

BÖLÜM 9

GEBELİKTE ADRENAL HASTALIKLAR

Elif GÜNEŞ¹

GİRİŞ

Adrenal hastalıklar gebelikte genel olarak sık görülmezler (1). Ancak tanınmaları anne bebek sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Adrenal yetmezlik (AY) sıklığı 5.5/ 100.000 olarak bildirilmiştir (2). Adrenal kaynaklı Cushing sendromu (CS) tüm CS'luların %17.2'ni oluşturmaktadır (3). Gebelikte bu durum tam tersidir (1). Gebelikte CS tanısı fizyolojik değişimler nedeniyle oldukça zordur (1). Bu nedenle gerçek sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Adrenal adenoma bağlı hiperaldosteronizm (HA) vaka bildiri mi düzeyinde nadirdir; şu ana kadar bildirilen hasta sayısı 50'nin altındadır. Bir diğer nadir hastalık adrenal medulladan köken alan feokromasitomadır (FEO). Yapılan bir çalışmada gebelikte FEO insidansı 7/100.000 olarak bildirilmiştir (4). Tedavideki gelişmeler ile gebelikte FEO mortalitesi %40-50'lerden %5'in altına gerilemiştir (1).

ADRENAL KORTEKS HİPERSEKRESYONU

CS

Gebelikte Cushing hastalığı (CH) fazla glukokortikoid düzeylerinin gonadotropinleri baskılaması ve infertiliteye yol açması nedeniyle nadiren karşımıza çıkmaktadır. Normal popülasyonda CS'nun en sık sebebi CH iken (3), gebelerde en sık sebep adrenal adenom, makronodüler veya mikronodüler hiperplazilerdir (1).

Gebelikte CH'nın tanısı gebelik seyri sırasında ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin benzer klinik ve biyokimyasal tabloya neden olmasından kaynaklı olarak oldukça zordur. Kilo alma, stria, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon

¹ Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, dreelifgunes@gmail.com,

(HT) gibi klinik durumlar gebeliklerde de görülebilir. Proksimal kas güçsüzlüğü, yaş ile uyumsuz osteoporoz ve patolojik kırık gibi bulguların varlığında mutlaka CS akla gelmelidir.

Gebelikte hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında aktivasyon sonucunda fizyolojik hiperkortizolemi meydana gelmektedir. Artışın en önemli sebebi gebeliğin ilk trimesterinde plasenta kaynaklı CRH ve ACTH salgılanmasıdır. Kortizol artışının diğer bir nedeni gebelik ile birlikte artan östrojen seviyelerine bağlı olarak kortizol bağlayıcı globulin düzeylerinin artmasıdır; bunların sonucu olarak plazma, tükürük ve idrar kortizol düzeyleri normale göre 2-4 kat artar (5).

Normal popülasyonda CS'nun tanısında ilk basamak, tarama testleri kullanılarak şüpheli grubun daraltılmasıdır; ancak gebelikte deksametazon süpresyon testleri yanlış pozitif sonuç verebileceği için önerilmez (1). Gebelikte CS tanısında idrar serbest kortizol düzeyleri kullanılabilir. İdrar kortizol düzeyinin normalin 3 katından fazla olması tanı açısından anlamlıdır. Gebelikte CS tanısında kullanılacak bir diğer test gece yarısı tükürük kortizolüdür; ilk trimester için 0.255 mg/dL (7.0 nmol/L), ikinci trimester için 0.260 mg/dL (7.2 nmol/L), üçüncü trimesterde için 0.285 mg/dL (7.9 nmol/L) eşik değerleri kullanılarak değerlendirilebilir (1,5). Tarama testleri ile hiperkortizolemi saptanan hastalarda plazma ACTH düzeyinin ölçülmesi ile ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız CS ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Normal popülasyonda ACTH düzeylerinin <7 pg/ml altında olması adrenal kaynaklı; >30 pg/ml üzerinde olması ise ACTH bağımlı CS düşündürmektedir (3). Aradaki değerlerde ise ayırım için ek testlere ihtiyaç vardır. Ancak gebelikte plasental CRH ve ACTH üretimine bağlı olarak adrenal kaynaklı CS'da da hastaların yaklaşık yarısında ACTH yüksek saptanabilir.

Gebelikte CS yüksek oranda maternal ve fetal sorunlarla ilişkilidir. Gebelik sırasında CS'nun neden olduğu sorunlar; HT, hiperlipidemi, preeklampsi, eklampsi, erken doğum, pre gastasyonel ve gestasyonel diyabettir (1,5). Anne ve bebekle ilgili riskleri azaltmak için HT ve diyabetin kontrol altına alınması oldukça önemlidir (1). Osteoporoz ve buna bağlı olarak gebelik sırasında veya doğum sonrasında kırıklar görülebilir. Bunun dışında yara iyileşmesinde gecikme, psikiyatrik sorunlar da olabilmektedir.

Tedavi

Gebelikte saptanan CS'nun tedavisi; tedavisiz izlem, medikal tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleridir. Gebelik seyrinde CS'nun tedavisinde bu üç seçenekten hangisinin seçileceği çok zor ve dikkatli yönetilmesi gereken konulardandır.

1. Tedavisiz izlem (genellikle tercih edilen yol)

Hafif hastalığı olanlarda öncelikle komorbid durumları tedavi etmek ve CS'na yönelik tedaviler için doğuma kadar beklemektir.

2. Medikal tedavi

Medikal tedavi seçenekleri olarak kabergolin ve metirapon bulunmaktadır. Metirapon tedavisi seyri sırasında deoksikortikosterone artışına bağlı olarak maternal HT ve pre-eklampsi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Mitotan tedavisi ise gebelikte kontrendikedir (5).

3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi gereken hastalarda seçilecek en uygun zaman ikinci trimesterdir. Buna rağmen bebek kaybı riski yüksektir; bu nedenle çok gerekli olmadıkça cerrahi tedavi doğum sonrasına bırakılmalıdır (5).

Primer HA (PHA)

Adrenal adenoma bağlı PHA vaka bildirimi düzeyindedir ve nadirdir. Hiperplaziye bağlı PHA adenoma göre daha fazla rastlanmaktadır (1). Gebelikte de renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) su ve sodyum metabolizmasında önemli rol oynar. Östrojen stimülasyonuna bağlı olarak renin konsantrasyonu artar. Plazma aldosteron konsantrasyonu da progesteron artışı ile sodyum kaybına cevap olarak fizyolojik olarak artar. Gebelikte karaciğerde anjiyotensinojen üretimi artarken anjiyotensin dönüştürücü enzim azalır, böylece tüm RAS komponentlerinde artış görülür. Ancak gestasyonun 20. haftasından önce hipokalemi ve HT saptanırsa PHA taraması yapılır (2, 6).

Hipokalemi bu sendromun klasik bir özelliği olarak bilinir, bilinenin aksine vakaların sadece %40' ında görülür. Distal renal tübüldeki sodyum potasyum değişiminin progesteron tarafından yarışmalı inhibisyonu nedeniyle, gebelik seyrindeki Conn hastalarında hipokalemi sıklığı bundan da azdır. Doğum sonrası dönemde primer hiperaldosteronizmin alevlenmesi, muhtemelen bu progesteron aracılı etkinin kaybıyla açıklanabilir (6, 7).

Gebelikte PHA, kontrolsüz HT ve onunla ilişkili sorunlara neden olur. Kontrolsüz HT uç organ hasarına sebep olarak; proteinüri de artış, pre eklampsi ve eklamsiye neden olarak plasental abruption ve erken doğuma neden olabilir.

Tanı yükselmiş aldosteron varlığında baskılanmış bir renin aktivitesinin gösterilmesiyle konulabilir. Hipokalemi varlığında suprese renin düzeyi ve > 20 ng/dl aldosteron düzeyi varsa ek teste gerek yoktur. Biyokimyasal testler şüpheli ise, daha fazla araştırma doğum sonrasına ertelenebilir. İlave test olarak 24 saatlik idrarda sodyum ve aldosteron düzeyleri ölçülebilir (6).

Tedavi

Uygun antihipertansif tedavi ile tansiyonun regüle edilmesi ve gerekli elektrolit replasmanı yapılarak, cerrahi tedavi için doğum sonrası değerlendirme yapılması daha uygun olacaktır (7).

1. Medikal tedavi

Medikal tedavide kullanılan mineralokortikoid reseptör antagonistlerinden spiranolaktonun gebelikte kullanımı kontrendikedir. Eplerenonun gebelik kategorisi B olup, gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı ile ilgili veriler mevcuttur ve sonuçları olumludur.

2. Cerrahi tedavi

Kontrol edilemeyen hiperaldosteronizm olgularında adrenal adenom varsa 2. trimesterde laparoskopik cerrahi yapılabilir.

ADRENAL KORTEKS HORMON EKSİKLİĞİ

AY

Gebelikte AY artmış maternal ve fetal morbidite ile ilişkilidir. Gebelikte AY nadirdir; yapılan bir çalışmada gebelikte AY prevalansında artış tespit edilmiş ve bu çalışmada AY prevalansının 5.5/100 000'den 9.6/100 000 'ya çıktığı saptanmıştır (8).

Gebelikte adrenal yetmezliğin klinik tanısı: bulantı, kusma, halsizlik ve hiponatremi gibi adrenal yetmezliğin temel klinik özelliklerinin çoğunun aynı zamanda normal gebelikte de görülebilmesi nedeniyle zordur. Bununla birlikte kilo kaybı, deri kıvrımlarında hiperpigmentasyon, gebelikte beklenenden

daha derin hiponatremi (>5 mmol/l azalma) normal gebeliğin özellikleri değildir ve AY için araştırılmalıdır.

Hamilelik dışında tanı için rutin olarak yapılan synacthen testi gebelerde yalancı negatif sonuçları nedeniyle güvenli değildir. Normal bireylerde AY için belirlenmiş eşik değerler gebeler için kullanılamaz. Gebelik ile uyumsuz düşük kortizol düzeyleri ve klinik şüphe varlığında fizyolojik dozda replasman verilip klinik düzelme ve yanıt gözlenmelidir. Doğrulayıcı testler gebelik sonrasına bırakılmalıdır (9).

Tedavi

Genellikle gebelikte hidrokortizon (15-25 mg günde 2-3 kez), fludrokortizon (50-100 mcg/gün) kullanılır. Adrenal yetmezliği olduğu bilinen hastalarda glukokortikoid dozu, ilk trimesterde kusma gibi stres yaşayan veya enfeksiyonu olan hastalar dışında, artırılmadan aynı şekilde devam edilebilir. Parenteral glukokortikoid stres dozları doğum sırasında verilmelidir. Doğum sırasında parenteral glukokortikoid stres dozu tedavisi uzun süreli steroid replasmanının bir sonucu olarak iyatrojenik adrenal supresyon riski altında olan hastalarda da uygulanmalıdır (1).

ADRENAL MEDULLA HİPERSEKRESYONU

Feokromositoma

Gebelik seyrinde FEO gebeliğin indüklediği HT ile karışabilir. Dirençli HT ve pre-eklampsi ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Tanı konulmamış FEO'lar, doğum sırasında veya genel anestezi indüksiyonu sırasında %50' ye varan mortalite oranına sahiptir. Erken tanı ve uygun tedavi ile maternal mortalite %5; fetal mortalite %15' lere kadar düşer (1).

Hamilelikte büyüyen uterus veya uterus kasılmalarından FEO'lar etkilenebilir. Fiziksel sıkıştırma, tümörde kanamaya neden olabilir veya bir hipertansif krizi tetikleyebilir. Üretilen katekolaminler uteroplasental vazokonstriksiyona ve plasental yetmezliğe neden olabilir. Metoklopramid ve kontrast madde gibi bir krizi hızlandırabilecek ilaçlardan kaçınmak önemlidir (10).

FEO'ların araştırılması ve tedavisi gebelikten etkilenmez. Anormal idrar ve/veya serum katekolamin ve metanefrin düzeylerinin saptanması ile tanıya gidilir.

Tedavi

Ultrason veya MRI ile görüntülenmesinden sonra medikal tedavide önce alfa reseptör blokajına geçilmelidir. Doksazosin tedavisi post-operatif hipotansiyon ve refleks taşikardinin daha az görülmesi nedeniyle uygun seçenek olabilir. Doksazosin plasentayı geçse de neonatal hipotansiyon ve respiratuar stres bildirilmemiştir. Taşiaritmilerin tedavisi için beta bloker kullanılabilir, intra-uterin gelişme geriliği için kullanım süresi kısa tutulmalıdır. Yeterli farmakolojik blokaj sağlanmışsa 23. gebelik haftasından önce cerrahi rezeksiyon yapılabilir, ancak 2. trimester sonrasındaki hastalarda tedavi doğum sonrasına ertelenebilir (1).

GEBELİKTE KARŞILAŞILAN DİĞER ADRENAL PATOLOJİLER

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroid sentezinde enzimatik kusurlar içeren bir grup bozukluktan kaynaklanır. En yaygın görülen; 21-hidroksilaz eksikliği ve 11 β -hidroksilaz eksikliğidir. Fenotip, yenidoğan döneminde ortaya çıkan şiddetli virilizasyon veya tuz kaybından yetişkinlikte hirsutizm ve adet düzensizliği ile ortaya çıkan klasik olmayan KAH'a kadar değişkenlik gösterebilir. Tuz kaybı olan hastalar, eksojen glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanına bağımlıdır ve otoimmün AY'li hastalar gibi, stres zamanlarında parenteral steroid takviyesi gerektirebilir. Özellikle 3. trimesterde yüksek progesteron düzeylerinin anti-mineralokortikoid etkisine bağlı olarak, daha yüksek doz fludrokortizona ihtiyaç duyabilirler.

Çalışmalarda özellikle tuz kaybettiren KAH' da fertilité oranlarında azalma gösterilmiştir. İyi tedavi edilmeyen hastalarda yüksek adrenal androjen seviyeleri foliküler gelişmeyi ve ovulasyonu inhibe eder. GnRH pulse sıklığını artırarak LH konsantrasyonunu FSH' a göre daha çok artırır. Polikistik over sendromundakine benzer şekilde polikistik over görünümüne neden olabilir. Artmış progesteron düzeyleri de infertilite ve oligomenore ile ilişkilidir. Bu nedenle kısa süreli daha yüksek doz glukokortikoid tedavisi gerekebilir. Genital rekonstruktif cerrahi yapılmışsa cerrahi komplikasyonlar nedeniyle fertilité etkilenebilir (11).

Doğum, android tip pelvisten kaynaklanabilen ve önceki genital cerrahiden etkilenebilen sefalo-pelvik uyumsuzluk nedeniyle komplike olabilir. KAH' lı kadınlarda ayrıca gebeliğe bağlı HT ve gestasyonel DM riski daha yüksektir (11).

Gebelikte KAH tedavisinde üç önemli aşama vardır. İlki optimal glukokortikoid ve mineralokortikoid tedaviyi sürdürmek, ikincisi 21-OH hidroksilaz eksikliğinden etkilenme ihtimali olan fetus için prenatal tedavi, üçüncüsü hiperemesis ve doğum sırasında glukokortikoid stres doz tedavisinin yapılması şeklindedir. Normal fertilitenin sağlanması için progesteron düzeyinin < 2 nmol/l tutulması önemlidir (11).

Gebe KAH hastalarında, eğer fetus dışıysa ve hastalık geni için homozigot ise virilizasyon riski vardır, bu risk sadece KAH' lı bir kadının eşinin de taşıyıcı olması durumunda ortaya çıkan bir risktir. Deksametazon gibi steroidlerin uygulanması, fetal androjen üretimini baskılayabilir ve ideal olarak bu tedavi, gebeliğin dokuzuncu haftasından önce başlatılmalıdır. Bununla birlikte, KAH' lı tüm annelerin ampirik olarak tedavi edilmesi, fetüslerin çoğunun (erkek fetüsler ve etkilenmemiş kız fetüsler) gereksiz steroidlere maruz kalacağı anlamına gelir (metabolik durum ve beyin gelişiminde yan etkiler). Ayrıca gerekli steroid dozu annelerin Cushingoid olmalarına neden olabilir. Bu nedenle, steroid replasmanı ile ilgili karar, babanın hastalık genini taşıyıcılık durumu belirlendikten ve fetüsteki olası hastalık şiddeti değerlendirildikten sonra verilmelidir. Tedavi verilirse, devam eden glukokortikoid tedavisi ihtiyacı, fetal cinsiyeti belirlemek için ultrason veya genetik testler ve ardından fetal genotipi doğrulamak için koryon villus örnekleme veya amniyosentez kullanılarak değerlendirilmelidir (12)

SONUÇ

Adrenal bez hastalıkları gebelikte nadir rastlanılan hastalıklardır; ancak tanınmadıklarında fetus ve anne açısından olumsuz sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte AY tanısında klinik bulgular yeterli olamamaktadır. Klinik ve laboratuvar bulguları adrenal yetmezliği destekliyor ise tedavi başlanmalı ve dinamik değerlendirme doğum sonrasına bırakılmalıdır. Adrenal hiperfonksiyondan şüphelenildiğinde ise CS tanısı için idrar ve tükürük kortizolü kullanılmalıdır; normale göre 2-3 katlık artış hastalığı destekler. Gebelikte PHA tanısı yükselmiş aldosteron varlığında baskılanmış renin aktivitesinin gösterilmesiyle konulabilir. FEO'da normale göre 2-3 kat artmış idrar ve/veya serum katekolamin ve metanefrin düzeylerinin saptanması ile tanıya gidilir. Hiperfonksiyon ile karakterize hastalıklarda HT ve kan şekerinin kontrol edilmesi temel basamaklardan birisidir. Tedaviye dirençli hastalarda cerrahi tedavi 2. trimesterde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Manoharan M, Sinha P, Sibtain S. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum - an overview. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;40(6):749-758.
2. Schneiderman M, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. 2017. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with Addison's disease: a population-based cohort study on 7.7 million births. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 124:1772-1779.
3. Günes M, Celik O, Kadioglu P. Reliability of the diagnostic tests for Cushing's syndrome performed in a tertiary referral center. *Pituitary.* 2013 Jun;16(2):139-145
4. Harrington JL, Farley DR, van Heerden JA, Ramin KD. 1999. Adrenal tumors and pregnancy. *World Journal of Surgery* 23:182-186.
5. 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.
6. Manoharan M, Sinha P, Sibtain S. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum - an overview. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;40(6):749-758.
7. Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med.* 1980 Jan;68(1):97-104.
8. Schneiderman M, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with Addison's disease: a population-based cohort study on 7.7 million births. *BJOG.* 2017 Oct;124(11):1772-1779.
9. Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3866-3872.
10. Lau P, Permezel M, Dawson P, Chester S, Collier N, Forbes I. Pheochromocytoma in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1996 Nov;36(4):472-476
11. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):619-641.
12. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Mar;74(3):635-639.