

# Addison Hastalığı ve Gebelik - Olgu Sunumu

## A PATIENT PRESENTATION: A PREGNANCY FOLLOW-UP WITH ADDISON DISEASE

Filiz AVŞAR\*, Rahime BEDİR\*\*, Süleyman ESERDAĞ\*\*\*

\* Doç.Dr., Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

\*\* Ast.Dr., Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

\*\*\*Dr., Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Addison hastalığı gebeliğe nadiren komplike bir endokrin bozukluktur. Bu olgumuzda Addison hastalığı olan bir gebeye yaklaşım değerlendirildi.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

**Materyal ve Metod:** 32 yaşında, gebelikten üç yıl önce Addison teşhisi konulmuş ve günde 7.5 mg oral prednizolon tedavisi alan hastanın gebelik boyunca takibi yapıldı. Otuzyedinci gebelik haftasında fetal distres ve EMR endikasyonu ile 20 mg prednizolon preoperatif verilerek C/S yapıldı.

**Bulgular:** Hastamız 12. gebelik haftasında hiperemesis gravidarum olup tıbbi tedavi aldı. Üçlü testte HCG seviyesinin yüksek olması nedeniyle (2.40 MOM) amniosentez yapıldı ve sonuç normal (46 XX) idi. 37. gebelik haftasında düşük amniyon volümü (AI:5 cm), 3-4 haftalık gelişme geriliği ve anormal uterin arter dopleri nedeniyle hastamız hospitalize edildi. Fetal distres ve EMR endikasyonu ile preoperatif 20 mg prednizolon verilerek C/S yapıldı. 2270 gr, 6-8 apgar skorlu bir kız bebek doğurtuldu.

**Sonuç:** Gebelikte nadiren komplike olan, addison hastalıklı bir gebelik olgusuna yaklaşım değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Addison hastalığı, Gebelik

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:238-240

### Summary

**Objective:** Presentation of a case of pregnancy with Addison disease which is rarely encountered.

**Institution:** Dr. Zekai Tahir Burak Obstetrics and Gynecology Hospital, ANKARA

**Material and Method:** 32 year -old patient who was diagnosed having Addison's disease 3 years before pregnancy, using medication of prednisolone 7.5 mg daily per oral, had caesarian section with the indication of fetal distress and premature membran rupture, at 37 th week of gestation, by administration 20 mg prednisolone preoperatively.

**Results:** The patient had hyperemesis gravidarum at 12 th week of gestation and had medical treatment. Having higher HCG levels (2.40 MOM) in triple test, amniosentesis was performed and the result was normal (46 XX). At 37 th week of gestation, she has been hospitalized as she had decreased intrauterine amniotic volume (AI : 5 cm) and had 3-4 weeks of growth retarded fetus with the indication of fetal distress and premature membrane rupture. And 2270 gr weighted a female baby with apgar scores of 6-8 has been delivered.

**Conclusion:** Current approach to pregnancy complicated with Addison's disease has been reviewed.

**Key Words:** Addison's disease, Pregnancy

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:238-240

Addison hastalığı gebelikte nadir görülen bir endokrinopatidir. Bulantı, kusma, pigmentasyon gibi semptomlar gebelik ve addisonda benzer semptomlar olduğundan tanı koymak zordur (1,2).

Subklinik adrenokortikal yetmezlik gebelikteki metabolik değişikliklerle maskelense de, doğumun stres etkisi ile puerperal addison krizi potensiyel fatal bir komplikasyon olarak yerini korumaktadır. Uygun doz erken steroid replasman tedavisi ile, tedavi edilmemiş glukokortikoid eksikliğinin yüksek maternal mortalite ve fetal morbiditesinden kaçınılmış olur (3). Bu olgumuzda addison hastalığı olan bir gebeye yaklaşım, tanı, tedavi, doğum sırasında ve sonrasında yapılması gerekenler değerlendirildi.

### Olgu Sunumu

Otuziki yaşındaki primigravit hasta, üç yıl önce, dış apsesine bağlı geçirilmiş sepsis sonucu ortaya çıkan addison hastalığı nedeniyle endokrinoloji bölümünde takip edilmiş. Prednizolon (sabah 5 mg, akşam 2.5 mg) ve günde bir kez fludrokortizon asetat alıyor. Gebelik takibine gebe kaldığı tarihten itibaren düzenli gelen hastanın ilk 12 haftalık takibinde bulantı, kusma şikayeti mevcuttu. Bu nedenle hastaneye yatırılan hastada sıvı elektrolit dengesi ayarlandı. İlk trimesterde 2.5 kilo alımı ve ALT, AST'de minimal artış dışında patoloji görülmedi.

Onyedini-onsekizinci haftada steroid balansı ayarlamak için bakılan plazma kortizolü ve ACTH düzeyi normal bulundu. İkinci basamak ultrasonu normal olan hastanın

üçlü testinde AFP: 1.31 , HCG: 2.40, E3 : 0.69 Mom değerinde ve toplam risk 1/485 idi. Hastaya yüksek HCG düzeyinin addison hastalığına bağlı olabileceği konusunda bilgi verildikten sonra kendisinin talebi üzerine amniyosentez yapıldı. Kromozom analizi 46 xx bulundu.

Yirmidört- otuzbir haftalık dönemde, Na, K, Cl, kortizol ve ACTH değerleri normal, ancak 50 gr OGL Testi yüksek (184 mg/dl) bulundu. Bu değer yüksek olmasının steroide bağlı olabileceğini düşündüğümüz ve hastamızı riske sokmak istemediğimiz için 100 gr OGTT yapılmadı. Hastaya diyet önerisinde bulunuldu. AKŞ ve TKŞ sonuçlarıyla takip edilen hastanın bu değerleri gebelik süresince normal seyretti.

Otuzyedinci gebelik haftasında, fetal ultrasonda amniyotik indeks normalin alt sınırında olup (AI=5-6 cm), fetal baş ve gövde gelişimi 34.5 hafta ekstremite gelişiminin 33 hafta ile uyumlu olması ve sol uterin arterde patolojik kan akımı (a/b: 3 ve diastolik çentik mevcut) tespit edilmesi üzerine hasta, intrauterin gelişme geriliği + oligohidroamniyos + Addison hastalığı tanısı ile hastanemiz yüksek riskli gebelik kliniğine yatırıldı. Hasta obstetrik kontrendikasyon olmadıkça vajinal doğum yapabileceği konusunda bilgilendirildi.

Tüm gebeliği boyunca prednizolon tedavisi devam eden hasta eylem sırasındaki doz ayarlanması için endokrin bölümünde konsülte edildi. C/S ye alınması gerekli görürse preop 20 mg prednizolon intramuskuler yapılması ve intravenöz serum fizyolojik infüzyonu ile sezeryanın tamamlanması ve postop steroid tedavisinin prednizolon (sabah 5 mg, akşam 2.5 mg) ile sürdürülmesi önerildi. Takip sırasında membran rüptürü ve fetal distres gelişmesi üzerine hasta C/S ile opere edildi. Preoperatif dönemde, hastaya 20 mg prednizolon intramuskuler yapıldı. 2270 gr ağırlığında, birinci dakika apgarı 6, beşinci dakika apgarı 8 olan bir bebek doğurtuldu. Postoperatif steroid tedavisi preoperatif dönemdeki doz ve şekliyle devam etti. Postoperatif 3. gününde taburcu edildi.

### Tartışma

Populasyonda addison hastalığının prevalansı milyonda 40'dır. Otoimmün adrenalit İngiltere'de en yaygın nedendir ve böyle hastaların %50'sinde diğer otoimmün hastalıklar mevcuttur (4,5). Addison hastalığı adrenal glandın tüberküloz, metastatik karsinoma, fungal enfeksiyon veya amiloit tarafından destrüksiyonu nedeniyle de oluşabilir (6).

Adrenokortikal bozukluğun genetik veya kazanılmış anormallikleri genelde reproduktif fonksiyon bozukluğuna eşlik ettiği için adrenal bozuklukların tanısı genellikle konseptiyon öncesi konur. Adrenal bozukluklu hastada hormon replasman tedavisi gestasyon boyunca sürdürülür ve hasta monitörize edilir . Bu arada gebeliğe bağlı değişiklikler de akılda tutulmalıdır. Hormon replasman tedavisi ile gebelik, artık kontrendike değildir. (7) Günümüzde

replasman tedavisi alan hastalar kolayca gebe kalabilirler (8).

Primer adrenal yetmezliğin ilk kez gebelikte çıkması nadirdir. Maternal steroidlere fetal katkı olabilir. Semptomlar halsizlik, bitkinlik, kusma ile birlikte veya kusma olmaksızın bulantı, kilo kaybı, anoreksiya, pigmentasyon ve abdominal ağrıyı kapsar. Bu semptomların bir kısmı normal gebelikte de bulunur (7). Semptomlar açısından adrenal yetmezlik ve ilk trimester gebelik semptomları (hiperemesis gravidarum gibi) benzerlik gösterdiği için, yeni başlangıçlı adrenal yetmezlik tanısı puerperyumda, erken gebelikten daha kolay ve sık koyulur (8).

Gebe olmayan hastada addison hastalığı tanısı düşük, kortizol çıkışı (plazma veya üriner) ve ACTH stimülasyonuna cevap yokluğu ile koyulur (9). Maternal adrenokortikal fonksiyon normal gebelikte değişir. Üretim hızının ikiye katlanması ve plazma yarı ömrünün uzaması, plazma kortizol düzeyini yükseltir. Östrojenin indükleyici etkisiyle kortizol bağlayıcı globulin, kortizolun çoğunu bağlar ama aktif serbest fraksiyon da yükselir. Serbest kortizoldeki yükselmenin fizyolojik önemi belli değildir ama kortizol aktivitesinin periferik inhibisyonu için kompensatuar bir cevap olabilir. Üriner serbest kortizol ekskresyonu da artabilir (9).

Gebelikte addison hastalığı tanısını koyarken mevcut belirti ve semptomlar; kusma ile birlikte veya birlikte olmaksızın bulantı, sistolik kan basıncının 100 mmHg nin altında olması ve postural düşüş göstermesi, pigmentasyon artışı, abdominal ağrı, kişilik değişiklikleri, güçsüzlük, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı, tuz iştahı şeklindedir. Laboratuvar bulguları ise; azalmış sodyum, artan potasyum, BUN ve kreatinin, hipoglisemi, plazma kortizol düşüklüğü, 24 saatlik üriner serbest kortizol ekskresyonu normal gebelik düzeyleri altında, plazma ACTH yüksekliği, hızlı ACTH stimülasyon testine anormal kortizol cevabı şeklindedir. Sentetik ACTH kullanılarak hızlı ACTH stimülasyon testi gerçekleştirilir. 250 mikrogram IV uygulanır ve kan örnekleri başlangıçta, 30. ve 60. dakikada alınır. Kortizol düzeyi 18 mikrogram/dl'yi aşmasına rağmen, 7 mikrogram/dl'yi aşan bir artış da gebe olmayan hastada normal kabul edilir. Ortalanma artış gebeliğin I., II., III. trimestrinde sırasıyla 18, 23, 26 mikrogram/dl olarak belirlendi (10).

Subklinik tanı konmamış adrenal yetmezlikli gebeler bu durumu iyi tolere ederler. Ancak enfeksiyon, travma, cerrahi girişim, doğum, aşırı kusmaya bağlı dehidratasyon gibi stres faktörleri hastayı dekompanse duruma sokabilir (8). Hipotansiyon, şok, halsizlik, abdominal ve flank ağrı, bulantı-kusma, apati, anoreksiya, hipotermi ile seyreden abdominal kriz tablosu da gelişebilir. Elektrolit anormallikleri, hiponatremi, hiperkalemi, orta derecede azotemi ve metabolik asidoz sık görülür. Hipoglisemi de olabilir (11). Stres sözkonusu ise ek steroid dozu gereklidir. Literatürün

bir kısmında, kortizol yapım oranının orta ve geç gebelik döneminde gebe olmayan kadından daha fazla olmadığı belirtilmektedir (12-14) Bu nedenle replasman rejimleri gebe olmayanlarla aynı uygulanmaktadır. Bu tedavi genelde hidrokortizon (kortizon) 20 mg sabah, 10 mg akşam ve eşliğinde 9- alfa fludrokortizon 0.05-0.1 mg/gün dozu şeklindedir. 9-alfa fludrokortizon dozu hipotansiyon ve hiperkalemi durumunda artırılır, hipertansiyon ve hipokalemi gözlenirse azaltılır. Kortizol dozu stres, sistemik hastalık, travma veya cerrahi durumlarında iki veya üç kat artırılmalıdır.(15) Bizim gebemizde gebelik seyri sırasında doz artımına ihtiyaç duyulmadı ve gebelik stabil seyretti.

Normington ve Davis geç gebelik döneminde, mineralokortikoide karşı artan sensitivite ve addison hastalıklı bir gebede toxemi benzeri bir sendromu bildirdiler (16). Gebelik boyunca glukokortikoid alan gebe hayvanlarda kongenital anomalilerin özellikle de yarı damak gözlenmesi, glukokortikoid alan gebe kadınlarda endişeye yol açmıştır. Farmakolojik doz glukokortikoid alan 260 gebede yapılan rewiev çalışmasında sadece iki bebekte yarı damak vardı (17). Bu iki anne de steroidleri erken gebelikte fazla dozda alıyordu. 12. haftada palatal prosesin kapanmasından dolayı, bu anomaliler tedaviye bağlandı. Diğer yandan küçük çalışmalar bunları desteklemedi (18). Addison hastalığında verilen hormon replasman amaçlı olduğu için tedavinin yukarıda belirtilen yan etkileri nadiren görülür. Addison hastalıklı replasman tedavisi alan bir gebede gebelik boyunca bulantı ve kusmaya bağlı elektrolit bozuklukları beklenebilir. Kan basıncı ve ağırlık, kan üre, elektrolit ve glukoz konsantrasyonları düzenli antenatal vizitte monitörize edilmelidir. Olgumuzun takip planı endokrinle birlikte yapılmış, düzenli kontrollerinde kan basıncı, ağırlık, kan üre, elektrolit, kan glukoz ,kortizol ve ACTH düzeyleri monitörize edilmiştir. Hormon replasman tedavisi doğum başlayana dek gebelik öncesi dozda sürdürülmelidir. Hastaya doğum boyunca 200 mg im veya iv parenteral hidrokortizon (6 saatlik) verilmelidir. Doğum sonrası doz her 48 saatte bir yarıya düşürülerek gebelik öncesi doza ulaşılır. Emzirme ve doğum sonrasında oral kontraseptif hap alımı kontendike değildir (6).

1962'de Osler adrenal yetmezlikli anne bebeklerinin normalin 500 gr altında olduğunu bildirdi (19). Son çalışmalar da bunu desteklemektedir (15,20). Ancak fetal komplikasyonlar açısından addison hastalıklı gebeler, sağlıklı gebelerden farklı değildir (15,20). Addison hastalıklı gebelerin bebeklerindeki gelişme geriliği muhtemelen hipoglisemi ve hipovolemiden olabilir. Belki de doğru fizyolojik steroid replasman, tedavisi genel olarak verileden (gebelik öncesi doz) daha fazla dozu gerektirir ya da Addison hastalığında ölçülemeyen bazı faktörler fetal büyümeyi negatif etkileyebilir. Bu konu hala açık değildir (9).

Gebelik ve gebeliğe bağlı olarak ortaya çıkan bazı patolojik durumlar (hiperemesis gravidarum, abortus imminens) addison hastasında obstetrik aciller içerisinde geçen adrenal krizi tetikleyici bir faktördür. Ancak bizim gebemizde hiperemesis gravidarum gelişmesine rağmen erken teşhis ve hospitalizasyon ile kriz gelişmesi engellenmiştir. Bu gibi tetikleyici faktörlerde ve travma, infeksiyon ve operasyon gibi durumlarda hastanın halen kullanmakta olduğu steroid dozunun artırılması gerektiği konusunda obstetrisyenin uyanık olması ve hastanın bir endokrin kliniği ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Söylemez F, Cengiz B, Çetinkaya E, et al. Optimal Management of Addison's Disease in Pregnancy. The Annual Meeting of "The Society of Maternal Fetal Medicine & Perinatology" Abstract Book 2002: 42.
2. Gradden C, Lawrance D, Doyle PM, et al. Uses of error: Addison's disease in pregnancy. *Lancet* 2001; 357 (14): 1197.
3. George LD, Selvaraju R, Reddy K, et al. Vomiting and hyponatraemia in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 808-9.
4. Nabarro, J. & Brook, C. Disease of the adrenal cortex. *Medicine* 1975; 8,351.
5. Nerup J. Addison's disease-clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinologica* 1974; 76, 127.
6. Z. M. Van Der Spuy, M. B., Ch.B., M.R.C.O.G. and H. S. Jacobs, M.D., F.R.C.P. Management of endocrine disorders in pregnancy. Part II-pituitary, ovarian and adrenal disease (reviewe article). *Postgraduate Medical Journal* 1984; 60:312-20.
7. Shahla Nader, MD. *Maternal-Fetal Medicine 4th ed: Other Endocrine Disorders of Pregnancy*, 1999: 1027-30.
8. Pihoda JS, Davis LE. Metabolic Emergencies in Obstetrics. *Obstet Gynaecol Clin N Am* 1991; 18 (2):301-18.
9. Richard W, O'Shaughnessy, MDKJ, Hackett, MD. (A Case Report): Maternal Addison's Disease and Fetal Growth Retardation. *The Journal of Reproductive Medicine* 1984; 29(10):752-6.
10. Nolten WE, Lindheimer MD, Oparil S, et al. Deoxycorticosterone in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:414.
11. Baxter JD, Tyrell JB. The adrenal cortex. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism*, ed.2. New York, McGraw-Hill, 1987: 511.
12. Beitins IZ, Bayand F, Angas IG, et al. The Metabolic clearance rate, blood production interconversion and transapental passage of cortisole and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr Res* 1973; 7: 509.
13. Migeon CJ, Kenny FM, Taylor FH. Cortizol production rate: VIII.Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 661.
14. Vagnucci A, Lee P. Diseases of the adrenal cortex in pregnancy. In: Brody SA, Veland K, Kase N, eds. *Endocrine Disorders in Pregnancy*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1989: 177.
15. Albert E, Dalaker K, Jorde R, et al. Addison's disease and pregnancy. *Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 185.
16. Normington EAM, Davies D. Hypertension and oedema complicating pregnancy in Addison's disease. *Br Med J* 1972; 1:148.
17. Bongiovanni AM, Mc Padden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril* 1960; 11:181.
18. Synder RD, Synder D. Corticosteroids for astma during pregnancy. *Ann Allergy* 1978; 41:340.
19. Osler M. Addison's disease and pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967; 41: 67.
20. Hilden J, Ronnike F. On birth weight and gestation period in infants born to mothers with Addison's disease. *Dan Med Bull* 1971; 18: 62.

Geliş Tarihi: 13.06.2002

Yazışma Adresi: Dr.Filiz AVŞAR  
Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, ANKARA