gün rLH (doz ayarlanması seçeneği olmak üzere) üç sıklusa kadar tek ciltaltı enjeksiyon şeklinde toplam 84 tedavi siklusunda uygulanmıştır. 38 olgunun 15'inde (%39,5) gebelik elde edilebilmiş, yalnızca 3 olguda hafif-orta şiddette ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişmiştir. Sonuç olarak, hipogonadotropik anovulatuvar olgularda kombine rFSH ve rLH tedavisi, folliküler gelişim, ovulasyon ve gebelik gelişimi açılarından başarılı ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir. Günlük 150 IU rFSH ve 75 IU rLH doz kombinasyonu çoğu hastada yeterli olmakla birlikte, küçük bir hasta grubunda >75 IU rLH/ gün doz gerekebilir (17).

Hipogonadotropik Hipogonadizm olgularındaki IVF sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla yapılmış retrospektif bir araştırmanın sonuçlarına göre, 58 HH olgusu ile 116 tubal faktör infertilite olgusu değerlendirmeye alınmıştır. HH olgularında ovulasyon indüksiyonu için insan menopozal

gonadotropini (hMG) kullanılmıştır. 58 olgunun 53'ü (%91,3) ovulasyon indüksiyonuna uygun yanıt vererek embriyo transferine alınmıştır. HH olgularında daha fazla miktarda ve daha uzun süreli gonadotropin ihtiyacı görülmekle birlikte, toplanan oosit sayısı ve implantasyon oranları açılarından gruplar arası fark saptanmamıştır. Ek olarak gebelik oranları (% 53,8' e 48,6) ve multipl gebelik oranları (%63,4' e 48,4) da her iki grupta benzer olarak saptanmıştır. HH grubunda düşük oranı %3,4 olup, hiçbir olguda ciddi OHSS izlenmemiştir. Çalışma sonucunda, başarısız ovulasyon indüksiyonu öyküsü bulunan HH olgularında IVF, tubal faktör infertilite olgularındaki kadar başarılı bir seçenektir sonucuna varılmıştır (18).

HH olgularında rekombinant-FSH ve rekombinant-LH' in 2/1 oranında kullanımı ile yüksek oranda saflaştırılmış insan menopozal gonadotropini (hMG-HP) kullanımını karşılaştıran bir çalışmada, 25- 36 yaş aralığında 35 olgu iki gruba ayrılmış. 18 olguya 150 IU hMG-HP (150 IU FSH + 150 IU LH-benzeri aktivite) ve 17 olguya da 150IU r-hFSH/75IU rhLH günlük olarak maximum 16 gün olacak şekilde uygulanmıştır. Çalışma sonucunda HH olgularında FSH-uyarılı folliküler gelişimin sağlanmasında LH, hCG' ye daha üstün olarak bulunmuştur (19).

Gonadotropin tedavisi, esasen normagonadotropik anovulatuvar (WHO grup 2) olgularda kullanılmakta olup, WHO grup 1 anovulatuvar kadınlarda, hipopitüitarizm' de veya hipotalamik amenore' de ikinci basamak terapi olarak kullanılır. Amaç tek dominant follikül elde etmektir. FSH stimülasyonuna ovaryan yanıt kişiden kişiye değişkenlik gösterdiğinden dolayı, kişiye özel tedavi ve monitörizasyon protokollerine ihtiyaç duyulur.

Büyüme hormonu yetersizliği (GHY):

Büyüme hormonu (GH) yetersizliği, kötü gebelik oranları ile ilişkilidir. Kadınlarda GH, gonadotropin düzeylerinin (IGF-1 aracılığıyla) modülasyonu yanı sıra, folliküler matürasyon üzerine direkt etkiye de sahiptir. GH tedavisi, GHY olgularında over yanıtı ve uterin morfoloji açılarından önemli bir rol oynadığından dolayı, açıklanamayan infertilite' nin

olası bir sebebi olarak akılda bulundurulmalıdır (20).

Pitüiter tümörlü olgularda infertilite tedavisi:

Pitüiter tümörler, uygunsuz hormon sekresyonu veya hacimleri nedeniyle gonadal fonksiyonların bozulmasına neden olabilirler. Bu olgularda fertilitenin restorasyonu amacıyla Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu tedavisi kullanılabilir. Hormon salgılayan adenomlarda ise dopamin agonistleri tercih edilmelidir (21).

TARTIŞMA:

HH, tipik olarak düşük veya uygunsuz gonadotropin seviyelerine bağlı olarak dolaşımdaki sex steroidlerinde düşüklükle karakterizedir (22). Başlıca primer (izole) ve sekonder (edinsel) tip olarak iki başlık altında incelenebilir. Primer HH etiolojisinde sorumlu 20 kadar gen tarif edilmiştir. Sekonder HH ise edinilmiş patolojilere sekonder olarak ortaya çıkan gonadotropin yetersizliğini ifade eder. Tanı, uygun laboratuvar testleri ile kolaylıkla konabilir. HH' in dikkatli ve erken tanısı olumsuz fiziksel ve psikolojik sekelleri ortadan kaldırarak normal kemik kitlesinin korunmasına ve fertilitenin restorasyonuna olanak tanır .

KAYNAKLAR

- 1-Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. Mol Cell Endocrinol. 2013;370:138-48.
- 2- Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. Nature. 1991 Oct 10;353(6344):529-36.
- 3-Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J, et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. Cell. 1991;67: 423-35.
- 4-Koika V, Varnavas P, Valavani H, et al. Comparative functional analysis of two fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) mutations affecting the same residue (R254W and R254Q) in isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). Gene. 2013; 516: 146-51
- 5-Novo A, Guerra IC, Rocha F, et al. Kallmann syndrome in a female adolescent: a new mutation in the FGFR1 gene. BMJ Case Rep. 2012; 29;2012.

- 6-Mason AJ, Hayflick JS, Zoeller RT, et al. A deletion truncating the gonadotropin-releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the hpg mouse. *Science*. 1986; 234: 1366-71.
- 7-Nakayama Y, Wondisford FE, Lash RW, et al. Analysis of gonadotropin-releasing hormone gene structure in families with familial central precocious puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70:1233-8.
- 8-Layman LC, Cohen DP, Jin M, et al. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet*. 1998; 18:14-5.
- 9-de Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med*. 1997; 337(22):1597-602.
- 10- Bhagavath B1, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med*. 2007; 25: 272-86.
- 11- Meysing AU, Kanasaki H, Bedecarrats GY, et al. GNRHR mutations in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism highlight the differential sensitivity of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone to gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7):3189-98.
- 12- Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J*. 2009;56:729-37.
- 13- Martin KA, Hall JE, Adams JM, et al. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:125-9.
- 14- Jansen RP. Pulsatile intravenous gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction: determinants of follicular and luteal phase responses. *Hum Reprod*. 1993 Nov;8 Suppl 2:193-6.
- 15- Martin K, Santoro N, Hall J, et al. Clinical review 15: Management of ovulatory disorders with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71:1081A-1081G.
- Filicori M, Flamigni C, Dellai P, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 1215-20.
- 16- Burgués S; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod*. 2001; 16:2525-32.
- 17- Ulug U, Ben-Shlomo I, Tosun S, et al. The reproductive performance of women with hypogonadotropic hypogonadism in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet*. 2005; 22:167-71.
- 18- Carone D, Caropreso C, Vitti A, et al. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35: 996-1002.
- 19- Milardi D, Giampietro A, Baldelli R, et al. Fertility and hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:71-4.
- 20- Hirshfeld-Cytron J, Kim HH. Treatment of infertility in women with pituitary tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6: S55-62.
- 21- Silveira LF1, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:1781-8.