

**Polikistik Over Sendromunda Renin Anjiotensin Aldosteron Sisteminin Plazma Renin Aktivitesi ile Değerlendirilmesi****Evaluation Of Renin Angiotensin Aldosteron System With Plasma Renin Activity In Polycystic Ovarian Syndrome**Özlem Banu TULMAÇ<sup>1</sup>,  
Üçler KISA<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0001-9791-8579><https://orcid.org/0000-0002-8131-6810><sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS) ile renin anjiotensin aldosteron (RAS) sisteminin ilişkisini araştırmaktır.**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji polikliniğine başvuran, 18-40 yaş arası, 96 PKOS tanısı alan hasta ile, 30 PKOS olmayan sağlıklı kontrol hastası toplam 126 hastanın dahil edildiği, prospektif kesitsel bir çalışmadır. Tüm hastalara sabah aç ve ayakta alınan kan örneklerinde plazma renin aktivitesi (PRA) çalışıldı. Gruplar arasında PRA açısından istatistiksel anlamlı bir farkın olup olmadığı değerlendirildi.**Sonuç:** PKOS tanısı alan hasta grubunda PRA 287(10-693) pg/ml, kontrol grubunda PRA 213 (50-802) pg/ml tespit edildi. Sonuçta PKOS da PRA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmaktadır (p=0,048) Bu artış PKOS da RAS sisteminde bir aktivasyona işaret etmektedir.**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu; plazma renin aktivitesi; renin anjiotensin aldosteron sistemi**ABSTRACT****Aim:** The present study intends to investigate the relationship between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and renin anjiotensin aldosteron system (RAS).**Material And Methods:** It is a prospective cross-sectional study conducted at Gynecology Clinic of Faculty of Medicine in Kırıkkale University. The study group consists of a total of 126 patients, aged between 18 and 40. 96 were diagnosed with PCOS, and 30 were non-PCOS patients (control group). All the patients were given a fasting blood test in the morning, and the plasma renin activity (PRA) was assessed. Statistical analyses were performed to see the difference between the groups.**Conclusion:** PRA was 287(10-693) pg/ml and 213 (50-802) pg/ml in PCOS and non-PCOS group, respectively. Statistically significant difference was identified between the groups (p:0.048). In brief, PRA levels increase significantly in PCOS, which indicates an activity in the RAS in PCOS.**Keywords:** Plasma renin activity; polycystic ovarian syndrome; renin anjiotensin aldosterone system**GİRİŞ**

Polikistik over sendromu (PCOS) hiperandrojenemi, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik overler ile karakterize bir hastalıktır (1). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı hastaların % 50'sine eşlik eder (2). Uzun dönemde hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom gibi önemli sonuçları vardır (3).

Klasik renin anjiotensin aldosterone (RAS) sistemi, böbreklerden renin sentezi ile başlayan, sonuçta kan basıncı ve sıvı hemostazını sağlayan bir sistemdir. RAS'ın uygunsuz aktivasyonu, aynı zamanda hipertansiyonunun patofizyolojisinde önemli bir faktördür (4). Yapılan çalışmalar beyin, trofoblastik doku, pankreas, over gibi organlarda, klasik RAS sistemi ile koordine bir şekilde çalışan, lokal RAS sistemlerinin varlığını göstermiştir (5-8). Overde varlığı bilinen lokal RAS sisteminin, foliküler atreziyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

PKOS erken foliküler atrezi ile karakterize bir hastalıktır. Polikistik overlerin normal overlerden farklı olarak, renin ve anjiotensin için daha yoğun boyanma gösterdiği tespit edilmiştir (10). PKOS'un polikistik overlerinde, prorenin, renin ve anjiotensin sentezinde siklik dalgalanmanın kaybolduğu ve bu mediatörlerin tonik olarak yüksek seviyede sentezlendiği düşünülmektedir (11). Hem PKOS lu kadınlarda hem PKOS'lu olup ovulasyon induksiyonu alan hastalarda plazma renin ve prorenin seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9).

PRA, RAS aktivasyonunun bir belirtecidir. PRA çeşitli hastalık durumlarında RAS in değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Renin ölçümü, enzimatik aktiviteyi ölçerek (PRA) veya direk aktif renin konsantrasyonunu değerlendirilerek yapılabilir. PRA nın aktif renin konsantrasyonuna üstünlüğü, aktif renin konsantrasyonunun aksine, anjiotensinojen konsantrasyonundan etkilenmemesi ve teknik olarak sonuçlarının daha güvenilir olmasıdır.

\*Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Özlem Banu Tulmaç, <https://orcid.org/0000-0001-9791-8579>

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Talatpasa Bulvarı, Hamamönü, 06130, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 312 306 50 00

Email: ozlemtulmac@gmail.com

Geliş Tarihi : 01.11.2018

Kabul Tarihi : 13.02.2019

Literatürde PKOS lu hastalarda PRA düzeyi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (12,13). Amacımız PKOS ile RAS sisteminin ilişkisini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Aralık 2015- Eylül 2016 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji polikliniğine başvuran, 18-40 yaş arası, 96'sı PKOS, 30'u PKOS olmayan sağlıklı kontrol hastası olmak üzere toplam 126 hasta dahil edildi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulundan etik onay alındı. Dahil edilen tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna yazılı onamları alındı.

Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Bertilen tarihler arasında poliklinikte toplam 132 hastaya PKOS tanısı konuldu. 4 hastada kan basıncında yükseklik nedeniyle kardiyoloji muayeneleri yapıldı, hipertansiyon tanısı konuldu ve çalışma dışı bırakıldı. 2 hasta, 75gr oral glukoz tolerans test sonuçları yüksek çıktığı için endokrine konsülte edildi, diabet tanısı konuldu ve çalışma dışı bırakıldı. 30 hasta ise uygun saatde kan örnekleme yapılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Sonunda PKOS tanısı alan 96 hasta çalışmaya dahil edildi.

Polikistik over sendromu tanısında Rotterdam kriterleri kullanıldı (14). Aşağıda belirtilen 3 kriterden en az 2 sinin varlığı PKOS tanısı için yeterli kabul edildi.

Kriterler

- \* Oligomenore: Yılda 9'dan az siklus yaşamak
- Amenore: Bir önceki menstrüasyondan itibaren, 90 günden daha fazla süredir adet görememek
- \* Klinik hiperandrogenizm: Hirsutizm (Ferriman-Gallwey skoru  $\geq 9$ ), akne ya da androgenetik alopesi varlığı
- \* Ultrason: Bir ve ya her iki overde en az 12 adet antral folikül saptanması ya da over hacminin  $> 10 \text{ cm}^3$  olması
- Ultrason muayenesi General Electric, Voluson P6, 3.5 MHz abdominal transducer ile yapıldı.

Dışlama kriterlerini hiperandrojenizmin diğer nedenleri olan cushing sendromu, nonklasik 21 hidroksilaz eksikliği, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, androjen sekrete eden tümörlerin varlığı oluşturdu. Ayrıca son 6 ay içinde kombine oral kontraseptif kullanmış olmak, RAS aktivasyonuna sebep olan herhangi bir ilaç kullanmak, diabet, hipertansiyon gibi ek bir hastalığın varlığı da dışlanma

sebebi olarak sayıldı.

Plazma renin aktivitesi: Sabah 08:00-09:00 saatleri arasında, aç ve ayakta poi zisyonda, venden edtalı tüpe 3 cc kan alındı.15 dakika içinde santrifüj edilerek elde edilen plazma örneği, -80 derecede daha sonra çalışılmak üzere biriktirildi. 18,75 pg/ml sensitivite ile elisa yöntemi kullanılarak çalışıldı. (Elabscience Biotechnology Co., Türkiye) Tüm hastaların kan örnekleri başvuru gününde ya da bir gün sonra alındı. Hastaların diet ve sodyum alımları standardize edilmedi.

Kontrol grubunun medikal durumu, anamnez, fizik muayene, pelvik muayene ve pelvik ultrason ile değerlendirilerek, sağlıklı oldukları tespit edildi. Kontrol grubu üniversite personeli olan 30 gönüllüden oluşturuldu. Yaşları ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hasta grubu ile benzer olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasaların anamnezleri, antropometrik ölçümleri (kilo, boy, beden kitle indeksi) ve klinik bulguları (Ferriman–Gallwey skoru, sistolik ve diastolik kan basıncı) kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

SPSS 20 paket program kullanıldı.Verilerin normal dağılıp dağılmadığı kolmogorov-smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren veriler, ortalama  $\pm$  standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen veriler, ortanın ca(minimum-maksimum) değerleri verilerle belirtildi. Demografik verilerden sayısal olanlar arasındaki fark normal ağılımı olanlarda student t test, normal dağılmayanlar man-whitney u testi ile kategorik olanlar ise ki kare testi kullanılarak değerlendirildi. Yaş ve VKİ ile PRA arasındaki korelasyon, pearson korelasyon testiyle değerlendirildi.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Tablo 1'de PKOS ve kontrol grubu hastalarının temel özellikleri verildi. Her iki grup arasında yaş, VKİ, sigara içiciliği ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Şekil 1'de ise PKOS grubu ile kontrol grubunda tespit edilen PRA düzeyleri gösterilmiştir. PRA değerleri PKOS grubunda 287,1(10,4-693,5) pg/ml, kontrol grubunda 213,8(50,6-802,4) tespit edildi ve aralarında anlamlı fark izlendi ( $p=0,048$ ).

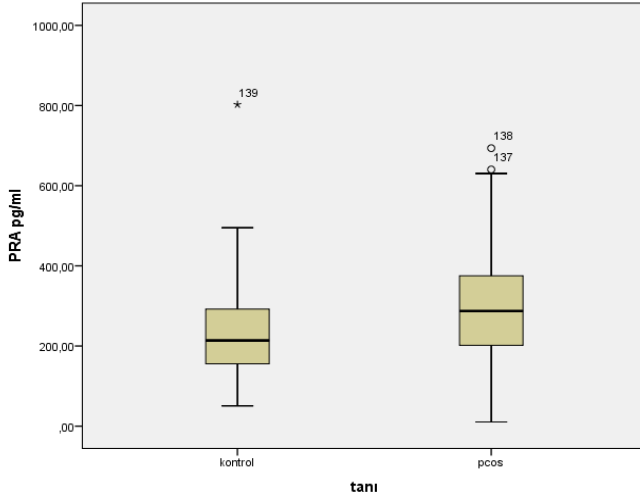
**Tablo 1:** Çalışma popülasyonunun temel özellikleri

	PKOS (N,%) 96, % 78	Kontrol (N,%) 30, % 22	p
Yaş(yıl)	21(18-38)	21(19-34)	0,345
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	22,8(15,9-43,5)	22,8( $\pm$ 2,5)	0,324
VKİ <25, N, %	63, % 67	26, % 87	
VKİ 25-29,9, N, %	15, % 16	4, % 13	
VKİ $\geq$ 30, N, %	16, % 17		
Sistolik tansiyon(mmHg)	115 $\pm$ 8	114 $\pm$ 7	0,512
Diastolik tansiyon(mmHg)	70 $\pm$ 6	71 $\pm$ 5	0,601
Ferriman-Gallwey skoru	14(9-16)	4(1-7)	$P < 0,01$
Eğitim (N,%) <12 yıl	85(% 88)	30(% 100)	0,102
Sigara kullanıcı (N,%)	13(% 12)	3(% 10)	0,770

\*VKİ: ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle elde edildi.

\*Data lar normal dağılımlar için mean  $\pm$  SD, normal dağılmayanlar için median(minimum-maksimum) verilerle gösterildi.

\*VKİ: Vücut kitle indeksi

**Şekil 1:** PKOS ve kontrol grubunun PRA düzeyleri

Spearman's korelasyon testinde yaş ve VKİ ile PRA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (CC=0,080, p=0,371; CC=-0,012, p=0,893, sırasıyla)

PKOS tanısı alan hasta grubunda, VKİ dünya sağlık örgütü kalsifikasyonuna göre normal kilolu (VKİ<25), fazla kilolu (VKİ 25-29,9) ve obez (VKİ≥ 30) olarak ayrıldı ve kendi aralarında PRA düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve anlamlı fark izlenmedi (p:0,514) .

## TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, PKOS ile RAS sisteminin ilişkisini araştırmayı amaçladık. RAS sistemi aktivasyonunun bir belirteci olan PRA'yı ölçtük ve PRA düzeylerini PKOS tanısı alan hastalarda, anlamlı olarak yüksek düzeylerde bulduk.

RAS sisteminin insülin rezistansı, tip 2 diabetes ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Aynı komplikasyonların PKOS'a da eşlik ettiği bilinmektedir. PKOS'da RAS sisteminin uygunsuz aktivasyonu araştırılmış ve RAS komponentlerinin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (15). Hatta androjenler ile tetiklenen bu artışın, PKOS'lu hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan kan basıncı yükselmesinin de sebebi olduğu düşünülmektedir (5). Aynı çalışmada, PKOS'lu kadınların granüloza ve teka hücrelerinde, renin ve anjiyotensin ekspresyonunda artış immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (5). Başka bir çalışmada ise PKOS'lu kadınlarda, sirkülasyondaki androjenler ile korele olarak, renin seviyelerinde artış gösterilmiştir (16,17). Dahası bir anjiyotensin 2 tip 1 reseptör antagonisti olan telmisartanın, PKOS'lu kadınlarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (18). Hipertansif PKOS'ların alındığı bir başka çalışmada ACE inhibitörü olan lisinoprilin serbest testesteron seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (19). Bu bilgiler ışığında, mevcut bilinenler ile uyumlu olarak PKOS'da PRA artışı beklenir. Bu artıştan yola çıkarak RAS sistem aktivasyonunun PKOS'a eşlik ettiği sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızın bulguları daha önce Mejia ve Uncu' nun yaptığı çalışmalar ile uyumlu bulundu. Mejia ve ark yaptıkları çalışmada, PKOS'lu 47 hastayı obez ve obez olmayan diye ayırarak bunları kontrol grubuyla karşılaştırmış ve PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek PRA tespit etmiş(20). Uncu ve ark. da 40 PKOS lu hastayı oligomenoreik (n:30) ve ovulatuor kontrolleriyle (n:30) karşılaştırmış ve PKOS grubunda anlamlı olarak PRA'yı yüksek bulmuş (12). Bu iki çalışmada kan örnekleme foliküler fazda yapılmış. Her iki çalışmada sonuçta PKOS'da artan RAS aktivasyonuna işaret edilmiş. Ancak Arefinin 31

PKOS'lu ile bunların kontrollerini içeren çalışmasında, PRA aktiviteleri açısından iki grup arasında fark tespit edilmemiş (21). Çalışmalarında PKOS'lu grupta, ACE aktivitesi ve anjiyotensin 2 seviyelerindeki anlamlı artış tespit etmişler. Sonuçta yine anormal RAS aktivasyonunun PKOS'lu hastalarda önemli olduğu sonucuna ulaşmışlar. Bu çalışmada kan örnekleri menstrüel fazdan bağımsız alınmış. Armanini çalışmasında PRA'nın iki grup arasındaki farkına luteal fazda bakmış ve fark tespit etmemiş (13). Normal kadınlarda PRA'nın menstrüel siklusun luteal fazında düzeylerinin arttığı tespit edilmiş (22). Bernini genç ve fazla kilolu veya obez PKOS'lu hastalar ile bunların kontrollerinde aynı PRA düzeyleri saptamış (23). Biz ise çalışmamızda, menstrüel siklusun fazından bağımsız olarak PRA aktivitesine baktık ve anlamlı olarak PKOS'lu grupta yüksek bulduk. Obezite ile bir ilişki, diğer çalışmalarla benzer olarak tespit etmedik.

Çalışmamızın güçlü yanlarından biri literatürdeki az sayıda çalışmadan biri olmasıdır. Önemli bir sınırlayıcı faktör ise anjiyotensin 1,2, aldosteron, renin düzeyi gibi, diğer RAS elemanlarına bakılmamış olmasıdır.

Sonuçta PKOS'da PRA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmaktadır. Böylece RAS sisteminde bir aktivasyonu göstermiş olduk. PKOS fertil çağıdaki görülme sıklığı gözönüne alındığında, alta yatan patogenezi anlamak son derece önemlidir. Artmış RAS aktivasyonunun patogenezdaki rolünü anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. Obstetrics and gynecology. 2018;131(6):e157-e71.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocrine reviews. 1997;18(6):774-800.
3. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(1):48-53.
4. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. Medical Clinics of North America. 2009;93(3):569-82.
5. Palumbo A, Jones C, Lightman A, Carcangiu ML, DeCherney AH, Naftolin F. Immunohistochemical localization of renin and angiotensin II in human ovaries. American journal of obstetrics and gynecology. 1989;160(1):8-14.
6. Allen AM, Moeller I, Jenkins TA, Zhuo J, Aldred GP, Chai SY, et al. Angiotensin receptors in the nervous system. Brain research bulletin. 1998;47(1):17-28.
7. Kalenga MK, de Gasparo M, Thomas K, de Hertogh R. Angiotensin II and its different receptor subtypes in placenta and fetal membranes. Placenta. 1996;17(2-3):103-10.
8. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. The Journal of physiology. 2007;580(Pt 1):31-7.
9. Palumbo A, Ávila J, Naftolin F. The Ovarian Renin-Angiotensin System (OVRAS). Reproductive Sciences. 2016;23(12):1644-55.

10. Palumbo A, Pourmotabbed G, Carcangiu ML, Andrade-Gordon P, Roa L, DeCherney A, et al. Immunohistochemical localization of renin and angiotensin in the ovary: comparison between normal women and patients with histologically proven polycystic ovarian disease. *Fertility and sterility*. 1993;60(2):280-4.
11. Palumbo A, Carcangiu ML, Roa L, Pepperell J, Pourmotabbed G, Naftolin F. The ovarian renin-angiotensin system in polycystic ovarian syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;687:39-45.
12. Uncu G, Sözer MC, Develioğlu O, Cengiz C. The role of plasma renin activity in distinguishing patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) from oligomenorrheic patients without PCOS. *Gynecological Endocrinology*. 2009;16(6):447-52.
13. Armanini D, Bordin L, Donà G, Sabbadin C, Bakdounes L, Ragazzi E, et al. Polycystic ovary syndrome: Implications of measurement of plasma aldosterone, renin activity and progesterone. *Steroids*. 2012;77(6):655-8.
14. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(1):41-7.
15. Torres Fernandez ED, Adams KV, Syed M, Maranon RO, Romero DG, Yanes Cardozo LL. Long-Lasting Androgen-Induced Cardiometabolic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(8):949-64.
16. Jaatinen TA, Matinlauri I, Anttila L, Koskinen P, Erkkola R, Irjala K. Serum total renin is elevated in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and sterility*. 1995;63(5):1000-4.
17. Alphan Z, Berberoglu Z, Gorar S, Candan Z, Aktas A, Aral Y, et al. Increased total Renin levels but not Angiotensin-converting enzyme activity in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2013;22(5):475-9.
18. Jensterle M, Janez A, Vrtovec B, Meden-Vrtovec H, Pfeifer M, Prezelj J, et al. Decreased androgen levels and improved menstrual pattern after angiotensin II receptor antagonist telmisartan treatment in four hypertensive patients with polycystic ovary syndrome: case series. *Croatian medical journal*. 2007;48(6):864-70.
19. Hacihanefioglu B, Somunkiran A, Mahmutoglu I, Sercelik A, Toptani S, Kervancioglu E. Effect of hypertension therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2002;77(3):526-8.
20. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Santos-Bolivar J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henriquez A. [Plasma renin and aldosterone levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome]. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2012;59(1):21-7.
21. Arefi S, Mottaghi S, Sharifi AM. Studying the correlation of renin-angiotensin-system (RAS) components and insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOs). *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(5):470-3.
22. Chidambaram M, Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, et al. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(2):446-52.
23. Bernini G, Bela S, Cionini R, Bardini M, Moretti A, Benelli E, et al., editors. Aldosterone and renin plasma levels in young patients with polycystic ovary syndrome. 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies; 2006: BioScientifica.