



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Maternal serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfatın preeklampsideki rolü

The role of maternal free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in preeclampsia

Çağdaş Çöllüoğlu¹, Cenk Gezer¹, Atalay Ekin¹, Sefa Kurt², Ulaş Solmaz¹, Cüneyt Eftal Taner¹, Mehmet Özeren¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(1):41-46.

Abstract

Purpose: The purpose of our study was to investigate whether maternal serum levels of androgens, especially testosterone, are higher in patients with preeclampsia than in matched normotensive control subjects.

Material and Methods: A prospective study was performed on 67 preeclamptic patients and 51 normotensive pregnant women. Study group was assessed for presence of preeclampsia and the values of serum free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. The receiver operator curve was used to evaluate cut-off, sensitivity and specificity values.

Results: Free testosterone levels were significantly higher in patients with preeclampsia (2.36 ± 1.2 pg/ml) than the control group (1.62 ± 0.96 pg/ml) but there was no significant difference in dehydroepiandrosterone sulfate levels. The optimal cut-off point to predict preeclampsia was a 2.025 pg/ml or higher levels for free testosterone with a sensitivity of 56%, specificity of 78.4%, positive predictive value of 71.8%, negative predictive value of 64.5% and with a likelihood ratio of 2.6.

Discussion: Levels of the potent androgen free testosterone were significantly higher in women with preeclampsia than in normotensive women with similar maternal ages. Although the statistical analysis revealed that these markers were weak predictors of preeclampsia to be used in clinical practice the difference may indicate a role for testosterone in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kliniğimizde preeklampsia tanısı konulan gebeler ile normotansif gebelerin serum androjen seviyelerini karşılaştırarak androjenler ve preeklampsia arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Maternal yaş açısından eşleştirilmiş, preeklampsia tanısı konulan 64 hasta ve normotansif 51 gebe prospektif olarak çalışmamıza dâhil edildi. Preeklamptik ve normotansif gruplar demografik veriler ve maternal serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Tanısal değerlendirme için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver operating characteristic) analizi yapıldı.

Bulgular: Grupların serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Serbest testosteron düzeyleri preeklampsia grubunda 2.36 ± 1.2 pg/ml iken kontrol grubunda 1.62 ± 0.96 pg/ml olarak saptandı. Serbest testosteron düzeyi için eşik değeri 2.025 pg/ml alındığında preeklampsiyi belirlemedeki sensitivitesi %56, spesifitesi %78.4, pozitif prediktif değeri %71.8, negatif prediktif değeri %64.5 ve pozitif olabilirlik oranı 2.6 olarak saptandı.

Sonuç: Serbest testosteron düzeyleri benzer yaş grubundaki preeklampsili kadınlarda normotansif kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksektir. İstatistiksel analiz bu markerların klinik pratikte preeklampsia için zayıf belirteçler olduğunu göstermesine rağmen, bu farklılık testosteronun preeklampsinin patogeneziindeki bir rolünü işaret ediyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsia, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cenk Gezer, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Turkey. E-mail: drcenkgezer@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 31.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 09.07.2015

GİRİŞ

Gebelikte hipertansif hastalıklar %5-10 sıklıkla ortaya çıkar ve maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisini oluşturur¹. Preeklampsi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve patofizyolojisi ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür². Günümüzde en çok kabul gören teori erken gebelik haftalarında plasentasyondaki anormalliklerdir. Ancak bu duruma yol açan immünolojik ve endokrin faktörler halen kesin olarak bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, androjenlerin özellikle testosteronun hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁻⁵. İn-vivo ve in-vitro deneylerde androjenlerin vasküler reaktivite, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAA), eikosanoitler ve trombositler üzerindeki etkilerinin preeklampside ortaya çıkan patolojilere benzer olduğu gösterilmiştir^{6,7}.

Preeklampşik gebelerde de hormon seviyelerinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Acromite ve ark. preeklampsili primigravid kadınları benzer gestasyon haftası ve yaştaki normotansif kadınlarla karşılaştırdıkları çalışmalarında testosteron seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini bulmuşlardır⁴. Benzer şekilde, Sharifzadeh ve ark. seks hormon bağlayıcı globulin ve androstenedion seviyelerinin de preeklampşik kadınlarda yükseldiğini göstermişlerdir³. Preeklampsi hastalarındaki yüksek androjen seviyelerinin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir⁵. Buna göre, aromataz aktivitesindeki bozukluk nedeniyle serum androjenlerinin östrojenlere dönüştürülmesi azalmakta ve bu durumun yüksek androjen seviyelerine yol açtığı öne sürülmektedir³.

Yapılan çalışmalar bize preeklampside androjen seviyelerinin klinik önemi hakkında çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın amacı da kliniğimizde preeklampsi tanısı konulan gebeler ile normotansif gebelerin serum androjen seviyelerini karşılaştırarak androjenler ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2009 ve Haziran 2009 dönemi arasında başvuran, maternal

yaş açısından eşleştirilmiş, preeklampsi tanısı konulan 64 hasta ve normotansif 51 gebe yazılı onamları alınarak prospektif olarak çalışmamıza dâhil edildi. Çalışmamıza Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı.

Tanı konulan tüm preeklampsi ve kontrol grubu hastaları 22-40 hafta arasındaydı ve preeklampsi tanısı 'American College of Obstetrics and Gynecology' kriterlerine göre konuldu⁸. Çoğul gebeliği bulunanlar, kronik hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalığı bulunanlar, akut ya da kronik enflamatuar hastalığı olanlar, daha önceden herhangi bir endokrin hastalık öyküsü ya da kan tablosunu etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar ve mevcut gebelikte in-utero mort fetalis gelişen hastalar (n = 14) çalışma dışı bırakıldı. Klinik ve laboratuvar verisi ile tanıları doğrulanan toplam 50 preeklampsi hastası çalışmaya alındı. Tüm olgulardan antepartum dönemde 4 ml venöz kan alındı ve bu kanda dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) ve serbest testosteron seviyeleri bakıldı. Hastaların demografik bilgileri, tanı aldığı hafta, doğum şekli, cinsiyet ve doğum kilosu kaydedildi. Hormon analizleri hormon laboratuvarında Radiation Immunoassay yöntemi ile Immulite hormon oto analizörde bakıldı.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, yüzde, minimum ve maksimum değer) yanı sıra niceliksel verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmasında, 'independent sample t' testleri kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tanısal değerlendirme için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. ROC eğrisi çizdirilerek eğrinin altında kalan alan hesaplandı, eşik değer belirlenerek; sensitivite, spesifisite ve pozitif, negatif prediktif değerler formüllere göre hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen 51 preeklampşik gebe kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; preeklampşik grupta ortalama maternal yaş 30.1 (dağılım: 18 – 47) iken kontrol grubunda 28.1 (dağılım: 19 – 41) olarak bulundu. Ortalama gestasyonel yaş preeklampsi grubunda 32.4 ± 2.9 hafta ve ortalama gebelik sayısı

2.06 ± 1.4 iken kontrol grubunda ortalama gestasyonel yaş 38.4 ± 2.5 hafta ve ortalama gebelik sayısı 2.0 ± 0.9 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında maternal yaş, gebelik sayısı, cinsiyet, sigara kullanımı ve yardımcı üreme teknikleri kullanımı

açısından fark saptanmamakla birlikte gebelik haftası, doğum kilosu, sezaryen oranı ve paternal yaş değerlerinde anlamlı fark bulundu. Çalışma ve kontrol grubu demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özelliklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Preeklampsi grubu (n = 50)	Kontrol grubu (n = 51)	p
Maternal yaş (y)	30.2 (±5.9)	28.1 ± 5.4	0.074
Paternal yaş (y)	33.5 ± 6,8	29.8 ± 4.9	0.002
Gebelik sayısı	2.1 ± 1.4	2 ± 0.9	0.35
Gebelik haftası (h)	32.4 ± 2.9	38.4 ± 2.5	0.002
Doğum kilosu (gr)	2420 ± 756	3344 ± 428	< 0.001
Kız / erkek oranı	29/21 (1.38)	23/28 (0.82)	0.196
Sezaryen oranı	35 (70)	25 (49)	0.032
Sigara kullanımı	9 (18)	9 (17.6)	0.963
YÜT	6 (12)	8 (15.7)	0.59
Sistolik KB (mm/hg)	156 ± 18	112 ± 13	0.01
Diastolik KB (mm/hg)	96 ± 14	70 ± 12	0.02

*Değerler ortalama ± standart sapma ya da sayı (yüzde) olarak verilmiştir. KB, kan basıncı; YÜT, yardımcı üreme teknikleri.

İki grubun serum hormon düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Serbest testosteron ve DHEAS düzeyleri preeklampsi grubunda sırasıyla 2.36 ± 1.2 pg/ml ve 101.506 ± 66.24 g/dL iken kontrol grubunda sırasıyla 1.62 ± 0.96 pg/ml ve 111.451 ± 61.49 g/dL olarak saptandı. Gruplar arasındaki

serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken DHEAS düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama serbest testosteron ve DHEAS değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Preeklampsi hastalarının serum hormon konsantrasyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Preeklampsi grubu (n = 50)	Kontrol grubu (n = 51)	p
Serbest testosteron (pg/ml)*	2.36 ± 1.2	1.62 ± 0.96	0.004
DHEAS (g/dL)*	101.506 ± 66.24	111.451 ± 61.5	0.241

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat

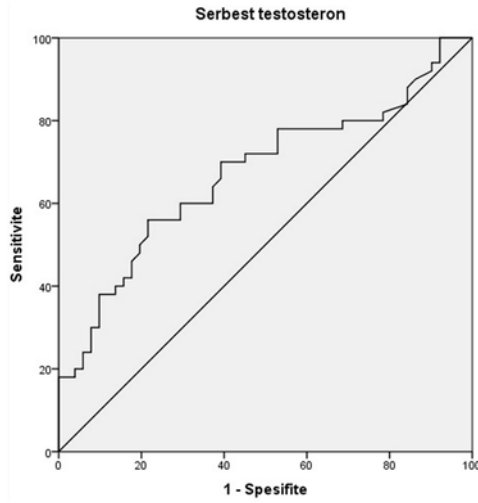
Serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinin Preeklampside tanısal değeri için ROC analizi yapıldı. Değerlerin dağılımının uyumsuz olması nedeniyle DHEAS düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri saptanamadı, sadece serbest testosteron düzeyi için anlamlı bir eşik değeri verilebildi. Eşik değeri 2.025 pg/ml alındığında

testin sensitivitesi %56, spesifitesi %78.4, pozitif prediktif değer %71.8, negatif prediktif değer %64.5, pozitif olabilirlik oranı 2.6 olarak saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (area under curve) serbest testosteron için 0.673 olarak hesaplandı (Şekil 1). Tablo 3’de serbest testosteronun preeklampsiyi belirlemedeki tanısal değeri gösterilmiştir.

Tablo 3. Serbest testosteronun preeklampsi hastalarını belirlemedeki tanısal değeri

	AUC*	Sensitivite (%)*	Spesifite (%)*	PPD(%)*	NPD(%)*	+LR*	-LR*
Serbest testosteron pg/ml (≥ 2.025)	0.673 (0.566- 0.779)	56 (41.2-70)	78.4 (64.7-88.7)	71.8 (55.1-85)	64.5 (51.3-76.3)	2.6 (1.5-4.6)	0.56 (0.4-0.79)

* Değerler ortalama %95 güven aralığında verilmiştir. AUC, area under curve (eğri altında kalan alan); LR, olabilirlik oranı; NPD, negatif prediktif değer; PPD, pozitif prediktif değer



Şekil 1. Serbest testosteron için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi. Eğri altında kalan alan 0.673 olarak hesaplanmıştır

TARTIŞMA

Preeklampsi, bir sempatik vasküler hiperaktivite ve hiperkoagülabilite durumu olup, vasküler hiperaktivitenin anjiyotensin II sensitivitesi ve eikosanoid seviyesindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^{6,7}. Hayvan deneylerinde testosteronun norepinefrin ve araşidonik aside karşı damarların gösterdikleri vazopressör cevabı arttırması ve vasküler hiperaktiviteye neden olması preeklampsi patofizyolojisinde androjenlerin etkisinin olabileceğini göstermesi açısından önemlidir^{3,9,10}.

Gebelikte maternal androjenlerin ana kaynağı fetal adrenalenden sentezlenen DHEAS'tır¹¹. DHEAS plasentada plasental sülfataz tarafından DHEA'na ve sonrasında testosteron ve östrojenlere dönüştürülür. Gebelerde fetoplasental ünite kaynaklı üretime bağlı olarak serum androjen seviyeleri gebe olmayanlara göre artmıştır ancak gebelik ilerledikçe ve plasenta büyüdükçe artan plasental aktiviteye bağlı olarak androjen seviyeleri düşer ve östrojen seviyeleri artar¹²⁻¹⁴. Hipertansif gebelerde ise plasental aromatisasyon basamaklarındaki defektler nedeniyle aromatisasyonda bozukluk olduğu ve androjen seviyelerindeki bu azalmanın olmadığı gösterilmiştir¹⁴.

Yapılan çalışmalar androjenlerin insanlarda ve hayvanlarda preeklampsiye benzer fizyolojik

değişikler ortaya çıkardığını göstermektedir^{6,9,10,15,16}. Yüksek testosteron seviyelerinin vasküler endotelial hasara ve RAA üzerinden hipertansiyona neden olduğu, norepinefrin ve araşidonik asit türevi vasopressör ajanlara olan vasküler yanıtı arttırdığı ve invitro prostasiklin üretimini azaltarak ve eikosanoid (tromboksan dâhil) üretimini arttırdığı saptanmıştır^{6,9,10}. Bunun yanında androjenler, direkt olarak trombosit agregasyonunun artışına da neden olabilmektedirler¹⁰. Ortaya çıkan sonuç ise endotel hasarı, artmış vasküler yanıtı bağlı vasküler kontraksiyon ve artmış bir tromboksan/prostosiklin oranı nedeniyle koagülasyona yatkınlıktır^{10,15,16}. Androjenlerin sebep olduğu tüm bu etkiler preeklampsi patofizyolojisinde görülenlere benzerdir.

Biz de çalışmamızda potent bir androjen olan serbest testosteron düzeylerinin preeklampsi hastalarında, normotansif gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Testosteron için eşik değeri 2.025 pg/ml alındığında hastalığı saptamadaki sensitivitesi %56, spesifisitesi %78.4, pozitif prediktif değer %71.8, negatif prediktif değer %64.5, pozitif olabilirlik oranı 2.6 olarak saptadık ancak çalıştığımız bir diğer androjen olan DHEAS seviyelerinde ise anlamlı fark saptamadık. Preeklampside androjen seviyelerini inceleyen çalışmalarda birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Bizim sonuçlarımızın aksine Miller ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada preeklampşik gebeler

ile normotansif gebelerdeki total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır¹⁷. Fıçıçığı ve ark. ise yaptıkları çalışmada normotansif hastalarda serbest testosteron ve DHEAS'ı daha yüksek bulmuşlardır¹⁸. Diğer taraftan Sharifzadeh ve ark. ve Acromite ve ark. yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak preeklampsili hastalarında DHEAS seviyelerini normal ve testosteron seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır^{3,4}. Troisi ve ark. da preeklampsili hastalarında normotansif gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek testosteron seviyeleri saptamışlar fakat DHEAS düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit etmediklerini bildirmişlerdir¹⁹.

Preeklampside saptanan artmış kan androjen seviyelerinin hastalığın bir parçası olan hemokonsantrasyonun bir sonucu olabileceği ya da fetal cinsiyete bağlı olabileceği de düşünülebilir²⁰. Ancak hem bizim çalışmamızda hem de destekleyen çalışmalarda saptanan sadece serbest testosteronun artmış olması ve DHEAS seviyesinde anlamlı fark olamaması sebebin hemokonsantrasyon olmadığını göstermektedir. Ayrıca fetal cinsiyet açısından da çalışmamızda gruplar arasında fark olmaması, artmış düzeylerin erkek cinsiyete bağlı artmış testosteron üretimi olmadığını göstermesi açısından önemlidir. Çalışmalarda elde edilen yüksek testosteron değerlerine karşın normal DHEAS seviyelerinin ise DHEAS'ın prekürsör bir madde olması ve sonrasında östrojen ve testosterona dönüşmesi nedeniyle olduğu düşünülebilir¹¹.

Androjenlerin preeklampsili patofizyolojisindeki rolünü destekleyen bir diğer bulgu da, yine majör bulgusu hiperandrojenemi olan polikistik over sendromundaki artmış preeklampsili insidansdır. preeklampsili hastalarında saptanan artmış inhibin-A düzeyi bilindiği gibi polikistik over sendromlu kadınlarda da saptanır ve hiperandrojeneminin sebebinin inhibin A'nın teka hücrelerinden androjen üretimini arttırması olduğu düşünülmektedir²¹⁻²³. Preeklampsili hastalarında saptanan inhibin-A artışının da androjen artışına neden olarak etkilerinin gösteriyor olması mümkündür.

Preeklampsili sadece gebeliğe özgü bir durum olduğu için saptanan androjen metabolizması bozukluğunun gebelik sonrasında sona ermesi beklenebilir. Lauvori ve arkadaşlarının preeklampsili hastaların takibinde 17 yıl sonra bile artmış testosteron seviyeleri saptanması ve Serin ve arkadaşlarının ise doğum sonrasında 6. haftada preeklampsili gebelerde normotansif gebelere oranla serbest testosteron

seviyelerini yüksek saptamaları, bize bu hastalarda sadece gebeliğe bağlı değil, öncesinde de bir androjen metabolizma bozukluğu olabileceğini göstermektedir^{5,24}.

Sonuç olarak, Preeklampside ortaya çıkan patofizyolojik olaylardan birisinin de endokrin değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada serbest testosteron düzeylerinin preeklampsili gebelerde, normotansif gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulduk. Tüm bulgular göz önüne alındığında preeklampsili etiolojisinde androjenlerin de rolü olabileceği kanısındayız. Ancak başta testosteron olmak üzere maternal seks hormon düzeylerinin preeklampsinin erken tanısındaki yerinin tam olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. Williams Obstetrics, 22nd edition; McGraw-Hill, New York: 2005.
2. Rochat RW, Koonin L, M Atrash H, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol.* 1988;72:91-7.
3. Sharifzadeh F, Kashanian M, Fatemi F. A comparison of serum androgens in pre-eclamptic and normotensive pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:834-6.
4. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:60-3.
5. Serin IS, Kula M, Basbug M, Başbuğ M, Unlühizarci K, Güçer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1009-13.
6. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol.* 1978;235:242-6.
7. Ajayi AA, Hercule H, Cory J, Hayes BE, Oyekan AO. Gender difference in vascular and platelet reactivity to thromboxane A(2)-mimetic U46619 and to endothelial dependent vasodilation in Zucker fatty (hypertensive, hyperinsulinemic) diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59:11-24.
8. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2002;99:159-67.
9. Bachmann J, Feldmer M, Ganten U, Stock G, Ganten D. Sexual dimorphism of blood pressure:

- possible role of the renin-angiotensin system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40:511-5.
10. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Androgen-mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol.* 1977;232:381-5.
 11. Çiçek N, Bala A. Gebelikte androjen metabolizması bozuklukları. *Maternal Fetal Tıp Perinatoloji Medikal Network.* 2001;828-36.
 12. Harrison RF, Mansfield MD. Maternal plasma androgens in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:695-704.
 13. Gant NF, Hutchinson HT, Siiteri PK, MacDonald PC. Study of the metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111:555-63.
 14. Hähnel ME, Martin LD, Michael CA, Hähnel R. Metabolism of androstenedione by placental microsomes in pregnancy hypertension. *Clin Chim Acta.* 1989;181:103-8.
 15. Bern MM, Driscoll SG, Leavitt T Jr. Thrombocytopenia complicating preeclampsia: data to support new model. *Obstet Gynecol.* 1981;57:28-33.
 16. Wakasugi M, Noguchi T, Kazama YI, Kanemaru Y, Onaya T. The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI₂) by vascular tissues. *Prostaglandins.* 1989;37:401-9.
 17. Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueroa R. Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med.* 2003;48:225-9.
 18. Fişicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2003;23:134-7.
 19. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D et al. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol.* 2003;32:455-60.
 20. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35:317-57.
 21. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008;26:72-84.
 22. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet.* 1997;349:1285-8.
 23. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Racadot A et al. Serum alpha-inhibin levels in polycystic ovarian syndrome: relationship to the serum androstenedione level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1939-43.
 24. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:344-7.