



Serum anti-Müllerian hormon düzeylerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri: Olgu kontrol çalışması

Begüm Aydoğan Mathyk¹, Berna Aslan Çetin², Sibel Gülova¹, Nazlı Yenigül¹,
Işıl Ayhan¹, Ayşe Ender Yumru¹

¹Şişli Etfal Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
²Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı üçüncü trimesterde preeklampsi gelişen hastalarda serum anti-Müllerian hormon (AMH) değerlerini incelemektir.

Yöntem: Çalışmamız prospektif olgu kontrol çalışması olarak yürütüldü. 34. gebelik haftasının üzerinde preeklampsi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak aynı gebelik haftalarındaki sağlıklı gebeler seçildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri, gebelik sonuçları ve serum AMH değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 32 preeklampsi ve 30 kontrol olmak üzere toplam 62 gebe dahil edildi. Demografik veriler iki grup arasında benzer saptandı. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ürik asit değeri, Esbach değeri preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Serum AMH değerleri preeklampsi grubunda 0.79 ± 0.40 ng/ml, kontrol grubunda 1.45 ± 0.93 ng/ml olarak saptandı ($p=0.01$). Serum AMH değerleri ile sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.292$, $p=0.02$).

Sonuç: Serum AMH değerleri üçüncü trimesterde preeklampsi gebelerde normotansif gebelere göre daha düşüktür.

Anahtar sözcükler: Üçüncü trimester, AMH, preeklampsi.

Abstract: The impact of serum anti-Müllerian hormone levels on preeclampsia prediction: a case control study

Objective: The aim of our study is to investigate serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients who developed preeclampsia at the third trimester.

Methods: Our study was conducted as a prospective case control study. The patients who were diagnosed with preeclampsia over 34 weeks of gestation were included in the study. Healthy pregnant women at the same weeks of gestation were included in the control group. The demographic characteristics, clinical and laboratory parameters, gestational outcomes and serum AMH values of the patients were compared.

Results: A total of 62 pregnant women (32 preeclamptic and 30 control cases) were included in our study. The demographic data were similar in two groups. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, uric acid value and Esbach value were found to be significantly higher in the preeclampsia group. Serum AMH values were 0.79 ± 0.40 ng/ml in the preeclampsia group and 1.45 ± 0.93 ng/ml in the control group ($p=0.01$). There was a negative correlation between serum AMH values and the systolic blood pressure ($r=-0.292$, $p=0.02$).

Conclusion: Serum AMH values are lower in the preeclamptic pregnant women at the third trimester compared to normotensive pregnant women.

Keywords: Third trimester, AMH, preeclampsia.

Giriş

Preeklampsi daha önce sağlıklı olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri gelişmesiyle oluşan bir gebelik komplikasyonudur.^[1]

Tüm gebeliklerin yaklaşık %5-8'inde görülür.^[2,3] Preeklampsi, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılır.^[4] Fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamaştır. Erken başlangıçlı preeklampsiye, plasental in-

Yazışma adresi: Dr. Berna Aslan Çetin. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. e-posta: bernaaslan14@hotmail.com

Geliş tarihi: 18 Haziran 2018; **Kabul tarihi:** 09 Ağustos 2018

Bu yazının atf künyesi: Aydoğan Mathyk B, Aslan Çetin B, Gülova S, Yenigül N, Ayhan I, Ender Yumru A. The impact of serum anti-Müllerian hormone levels on preeclampsia prediction: a case control study. Perinatal Journal 2018;26(2):92-96.

©2018 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180262007
doi:10.2399/prn.18.0262007
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

vazyondaki sorun sonucu oluşan plasental hipoksi ve reperfüzyonun neden olduğu öne sürülmüştür.^[5] Geç başlangıçlı preeklampsinin ise maternal endotelial ve vasküler hastalık olduğu düşünülmektedir.^[6,7] Preeklampsi öngörüsü için birçok molekül araştırılmıştır.^[8,9] Anti-Müllerian hormon (AMH), dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*) familyasından bir glikoprotein hormon olup, *Müllerian inhibiting substance* (MIS) olarak da adlandırılır.^[10,11] AMH erkek embriyoda Müller kanalının gelişimini engelleyen bir hormondur. Kadınlarda ise overdeki küçük antral foliküller ve preantral folliküllerdeki granülosa hücreleri tarafından salgılanır.^[12] Preeklampsi hikayesi olan kadınlarda serum AMH düzeyi normotansif olan kadınlardan daha düşük saptanmıştır ve vasküler sorunların over yaşlanmasına etkisi olabileceği öne sürülmüştür.^[13,14] Son yıllarda yapılan çalışmalarda AMH'nın endokrin sistemdeki rolü dışında kardiyovasküler sistemdeki rolü de vurgulanmaktadır. Çalışmamızın amacı geç başlangıçlı preeklampsi olgularında serum AMH düzeylerinin etkinliğini incelemektir.

Yöntem

Çalışmamız, etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2015 – Ocak 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesinde prospektif olgu kontrol çalışması olarak yürütüldü.

Otuz dördüncü gebelik haftasından sonra preeklampsi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak aynı gebelik haftalarındaki sağlıklı gebeler seçildi. 34 haftanın altındaki gebelikler, vücut kitle indeksi (VKİ) 35'in üzerinde olanlar, verilerine tam olarak ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Preeklampsi; daha önce normotansif olan gebede dört saat aryla iki kez ölçülen sistolik tansiyonun >140 mmHg, diyastolik tansiyonun ise >90 mmHg olması ve 24 saatlik idrarda protein düzeyinin >300 mg/dL veya spot idrarda protein/kreatinin düzeyinin >0.3 mg/dL saptanması olarak tanımlanır. Proteinüri yokluğunda da hipertansiyona eşlik eden trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/ μ L), bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (serum transaminaz düzeyinde normalin iki katından daha fazla artış), yeni gelişen böbrek yetmezliği (serum kreatinin değeri >1.1 mg/dL veya önceki değerlerinin iki katına çıkması), pulmoner ödem veya yeni

başlangıçlı serebral veya vizüel bozukluklar olmasıdır.^[4] Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri, gebelik sonuçları ve üçüncü trimesterde alınan serum AMH düzeyleri karşılaştırıldı. Serum AMH düzeyleri hastaların başvuru anında alındı. Serum AMH düzeyi lityum-heparinli tüplerde toplandıktan sonra elektrokemilüminesans immünojenik testi olan 'ECLIA' yöntemi ile Elecsys reaktif kiti (Elecsys Corporation, Lenexa, KS, ABD) kullanılarak Cobas cihazı (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, İsviçre) ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım değerlendirildi. Parametrik dağılılan sayısal veriler için bağımsız t testi, non-parametrik olan sayısal veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler için ise parametrik olanlarda ki-kare testi, non-parametrik veriler içinse Fisher'in kesin testi kullanıldı. Serum AMH düzeyi ve diğer faktörler arasındaki korelasyonlar için daların dağılımına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Preeklampsi grubunda 32, kontrol grubunda 30 olmak üzere toplam 62 gebe çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ürik asit değeri, Esbach değeri preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Fetal doğum ağırlığı ve doğum zamanındaki gebelik haftası ise preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (**Tablo 1**).

Serum AMH değerleri preeklampsi grubunda 0.79 ± 0.40 ng/ml, kontrol grubunda 1.45 ± 0.93 ng/ml olarak hesaplandı ($p = 0.01$). Serum AMH düzeyleri preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (**Tablo 1**).

Serum AMH değerleri ile diğer faktörler arasında korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizinde sistolik kan basıncı ile serum AMH değerleri arasında negatif

Tablo 1. Preeklampsi ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

	Preeklampsi (n=32)	Kontrol (n=30)	p değeri
Yaş	28.56±6.8	26.31±4.04	0.30
VKI (kg/m ²)	29.2±1.80	28.1±1.59	0.06
Gravida	2.05±0.15	2.16±0.12	0.58
Parite	0.77±0.12	0.87±0.1	0.33
Sistolik kan basıncı (mmHg)	153±11.2	106±12.2	0.001*
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	95.2±7.4	70±8.8	0.001*
AST (U/l)	24.6±6.3	24.5±7.5	0.80
ALT (U/l)	20.7±4.49	21.1±4.96	0.73
Ürik asit (mg/dl)	5.2±0.76	3.06±0.55	0.001*
AMH alındığı andaki gebelik haftası	35.46±1.13	35.26±1.28	0.514
Doğum zamanındaki gebelik haftası	36.24±3.1	38.5±1.31	0.02*
Doğum ağırlığı (g)	3085±474	3477±328.4	0.04*
Esbach (mg/gün)	725.6±618.3	-	-
Serum AMH (ng/ml)	0.79±0.40	1.45±0.93	0.01*

AMH: Anti-Müllerian hormon; VKI: Vücut kitle indeksi. *p<0.05 istatistiksel anlamlı.

korelasyon tespit edildi ($r=-0.292$, $p=0.02$) (**Tablo 2**). Serum AMH düzeyleri ve yaş, gravida, VKİ, gebelik haftası, ürik asit değerleri arasında ise korelasyon saptanmadı (**Tablo 2**).

Tartışma

Çalışmamızda preeklampsi gebelerde sağlıklı gebelere göre üçüncü trimesterde ölçülen serum AMH değerlerinin daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca serum AMH değerleri ile sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptadık.

Preeklampsi, gebelikte sık görülen bir komplikasyondur ve halen dünyada maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir.^[15] Preeklampsinin fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır.^[16] Bazı teorilerde, genetik yatkınlığın ve tromboksan-prostasiklin arasındaki dengesizliğin, preeklampsinin ortaya çıkmasında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu da preeklampside annenin immün sisteminin önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir.^[15] Preeklampside 10–20. gebelik haftaları arasında plasentasyonda bozukluklar gelişmekte ve bu değişikliklerden ancak haftalar, aylar sonra biyokimyasal ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

AMH, dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*) familyasından bir glikoprotein hormon olup, MIS olarak da adlandırılır.^[10] Başta over rezervinin

güvenilir bir göstergesi olmasının dışında, over uyarıcı tedavilerde, doz seçiminde, kötü yanıtın ve ovaryen hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) öngörülmesinde ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısında kullanılan önemli bir belirteçtir.^[17] AMH'nin endokrin sistemdeki rolünden sonra gebelikteki düzeyleri ve fizyolojisi araştırılmıştır. Könünger ve ark. AMH düzeylerinin gebelikte azaldığını göstermişlerdir ve azalmanın nedeni overin baskılanması olarak açıklamışlardır.^[16] Doğumdan sonra maternal AMH değerleri hızla düzelmektedir.

Gebelerde AMH düzeyleri literatürde ilk olarak La Marca ve ark. tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada gebelik boyunca ve doğumdan hemen sonraki dönemlerde AMH düzeyleri değerlendirilmiştir.^[18] Bu çalış-

Tablo 2. Serum AMH değerine göre korelasyon analizi.

	Korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş	-0.047	0.716
Gravida	-0.0197	0.126
Parite	-0.186	0.148
VKI	-0.150	0.245
Gebelik haftası	0.154	0.233
Sistolik kan basıncı	-0.292	0.021*
Diyastolik kan basıncı	-0.248	0.052
Ürik asit	-0.164	0.203
Doğum ağırlığı	0.017	0.894
Apgar 1. dk	0.100	0.440

VKI: Vücut kitle indeksi. *p<0.05 istatistiksel anlamlı.

mada gebelik süresince AMH düzeylerinde önemli değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir. Üçüncü trimesterde AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma olduğu görülmüştür. Plasental AMH üretiminin olup olmadığı tartışmalı olmasına rağmen doğumdan sonra AMH değerleri düşer. Bununla birlikte yüksek östrojen düzeylerinin AMH geni üzerindeki etkisi doğumdan sona azalır. Gebelik sırasında progesteronun yüksek olması folliküllerde azalmaya neden olabilir.^[18] Diğer çalışmalarda da AMH ile estradiol arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Overlerde AMH, FSH duyarlılığını etkileyerek estradiol seviyelerini ayarlamaktadır.^[19]

Preeklampsi bozulmuş vasküler durumun bir sonucudur ve bozulmuş vasküler durumun da erken over yaşlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir.^[20] Preeklampsi hikayesi olan kadınlar ile normotansif olan kadınların serum AMH düzeyleri karşılaştırıldığında preeklampsi hikayesi olan kadınlarda daha düşük düzeyde bulunmuştur (2.00 ± 1.87 $\mu\text{g/L}$ 'ye karşı 2.26 ± 2.56 $\mu\text{g/L}$).^[20] Literatürde gebelik döneminde preeklampsi tanısı almış hastalardaki serum AMH düzeyleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.^[14,21] Shand ve ark., birinci trimesterdeki AMH düzeyleri preeklampsi gebelerde normotansif gebelere göre daha düşük tespit edilmiştir.^[22] Tokmak ve ark., çalışmalarında üçüncü trimester AMH düzeylerini preeklampsi gebelerde normotansif gebelere göre düşük bulmuşlar, fakat olumsuz gebelik sonuçlarıyla AMH düzeyleri arasında bir ilişki saptamamışlardır.^[14] Burada üçüncü trimester AMH değeri, preeklampsi grubunda 0.62 ± 0.51 ng/ml iken kontrol gruplarında 0.93 ± 0.83 ng/ml bulunmuştur.^[14] Bizim çalışmamızda da üçüncü trimesterde preeklampsi tanısı alan gebelerde sağlıklı gebelere göre AMH düzeylerinin daha düşük olduğunu bulduk (0.79 ± 0.40 ng/ml'ye karşı 1.45 ± 0.93 ng/ml). Ayrıca çalışmamızda serum AMH düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında ters korelasyon bulduk. Bu bulgumuz preeklampsi olan hastalardaki vasküler faktörlerin serum AMH düzeyini baskılayabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

Preeklampsi gebelerde AMH düzeyinin düşük olmasının, vasküler faktörlerin overlerdeki AMH üretimini baskılaması sonucu ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Premenopozal kardiyovasküler risk faktörleri ile erken menopoza ilişkisinin gösterilmesi^[22] ve preeklampsi hikayesi olan kadınlarda AMH düzeyinin daha düşük bulunması^[20] vasküler faktörlerin over yaşlanmasını hız-

landırdığı hipotezini desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük serum AMH düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasında ilişki^[23,24] bulunması üzerine AMH'nin üreme sistemi dışındaki fonksiyonları da sorgulanmaya başlamıştır. Gebelik ile ilgili AMH'nin plasentada reseptörü gösterilmiş olsa da halen plasental üretimi ile ilgili literatürde bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca birinci trimesterdeki serum AMH değerlerinin erken preeklampsi ve geç preeklampsiyi öngörmedeki yerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak serum AMH değerleri üçüncü trimesterde preeklampsi gebelerde normotansif gebelere göre daha düşüktür. Serum AMH düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon vardır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010;5:173–92.
2. Duley I. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:547–53.
3. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455–63.
4. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143–8.
5. Kimura C, Watanabe K, Iwasaki A, Mori T, Matsushita H, Shinohara K, et al. The severity of hypoxic changes and oxidative DNA damage in the placenta of early-onset preeclamptic women and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:491–6.
6. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: syndrome or disease? *Curr Hypertens Rep* 2015;17:83.
7. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.
8. Meloni P, D'Angeli I, Piazzè J, Cerekya A, Simari T, Pala A, et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:361–8.
9. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:471–7.
10. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a pre-

- dictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113–30.
11. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;92:1586–93.
 12. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323–7.
 13. Köninger A, Schmidt B, Mach P, Damaske D, Nießen S, Kimmig R, et al. Anti-Müllerian-hormone during pregnancy and peripartum using the new Beckman Coulter AMH Gen II Assay. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:86.
 14. Tokmak A, Güney G, Aksoy RT, Guzel AI, Topcu HO, Keçecioglu TS, et al. May maternal anti-müllerian hormone levels predict adverse maternal and perinatal outcomes in preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1451–6.
 15. Papageorgiou AT, Yu CHK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441–9.
 16. Bronses IA. Morphological changes in utero-placental bed, in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:573–93.
 17. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007;22:766–71.
 18. La Marca A, Giulini R, Orvieto R, Volpe A. Anti -Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* 2005;20:1569–72.
 19. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1547–54.
 20. Yarde F, Maas AH, Franx A, Eijkemans MJ, Drost JT, van Rijn BB, et al. Serum AMH levels in women with a history of preeclampsia suggest a role for vascular factors in ovarian aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:579–86.
 21. Shand AW, Whitton K, Pasfield A, Nassar N, McShane M, Han X, et al. Evaluation of anti-Müllerian hormone in the first trimester as a predictor for hypertensive disorders of pregnancy and other adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54:244–9.
 22. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976–83.
 23. de Kat AC, Verschuren WM, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, van der Schouw YT. Anti-Müllerian hormone trajectories are associated with cardiovascular disease in women: results from the Doetinchem cohort study. *Circulation* 2017;135:556–65.
 24. de Kat AC, Verschuren WM, Eijkemans MJ, van der Schouw YT, Broekmans FJ. The association of low ovarian reserve with cardiovascular disease risk: a cross-sectional population-based study. *Hum Reprod* 2016;31:1866–74.