

# Preeklampsi Etiyolojisinde Androjenlerin Rolü

Burçak TOK, A.Rıza SÖZENOĞLU, Ergun BİLGİÇ, Kadir GÜZİN, Neşe YÜCEL

## ÖZET

*Erkek olmanın hipertansiyon etiyolojisindeki yerinden yola çıkarak, androjenlerin preeklampsi etiyolojisindeki rolünü araştırdık. 30 preeklampitik ve 20 kontrol grubu hastasıyla çalışıldı. Preeklampitik hastalarda kriter olarak 6 saat ara ile ölçülen 2 tansiyon arteryel değerinin 140/90 mmHg ve üzeri olması ve/veya ödem olması şartı arandı. Kontrol grubu ise yine üçüncü trimestrdeki gebelerden oluşmuş dahili, obstetrik problemleri olmayan hastalardı. Her hastadan serumda SHBG, E2, serbest ve total testosteron, DHEA-s, androstenodion bakıldı. Preeklampitik grupta total testosteron ve androstenodion değeri yüksek bulundu. Ancak, bu parametrelerin preeklampsi erken tanısında bir belirteç olarak kullanılması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.*

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsi, androjenler

## SUMMARY

### The Role of Androgens in Preeclampsia

*The role of androgens in preeclampsia was investigated based on the role of being male in the etiology of hypertension. We had 30 patients in the preeclamptic group and 20 patients in the control group. Preeclampsia was based on two criteria. 1. The concordant measured blood pressure with an interval of 6 hours had to be equal or higher than 140/90 mmHg and/or edema had to be visualized. The control group consisted of pregnant woman being in third trimester without any internal or obstetric complains. SHBG, E2, DHEA-s, androstenodion, free and total testosterone was measured in the serum of each patient. In the preeclamptic group total testosterone and androstenodion levels were significant high. But we need more scientific investigation in order to use this parameters as markers in the early diagnosis of preeclampsia.*

**Key words:** Preeclampsia, androgens

Preeklampsi, klasik olarak gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon, ödem ve proteinüri ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Tüm gebeliklerin % 5-7'sinde görülür ve hala etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Prematürite, intrauterin gelişme geriliği, perinatal asfiksi ve plesanta dekolmanı gibi komplikasyonlara yol açan preeklampsi ve eklampsi, gebelikte maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1,2). Maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle, hastalığın önceden belirlenip, önlemlerin alınması gerekmektedir. Fakat, etyolojideki belirsizlik hastalığın önceden belirlenmesi konusunda sıkıntı oluşturmaktadır. Preeklampsi ile ilgili yapılan çalışmaların amacı, hastalığın tanısını erken koymak ve prognozu belirlemektir. Bu konuda literatürde pek çok biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin preeklampsi ile ilgisi araştırılmıştır. Literatürde normotansif gebe-

lere oranla preeklampitik gebelerde serum androjen seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş, bunun preeklampsi etyopatogenesindeki rolü ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu üzerinde durulmuştur (3-6). Biz de bu çalışmamızda, literatür ışığında normotansif gebelere oranla preeklampitik gebelerde 3. trimester maternal serum testosteron, estradiol, dehidroepiandrojen sülfat, seks hormon bağlayan globulin ve serbest androjen indeksi değerlerini karşılaştırıp, preeklampsi etyopatogenesinde serum androjenlerinin rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Ocak 2003-Mayıs 2003 tarihlerinde Göztepe SSK Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 30 preeklampitik ve 20 normal gebe dahil edildi. Preeklampitik hastalarda kriter olarak 6 saat ara ile ölçülen 2 tansiyon arteryel değerinin 140/90 mmHg ve üzeri olması, spot idrar örneğinde (++) ve üzeri proteinüri olması ve/veya

ödem olması şartı arandı. Kontrol grubumuz ise yine preklampatik hastalar gibi üçüncü trimesterdeki gebelerden oluşmuş ve dahili-obstetrik problemleri olmayan hastalardı. Her iki grupta bulunan hastalardan serumda SHBG, E<sub>2</sub>, serbest ve total testosteron, DHEA-s, androstenedion örnekleme için kuru tüpe turnike yardımı ile 5cc venöz kan alındı. Kan örnekleri aynı gün bekletilmeden laboratuvarda 2500 g gücünde 20 dak. santrifüje edilerek serumları ayrıldı. IMMULITE marka ticari cihazda radioimmunoassay yöntemi ile örnekler çalışıldı. Hiçbir hasta demir ve vitamin preparatları dışında kliniğimize başvurmadan önce antihipertansif tedavi veya hormon ilacı kullanmıyordu. Olguların hiçbirinde daha önceden bilinen bir hipertansiyon hikayesi yoktu. Sadece iki olguda klinik ve laboratuvar bulgularıyla kanıtlanmış PCOS mevcut idi. Çalışma grubumuzdaki preklampatik hastalar hospitalize edilerek antihipertansif ve/veya profilaktik antikonvulsif medikal tedaviye alındı. Fetal iyilik hali kardiyotokografi ve US kontrolleri ile değerlendirildi. Sonlandırılma endikasyonu olan olgularda doğum gerçekleştirildi. Preeklampsi ve kontrol grubunda yaş, parite, gravida, tansiyon arteryel, hormon değerleri her iki grup için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (statistical Package for social sciences) for windows 10,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher exact ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların demografik özelliklere göre dağılım Tablo 1'de görülmektedir. Gruplara göre yaş ortalamaları ve gravidaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Çalışma grubu olgularının gestasyon yaşları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.01$ ). Kontrol grubunun parite düzeyleri ise çalışma grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ). Çalışma grubu olgularının sistolik ve diastolik tansiyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Sigara içme durumuna ve PCO varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Normal TİT'e sahip olgular kontrol grubunda görülmekte, çalışma grubu olgularının hiç birinde normal TİT bulgusu

**Tablo 1. Demografik özelliklere göre dağılım.**

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş (yıl)	30.06±6.32	28.40±6.61	0.375
Gestasyon yaşı (hf)	34.14±4.36	37.45±2.91	0.009**
Gravida	2.80±1.95	1.95±0.94	0.077
Parite	1.21±0.89	2.44±1.29	0.005**

\*\* $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

**Tablo 2. Androgen parametrelerinin gruplara göre değerlendirilmesi.**

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
T. testosteron	1.46±1.22	0.56±0.37	0.002**
S. testosteron	2.80±1.28	4.57±10.06	0.178
DHEA-S	55.57±46.37	36.81±18.61	0.083
E <sub>2</sub>	3471.4±7276.0	1525.0±766.2	0.170
SHBG	242.43±308.24	180.0±0.00	1.000
Androstenedion	4.93±1.01	2.82±0.93	0.001**

\*\* $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı

görülmedi. Hemoglobinin, hematokrit, platelet ve lökosit değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). SGOT değerleri ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Total testosteron değeri çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Serbest testosteron, DHS-A-S, E<sub>2</sub> ve SHBG düzeyleri ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Androstenedion olguları da çalışma grubunda ileri düzeyde anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Tablo 2'de androgen düzeylerinin gruplara göre dağılımlarını görmekteyiz.

Doğum şekillerine ve doğan bebeklerin cinsiyetlerine göre dağılımları gruplara göre anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Doğum ağırlığı çalışma grubu olgularında ileri düzeyde anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.01$ ). Bebek boy ölçümleri de çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.05$ ). Çalışma ve kontrol grubunda fetus cinsiyetlerine göre androgen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grupların IUGR ölçümleri arasında çalışma grubunun lehine istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık görüldü ( $p<0.01$ ). Çalışma grubunun % 33.3'ünde visüel semptom, % 66.7'sinde başağrısı görüldü.

## TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelikle ilişkili vasküler hiperreaktivite, hiperkoagülasyon ve gebelikte mobidite ve mortalitenin major nedenidir. Uzun çalışmalar sonucu hastalığın patogenezi belirlendiyse de, hastalığın etyolojisi hala bilinmemektedir. Bu konuda bazı teoriler öne sürülmüştür (7): Endotelial hücre hasarı, azalmış plasental perfüzyon, değişmiş vasküler reaktivite, prostasiklin ve tromboksan arasındaki dengesizlik, genetik faktörler, artmış sinir sistemi irritabilitesi, uterin iskemi vs.

Son zamanlarda hastalığın sempatik ve vasküler hiperaktivite durumu olduğu gösterilmiştir (8). Preeklampsinin vasküler hiperreaktivitesi, anjiyotensin II duyarlılığının değişmesi ve eikosanoid seviyeleri ile yönetilir (9-11). Ayrıca, trombositler de daha kapsamlı çalışmalarda konuya dahil edilmişlerdir (4,12). Preeklampside bugün kabul edilen temel anormallik, pressor hormonlarla eikosanoidlere karşı oluşan genel arteriel konstrüksiyon ve vasküler duyarlılık artışıdır. Bu vasküler reaktivite değişikliğinin nedeni bilinmemektedir. Bir varsayıma göre, vazokonstrüksiyonun nedeni, vasodilatatör prostaglandinlerin (PGI<sub>2</sub>) göreceli veya mutlak yetersizliğidir ve bu durum bazı gebelerde dolaşım uyumu bozukluğuna yol açmaktadır (13,14). Preeklampsi olgularında, normal hastalara kıyasla PGI<sub>2</sub> türevlerinin böbreklerden atılması veya PGI<sub>2</sub>'nin plasentadaki kan damarlarının yapımı düşüktür ve TxA<sub>2</sub> düzeyleri yükselmiştir (15).

Bazı bağımsız çalışmalar, androjenlerin şaşılacak şekilde preeklampsideki benzer fizyolojik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Erkek popülasyonda dolaşımdaki yüksek androjen düzeyleri ve dışarıdan verilen androjenlerin invitro ve invivo olarak hipertansiyonla bağlantısı kurulmuştur (15,16). Bunlara ek olarak, hayvan çalışmalarında testosteron tedavisinin araşidonik asit ve norepinefrine cevabı hızlandırdığı gösterilmiştir (15). Androjenler, prostatiklin yapımını invitro azaltıp tromboksan dahil eikosanoid yapımını artırmaktadır. Böylelikle, preeklampsideki benzer vasküler daralmayı destekleyici bir tromboksan-prostatiklin oranı ortaya çıkar. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, bu oranın preeklampside daha yüksek olduğunu göstermiştir (17). Preeklampside serum inhibin seviyesinin artışı, dolaşan androgen seviyelerini artırıyor olabilir. Aynı zamanda, inhibinin hamile olmayanlarda (polikistik over sendromu öyküsü olan) ovarian teka hücrelerindeki androjen yapımını artırarak serum androjenlerini yükselttiği de gösterilmiştir (18). PCOS görülen kadınlarda, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak preeklampsi sıklığında artış olduğu da bildirilmiştir (19). Preeklampsi hikayesi olanlarda 17 yıl sonra testosteron seviyelerinin artabileceğinin gösterilmiş olması, persistan bir metabolik defektin olabileceğini gösterir (4). Yapılan çalışmalarda, androjenlerin invitro olarak prostatiklin yapımını azaltıp, tromboksan dahil eikosanoid yapımını artırdığı gösterilmiştir (15). Ajayi ve ark. (20), erkeklerde premenapozal kadınlara göre trombotik kardiyovasküler hastalıkların daha sık görül-

düğü gerçeğinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada, plazma testosteran seviyeleri ile trombosit TxA<sub>2</sub> reseptörleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Hamile olmayanlar ile kıyaslandığında, hamilelerde serum androjen seviyelerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da biz serum androjenlerinin yükseldiğini preeklampitik hamilelerde gösterdik ve istatistiksel olarak da anlamlı bulduk. Hamilelerde dolaşımdaki androjenler plasentada mikrozomal enzimlerle aromatik transformasyon sonucu östrojenlere dönüşür. Bir normal gebelik ilerledikçe plasental enzim aktivitesinin artışına bağlı olarak androjenler düşme eğilimine, östrojenler ise yükselme eğilimine girer (21,22). Biz bu çalışmada, plasental aromataz enzim aktivitesini ölçemedik, fakat Hahnel ve ark. preeklampsi etyolojisi ile ilgili yüksek testosteron seviyelerine plasental aromataz enzim eksikliğinin neden olduğunu göstermişlerdir (23).

Preeklampsi etyopatogenezinde androjenler, özellikle testosteronun önemli olduğunu gösteren çalışmalarda, preeklamptiklerde hemokonsantrasyona bağlı bir yükseklik olabileceği ya da bir fetal üretim kaynağı olabileceği (fetal cinsiyete göre) iddia edilmiştir. Fakat, bizim çalışmamızda da fetal cinsiyetlere göre testosteron seviyelerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu bulgu, literatürle uyumlu bulundu (24). Preeklampside hemokonsantrasyona bağlı testosteron yüksekliği söz konusu olsaydı serbest östriol ve DHEA-S düzeylerindeki artış beklerdik. Çalışmamızda E3 ve DHEA-S düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Literatürde androjenlerin, preeklampsi etyolojisinde rolü olabileceği ile ilgili çok az yayın vardır. En kapsamlı araştırma, 1999 yılında Michael ve ark. tarafından yapılmıştır (4). Bu çalışmada, preeklampitik primigravid hastalarda, serum total testosteron ve serbest testosteron değerlerinin normotansif gebelere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada, her iki grubun maternal yaş, gestasyonel yaş ve vücut kitle indeksleri eşit tutulmuştur. Çalışmamızda, preeklampitik grup daha obez ve ödeme bağlı daha kilolu olduğu için vücut kitle indeksi değerlerini eşit tutamadık. Literatür ile uyumsuz serbest testosteron seviyelerimiz BMI değişikliğine bağlı olabilir. Ancak, total testosteron değerimizdeki yükseklik literatürle uyumlu çıkmıştır (4). Sonuçlar incelendiğinde, her iki grupta da SHBG, E<sub>2</sub>, serbest

testosteron, DHEA-s, değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, total testosteron ve androstenodion değerleri preeklampitik çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Serin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da, 3. trimester androgen düzeylerinin postpartum 6. haftadaki değişimleri değerlendirilmiş. Sonuç olarak da, 3.trimesterdeki preeklampitik gebelerde, normotansif gebelere oranla anlamlı derecede yüksek bulunan serbest ve total testosteron değerlerinin, doğumdan sonraki 6. haftada anlamlı derecede düştüğü tespit edilmiş. SHBG, DHEA-s, androstenodion ve E<sub>2</sub> düzeylerinde anlamlı bir değişim görülmemiştir (25). Androjenler, hemodinamik değişimleri preeklampsidekine şaşılabacak kadar benzer biçimde yönetir ve bu gebeliklerde yüksek inhibin seviyesi, plental enzim kusuru ve yüksek androjen seviyesi için stimulus gösterir. Bu nedenle, testosteronun yönetici veya kuvvetlendirici rolü preeklampsi patofizyolojisinde olasıdır. Böyle bir etki, polikistik over sendromu olan hastalarda yüksek preeklampsi geliştirme riskini de açıklar (26).

Sonuç olarak, preeklampsi etyopatogenezinde androjenlerin rolünün olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde androjenlerin rolü ile ilgili çok az yayın vardır ve bu yayınlar androjenlerin preeklampsi etyopatogenezinde öneminin olduğu yönündedir. Biz çalışmamızda, bu konuda literatürle uyumlu testosteron ve androstenodion artışını preeklampitik gebelerde saptadık. Fakat ileri araştırmalarla gebelik öncesi, 1, 2 ve 3. trimester ve postpartum serum androjen değerleri ile birlikte, tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandinler veya onların metabolitleri, serum inhibin-A ve inhibin-B düzeyi ve plasental aromataz düzeylerinin de değerlendirilebildiği daha geniş çalışmalar sonunda androjenlerin preeklampsinin etyopatogenezinde rolü ile ilgili net bilgiler elde edilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia Obst. And Gynecol; Mar; 65(3):423-425, 1985.
2. Davey DA, MC Gillivray I: The classification and definition of hypertensive disorders of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol; 892, 158, 1988.
3. Hannele Leivuori; Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolizm; 1997.
4. Michael T. Acromite, Christos S. Mantzoros, Richard E. Leach, Janet Hurwitz, MA, and Leonard G. Dorey: Androgens in preeclampsia. AM J Obstet Gynecol 180:60-3, 1999.
5. Buster JER.J. Chang, D.L. Preston, R.M. Elashoff L.M. Cousins, G.E. Abraham, CJ Hobel, and JR: Marshall, İnterrela-

tionships of circulating maternal steroid concentrations in normal third trimester pregnancies. I. C21 steroids; progesteron, 16 hydroxyprogesterone, 17 hydroxyprogesterone, 20 dihydroprogesterone, pregnenolone, pregnenolone sulfate, and 17-hydroxy-pregnenolone. J Clin Endocrinol Metab 48:133, 1979.

6. Loriaux, D. L., H. J. Ruder, D. R. Knab, and M.B: Lipsett, Estrone Sulfate, estrone, estradiol, and estriol plasma levels in human pregnancy, J. Clin Endocrinol Metab 35:887, 1972.
7. Higgins JR and Brennecke SP: Preeclampsia-still a disease of theories? Curr Opin Obstet Gynecol 10:129-133, 1998.
8. Shobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE: Preeclampsia: a state of sympathetic overactivity. N Engl J Med 335:1480-5, 1996.
9. Downing I, Shepherd GL, Lewis PJ: Reduced prostacyclin production in pre-eclampsia (Goodman RP, Killam AP, Branch AR, Branch RA).
10. Goodman RP, Killam AP, Branch AR, Branch RA: Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 142:817-22, 1982.
11. Gant NF, Whorley RJ: Hypertension in pregnancy: concepts and management. New York: Appleton p.1, 1980.
12. Dejong CL, Dekker GA, Sibai BM: The renin angiotensin aldosterone system in preeclampsia; a review. Clin Perinatol 18:683-711, 1991.
13. Maternal mortalite ve morbidite Aksu MF, Şen C; Preeklampsi'de Mortalite ve Morbidite; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu 15:17-44, 1999.
14. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM: Pathophysiology of preeclampsia. Clin Perinatol 18:661-682, 1991.
15. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW: Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. Am J Physiol 235:H242-6, 1978.
16. Bachman J, Feldmer M, Ganten U, Stock G, Ganten G: Sexual dimorphism of blood pressure: possible role of the renin-angiotensin system. J Steroid Biochem Mol Biol 40:511-5, 1991.
17. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL: Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. Lancet 349:1285-8, 1997.
18. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Racadot A, Dewilly D: Serum alpha-inhibin levels in polycystic ovarian syndrome: relationship to the serum androstenedione level. J Clin Endocrinol Metab 82:1939-43, 1997.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington: The college, Technical Bulletin No:218, 1996.
20. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV: Testosterone increases human platelet Tromboksan A2 receptor density and aggregation responses. Circulation Jun 1; 91(11):2694-2698, 1995 .
21. Gant NF, Hutchinson HT, Siiteri PK, MacDonald PC: Study of the metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy. Am J Obstet Gynecology 111:555-63, 1971.
22. Buster JE, Chang RJ, Preston DL, et al: Interrelationships of circulating maternal steroid concentrations in the third trimester pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 48:139-42, 1979.
23. Hahnel ME, Martin LD, Michael CA, Hahnel R: Metabolism of androstenedione by placental microsomes in pregnancy hypertension. Clin Chim Acta 181:103-8, 1989.
24. Johan Arnt Sterier, MD, Magnar Ulstein, MD, PhD, and Ole L. Myking, MD, PhD: Human Chorionic Gonadotropin and Testosterone in normal and Preeclamptic Pregnancies in Relation to Fetal Sex. Obstet Gynecol 100:552-6, 2002.
25. Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Gucer S, Tayyar M: Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 80(11):1009-13, 2001.
26. Urman B, Sarac E, Dogan L: Pregnancy in infertile PCOD patients: complications and outcome. J Reprod Med 42:501-5, 1997.