

# Maternal Total Testosteron, DHEAS, Serbest Androjen İndeksi, SHBG (Seks Hormon Bağlayıcı Globulin) ve Östradiol Değerlerinin Preeklampsi Etiyopatogenezindeki Rolü

*The Role of Maternal Total Testosterone, DHEAS, Free Androgen Index, SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) and Estradiol Levels in Preeclampsia Aetiopathogenesis*

Figen KIR ŞAHİN, Berna HALİLOĞLU, Sadiye EREN, Zeynep GENÇ

*Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar/ İstanbul*

**ÖZET:** *Amaç:* Maternal total testosteron, serbest androjen indeksi, dehidroepiandrostenodion sülfat, seks hormon bağlayıcı globulin ve östradiol düzeylerinin preeklampsi etyopatogenezindeki rolünü belirlemek.

*Gereç ve Yöntem:* Çalışmaya Mart 2003-Şubat 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, maternal yaş ve gestasyonel yaş açısından eşleştirilmiş, preeklampsi tanısı alan 42 gebe ile normotensif 69 gebe dahil edildi. Preeklampsi 42 hastadan 22'si ağır preeklampsi, 20'si ise hafif preeklampsi olarak değerlendirildi. Preeklampsi ve normotensif gruplar ile ağır ve hafif preeklampsi grupları gravida, parite, vücut kitle indeksi, total testosteron, serbest androjen indeksi, dehidroepiandrostenodion sülfat, seks hormon bağlayıcı globulin ve östradiol düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

*Bulgular:* Preeklampsi ve normotensif grup karşılaştırıldığında total testosteron düzeyleri ve vücut kitle indeksi preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Ağır ve hafif preeklampsi grup karşılaştırıldığında hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptanmadı.

*Sonuç:* Preeklampsi etyopatogenezinde maternal total testosteron, serbest androjen indeksi, dehidroepiandrostenodion sülfat, seks hormon bağlayıcı globulin ve östradiol düzeylerinin önemli bir rolü olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, total testosteron, östradiol

**ABSTRACT:** *Objective:* To determine the role of maternal serum total testosterone, free androgen index, dehydroepiandrosterone sulphate, sex hormone binding globuline and estradiol levels in preeclampsia pathogenesis.

*Material and Methods:* Forty-two preeclamptic and 69 normotensive women with similar maternal and gestational ages applied to Zeynep Kamil Women and Children Hospital between March 2003- February 2004 were included the study. Twenty-two preeclamptic women were evaluated severe preeclamptic, while 20 preeclamptic women were evaluated mild preeclamptic. Preeclamptic group and normotensive group were compared with respect of mean gravidity, mean parity, body mass index, serum total testosterone, free androgen index, dehydroepiandrosterone sulphate, sex hormone binding globuline and estradiol levels. In addition, comparisons of same parameters between severe preeclamptic group and mild preeclamptic group were performed.

*Results:* In preeclamptic group, serum total testosterone levels and body mass index were significantly higher than normotensive group. There were no significant difference between severe and mild preeclamptic groups with respect of all parameters.

*Conclusion:* Maternal serum total testosterone, free androgen index, dehydroepiandrosterone sulphate, sex hormone binding globuline and estradiol levels do not seem to play a role in preeclampsia.

**Key Words:** Preeclampsia, total testosterone, estradiol

## GİRİŞ ve AMAÇ

Sadece insan gebeliğine özgü bir multisistem hastalığı olan preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden

biridir. Sıklığı nullipar kadınlarda %6-7 ve yüksek riskli gebeliklerde %25 olarak bildirilmiştir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasa da artmış kan basıncı, generalize vazokonstriksiyon ve trombosit aktivasyonu ile karakterize bir sendrom olduğu bilinmektedir (1-3). Preeklampsiyi önceden belirlemek ve önlemek için erken tanı metodları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle literatürde

preeklampsinin çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. (4-7).

Çalışmamızda normotensif gebeler ile preeklampitik (ağır/hafif) gebelerdeki maternal serum seks hormon düzeylerini karşılaştırarak bu hormonların preeklampsi etyopatogenezindeki rollerini araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2003-Şubat 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, maternal yaş ve gestasyonel yaş açısından eşleştirilmiş, preeklampsi tanısı alan 42 gebe (çalışma grubu) ile normotensif 69 gebe (kontrol grubu) dahil edildi. Preeklampitik 42 hastadan 22'si ağır preeklampitik, 20'si ise hafif preeklampitik olarak değerlendirildi. Çoğul gebelikler, fetal kromozomal anomali saptanan gebeler, kronik hipertansiyon, diyabet veya herhangi bir sistemik hastalık tespit edilen gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Altı saat ara ile ölçülen iki adet tansiyon arteriyel değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunmasına eşlik eden 24 saatlik 300 mg/dl ve üzerinde (veya spot idrarda 30 mg/dl ve üzerinde) proteinüri "preeklampsi" olarak değerlendirildi. Altı saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik basınç 160 mmHg altında, diastolik basınç 100 mmHg ve altında olan, 24 saatlik idrarda 5 gr/dl'den az (spot idrarda 30 mg/dl ve üzerinde) proteinüri "hafif preeklampsi" olarak değerlendirildi. Altı saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik basınç 160 mmHg ve üzerinde, diastolik basınç 110 mmHg ve üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 5 gr/dl ve üzerinde proteinüri tespit edilen; baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, bilinç bulanıklığı, siyanoz, pulmoner ödem, oligüri, trombositopeni, hiperbilirubinemi, 1.2mg/dl'nin üzerinde kreatinin düzeyi ve intrauterin gelişme geriliği bulgularından en az birinin bulunduğu hastalar ise "ağır preeklampsi" olarak değerlendirildi.

Her iki grupta bulunan hastalardan serumda östradiol, total testosteron, serbest androjen indeksi, dehidroepiandrostenodionsülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ölçümü için kuru tüpe 5 cc venöz kan alındı. Kan örnekleri aynı gün bekletilmeden 20 dakika santrifüje edildi ve se-

rumları ayrıldı. Alınan örnekler Immulite 2000 cihazında radioimmünassay yöntemi ile çalışıldı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m<sup>2</sup>), total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG ve östradiol düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Ağır preeklampitik ve hafif preeklampitik gruplar da gravida, parite, total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG ve östradiol düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Total testosteron değeri litrede nanomol, DHEAS düzeyi desilitrede mikrogram, SHBG düzeyi litrede nanomol, östradiol değeri ise desilitrede pikogram olarak değerlendirildi.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (sıklık, ortalama, standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise student t testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde SPSS 9.0 programı kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışma grubunda ortalama maternal yaş 25.5±5.4 iken, kontrol grubunda 24.8±5.1 idi. Gestasyonel haftalar ise çalışma grubunda 34.2±4.0, kontrol grubunda 34.8±4.3 bulundu. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Vücut kitle indeksi ise çalışma grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek idi (32.6±1.4 / 26.6±1.8; p<0.05).

Çalışma ve kontrol grubunun, total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG, östradiol konsantrasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda total testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG, östradiol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ağır ve hafif preeklampitik gebeler de maternal seks hormon düzeyleri karşılaştırıldığında total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG, östradiol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ağır ve hafif preeklampitik gebe gruplarının demografik özellikleri ve maternal seks hormon düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Preeklampitik gebe ve normotensif gebe gruplarının demografik özellikleri

	Preeklampitik (n:42)	Normotensif (n:69)	p
Maternal yaş	25.5±5.4	24.8±5.1	>0.05
Gestasyonel yaş	34.2±4	34.8±4.3	>0.05
Gravida	2.55±1.8	1.96±1.3	>0.05
Parite	1.12±1.3	0.70±1.0	>0.05
Abortus	0.17±0.5	0.09±0.3	>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32,6±1,4	26,6±1,8	<0,05

**Tablo 2.** Preeklampitik gebe ve normotensif gebe gruplarının maternal seks hormon düzeylerinin karşılaştırması

	Preeklampitik (n:42)	Normotensif (n:69)	p
Serbest androjen indeksi	5.9±3.7	5.9±5.1	>0.05
Total testosteron	9.2±6.9	2.7±0.9	<0.001
DHEAS	55.5±46.3	36.8±18.6	>0.05
SHBG	428.9±89.6	432.1±88.1	>0.05
Östradiol	12505.6±9727.9	15078.9±8213.9	>0.05

**Tablo 3.** Ağır preeklampitik ve hafif preeklampitik gebe gruplarının demografik özellikleri.

	Ağır preeklampitik (n:22)	Hafif preeklampitik (n:20)	P
Maternal yaş	25.68±4.815	25.45±6.143	>0.05
Gestasyonel yaş	33.82±4.10	34.6±3.96	>0.05
Gravida	2.45±1.625	2.65±2.007	>0.05
Parite	1.14±1.283	1.10±1.483	>0.05
Abortus	0.14±0.35	0.2±0.69	>0.05

**Tablo 4.** Ağır preeklampitik ve hafif preeklampitik gebe gruplarının maternal seks hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

	Ağır preeklampitik (n:22)	Hafif preeklampitik (n:20)	P
Serbest androjen indeksi	5.7±3.6	6.2±3.9	>0.05
Total testosteron	9.04±6.6	9.5±7.3	>0.05
Östradiol	125218.8±10389.4	12491.15±9214.4	>0.05
DHEAS	58.7±58.9	59.3±60.1	>0.05
SHBG	431.3±77.2	430.7±81.3	>0.05

## TARTIŞMA

Maternal seks hormonu düzeylerinin preeklampsisi patofizyolojisindeki rolüne dair çok sayıda araştırma mevcuttur. Birçok çalışmada maternal total ve serbest testosteron düzeyleri preeklampitik gebelerde normotensif gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (4,5,8,9). Miller (10) ve Fiçicioğlu (11) ise preeklampitik gebeler ile normotensif gebelerdeki total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda preeklampitik gebelerle normotensif gebeler karşılaştırıldığında serum DHEAS, androstenodion ve östradiol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (5,8,9,10).

Acromite ve ark (5) vücut kitle indeksleri benzer preeklampitik gebeler ile normotensif gebeleri

karşılaştırmışlar ve preeklampitik gebelerde anlamlı düzeyde yüksek testosteron seviyeleri tespit etmişlerdir. DHEAS, SHBG ve östradiol düzeyleri açısından ise anlamlı farklılık bulamamışlardır. Serin ve ark (8) ise çalışmalarında üçüncü trimesterdeki gebelerde doğum öncesi ve doğumdan 6 hafta sonra serum androjen düzeylerini değerlendirdiklerinde preeklampitik gebelerde normotensif gebelere göre total ve serbest testosteron düzeylerini anlamlı oranda yüksek bulduklarını, fakat SHBG, DHEAS, androstenodion ve östradiol düzeylerinde farklılık bulmadıklarını belirtmişlerdir.

Laivuori ve ark (4) preeklampitik ve normotensif gebelerde doğumdan 17 yıl sonra serum androjen düzeylerini değerlendirmişler ve preeklampsisi öyküsü olan grupta anlamlı oranda yüksek serbest testosteron düzeyleri bulmuşlardır. Ayrıca preeklampitik öyküsü olanlarda serum serbest testosteron-östradiol oranının da yüksek olduğunu fakat

DHEAS ve androstenodion düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir. Troisi ve ark (9) ise preeklampitik ve normotensif gebeleri karşılaştırdıklarında preeklampitik grupta anlamlı düzeyde yüksek testosteron ve androstenodion seviyeleri saptamışlardır. Fakat DHEA, DHEAS, östron, östriol ve östradiol düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit etmediklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmaların aksine Miller ve ark (10) total testosteron, serbest testosteron, DHEAS, SHBG ve östradiol düzeyleri bakımından preeklampitik gebelerle normotensif gebeler arasında farklılık bulmadıklarını belirtmişlerdir. Fiçicioğlu ve ark (11) ise total testosteron ve serbest östriol düzeylerinin preeklampitik ve normotensif gebelerde farklı olmadığını, SHBG düzeylerinin ise preeklampitik gebelerde anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hafif preeklampitik grupta serbest testosteron seviyelerini ağır preeklampitik gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulduklarını, total testosteron seviyeleri açısından ise farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda preeklampitik gebelerde normotensif gebelere oranla anlamlı düzeyde yüksek total testosteron düzeyleri tespit edildi. Her iki grup arasında serbest androjen indeksi düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığı halde total testosteron düzeylerinin preeklampitik grupta yüksek olmasının, bu grubun vücut kitle indeksinin daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Sowers ve ark (12) da yaptıkları bir çalışmada VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> olan kadınların testosteron konsantrasyonlarının VKİ < 22 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlara göre 50-70 pikogram/ml daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ancak Acromite ve ark (5) VKİ benzer olan preeklampitik ve normotensif gebeleri karşılaştırmışlar ve preeklampitik gebelerde anlamlı düzeyde yüksek testosteron seviyeleri tespit etmişlerdir.

Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde preeklampitik ve normotensif gebeler arasında serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG, östradiol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ağır ve hafif preeklampitik gebeler karşılaştırıldığında da total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG, östradiol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüm bulgular göz önüne alındığında preeklampsi etyopatogenezinde total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS, SHBG ve östradiol düzeylerinin önemli bir rolü olmadığı kanısındayız. Ancak başta testosteron olmak üzere maternal seks hormon düzeylerinin preeklampsi

etyopatogenezi ve erken tanısındaki yerinin tam olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Cunningham FG. Hypertensive Disorders In Pregnancy. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. eds. Williams Obstetrics, 21th ed. Appleton & Lange, 2001; 567-618.
2. Robert JM. Pregnancy Related Hypertension. In: Creasy RK, Resnik R. Eds. Maternal- Fetal Medicine, 4th ed. WB Saunders Company 1999; 833.
3. Dayıcioğlu V, Özden S, Oral B. HELLP sendromu (derleme). Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 1997; 71-86.
4. Laiivuori H, Kaaja R, Rutanen EM et al. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab, 1998; 344-347.
5. Acromite MT, Christos S, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 1999; 60-63.
6. Buster JE, Chang RJ, Preston DL. Interrelationships of circulating maternal steroid concentrations in the third trimester pregnancies. J Clin Endocrinol Metab, 1979; 139-142.
7. Loriaux DL, Ruder DR, Knab R, Lipsett MB. Ostrone sulfate, ostrone, oestradiol and oestriol plasma levels in human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab, 1972; 887.
8. Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Gucer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001; 1009-1013.
9. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, Siiteri P, Hoover RN. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. Int J Epidemiol, 2003; 455-460.
10. Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueroa R. Serum androgen markers in preeclampsia. J Reprod Med, 2003; 225-229.
11. Fiçicioğlu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol, 2003; 134-137.
12. Sowers MF, Bebe JL, McConnel D. Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: Associated with lifestyle, body composition, and ovarian status. Am J Epidemiol, 1995; 256-264.