

Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromunda İnterleukin-6 ve Renin-Angiotensin Sisteminin Rolü: Tavşan Modeli

ROLE OF INTERLEUKIN-6 AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME: RABBIT MODEL

Tarık Göksel GÜL*, Cemal POSACI**, Sezer ÇALIŞKAN***

* Uz.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya AD, İZMİR

Özet

Amaç: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu etiopatogenezinde interleukin-6 ve renin-angiotensin sisteminin rolünü araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Materyel ve Metod: Çalışmaya 1. grupta 10 ve 2. grupta 10 olmak üzere toplam 20 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı alındı. Bütün tavşanlara 1-7. gün 75 IU FSH ve 75 IU LH, İM. ve 7. gün 2500 IU HCG İM yapıldı. 1. grup tavşanlara 2mg/kg enalapril 12 saat ara ile oral verildi. 9. gün laparotomi yapıldı ve peritoneal sıvıya, over ağırlığına bakıldı. Her iki grupta 1. ve 9. gün plazma renin, IL-6, estradiol, progesteron, prolaktin ve aldosteron düzeyleri saptandı.

Bulgular: Çalışmamızda 9. günde plazma interleukin-6 ve renin düzeylerinin bazal düzeye göre her iki grupta da anlamlı olarak arttığı saptandı. Her iki grupta da 9. gün IL-6 ile renin düzeyleri arasında korelasyon dikkat çekmekteydi. Peritoneal sıvı, 9. gündeki tavşan ağırlık artışı göz önüne alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Enalapril plazma aldosteron düzeylerini düşürmesine rağmen asit oluşumunu engelleyememiştir. Enalapril verilen grupta over ağırlığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu patogenezinde renin-angiotensin sistemi ve interleukin-6 rol oynayabilir. Enalapril kullanımının ovarian hiperstimulasyon sendromu oluşumunda faydalı bir etkisi yok gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: OHSS, IL-6, Renin, Enalapril, Tavşan modeli
T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:278-283

Summary

Objective: To investigate the role of the renin-angiotensin system and Interleukin-6 in the etiopathogenesis of Ovarian Hyperstimulation Syndrome.

Institution: Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics&Gynecology.

Material and Method: 20 New Zealand female rabbits were included in the study. 75 IU FSH +75 IU LH intramuscular injections were performed daily in all rabbits during the first 7 days. 2500 IU HCG were injected intramuscularly at 7 th day in all rabbits. Oral enalapril tablets were taken additionally with a dose of 2 mg/kg twice daily between the day 0 and 9 in the ten rabbits (Group 1). Other ten rabbits did not receive enalapril (Group 2). Laparotomy was performed at day 9 in all rabbits. The amount of peritoneal fluid and the weights of ovaries were recorded during laparotomy. Plasma renin, interleukin-6, estradiol, progesterone, prolactin and aldosteron levels were assayed at the day 0 and at the day 9 in all rabbits.

Findings: Plasma renin and interleukin-6 levels increased significantly at the day 9 compared to basal levels in both groups ($p<0,05$). Plasma renin levels were correlated with plasma interleukin-6 levels at the day 9 in both groups ($p<0,05$). The amount of peritoneal fluid and the increase of weight observed at the day 9 were not significantly different between group 1 and 2. Administration of enalapril did not prevent the formation of ascite in group 1 despite the low plasma levels of aldosteron. In group 1 the weight of ovaries was significantly higher compared to group 2 ($p<0,05$).

Conclusion: Renin-angiotensin system and interleukin-6 may play a role in the etiopathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Administration of enalapril did not seem to have any beneficial effect on the severity of ovarian hyperstimulation syndrome.

Key Words: OHSS, IL-6, Renin, Enalapril, Rabbit model
T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:278-283

Geliş Tarihi: 25.10.2000

Yazışma Adresi: Dr.Cemal POSACI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
35350, İnciraltı, İZMİR

Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) asiste üreme tekniklerinin keşfi ve ovulasyon induksiyonu metodlarının sık kullanımları ile infertilite pratiğinde giderek artan sıklıkla karşılaşılan problemlerden biridir. OHSS'nin iatrojenik bir hastalık olduğu bilinmelidir ve tam

olarak engellenemez. Fakat günümüzde iyi bir yaklaşımla insidansı azaltılabilir.

Suprafizyolojik ovaryan stimulasyon yapılan kadınlarda kısa dönemli morbiditenin en büyük nedeni OHSS'dir. OHSS insidansı %3-23 arasında değişmekle birlikte şiddetli form %1-10, orta form %1-7 oranında saptanmıştır (1,2). Klinik ve laboratuvar bulgularına göre OHSS: 1.Hafif, 2.Orta, 3.Şiddetli olmak üzere 3 kategoriye ayrılır. 1989'da Golan tarafından önerilen klasifikasyonda OHSS, 5 derece ve 3 kategoride sınıflandırılmıştır (3).

Son birkaç yılda renin ve angiotensin II'nin aktif prekürsör formlarının ovaryan sekresyonu üzerinde durulmuştur. Bu sisteme over kaynaklı prorenin angiotensin döngüsü (OKPAD) denilmiştir. Bu sistemin steroid sentezi, follikülogenez, oosit maturasyonu ve korpus luteum formasyonu (neovaskülarizasyon) gibi çeşitli rolleri vardır (4).

Interleukin-6 (IL-6)'nın ovaryan fonksiyonlardaki yeri, IL-6 RNA'sının folliküler gelişme sırasında, neovaskülarizasyon ve anjiogenezin olduğu dönemde üretilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır. IL-6 mRNA üretimi embryonik implantasyondan sonra ve maternal desiduada kapiller ağ oluşumu sırasında artmaktadır (5). IL-6'nın sadece yukarıdaki olaylarda eksprese olması reproduktif anjiogenezde önemli rolü olduğunu gösterir. Bu nedenle IL-6'nın OHSS mediyatörlerinden biri olduğu düşünülebilir.

Proreninin ovaryan foliküler sıvısında çok yüksek olması, renin tarafından ortaya çıkarılan angiotensin II'nin OHSS'de yeri olabileceğini düşündürür (6). Angiotensin II'nin neovaskülarizasyonda yeri olduğu düşünülmektedir. Hem IL-6 hem de angiotensin II romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvısında artmıştır (6). Aynı ilişkinin overde de olma olasılığı mevcuttur.

Materyel ve Metod

Tavşan çalışmasını Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında ve kan tetkiklerini de aynı fakültenin Biyokimya ve Endokrinoloji Laboratuvarında gerçekleştirdik. Ege Üniversitesi Veterinerlik fakültesinden 20 adet dişi seksüel olarak gelişmiş (6 aydan büyük) Yeni Zelanda tavşanları temin edildi. Tavşanlar 14 saat aydınlık 10 saat karanlıkta 27 ± 2°C sıcaklıkta, ayrı çelik kafeslerde tutuldu. Standart diyet ve su ile beslendi. Çalışma için DEÜTF Etik kurulu onayı alındı.

Tavşanlar onar adetten iki gruba ayrıldı. Her grupta tavşanların folliküler fazda bazal ağırlıkları ölçüldü. On adet tavşana ACE inhibitörü verildi, kalan onu ise kontrol grubunu oluşturdu. Yarı ömrü uzun olduğu için ACE inhibitörü olarak enalapril seçildi. Enalapril ile ACE'nin %90'undan fazlası 12 saat süre ile inhibe olur. Bu nedenle günde iki doz verilmesi uygun görülmüştür. Her bir tavşanda ovaryan hiperstimulasyon oluşturmak için uygulanan gonadotropin indüksiyonundan önce 1. gün, IL-6,

renin, aldosteron, estradiol, progesteron, prolaktinin bazal kan değerleri için marjinal kulak veninden kan alındı ve hemen 3000 devirde 10 dakika santrifüje edildi. Serum -70°C'de saklandı. Her grup tavşana preovulatuvar dönemde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. günlerde saat 9⁰⁰ -10⁰⁰ arasında 75 IU FSH ve 75 IU LH İM Pergonal â (Serono, Rome, Italy) yapıldı. 7. gün 2500 IU HCG İM Profasi â HP (Serono, Rome, Italy) uygulandı. Birinci grup (Grup 1) tavşanlara ovaryan hiperstimulasyonun (OHS) ilk gününden başlanmak üzere 2mg/kg 1.-9. günler oral 12 saat ara ile günde iki doz şeklinde enalapril, Enaprilâ 10 mg tablet (İbrahim Ethem, İstanbul, Türkiye) verildi. İkinci grupta (Grup 2) ise sadece ovulasyon indüksiyonu uygulandı. 9. gün iki grupta da her bir tavşanın ağırlığı ölçüldü. Marjinal kulak veninden kan örneği alınarak 9. gün değerleri olarak kaydedildi (IL-6, renin, aldosteron, estradiol, progesteron, prolaktin ölçümü için) ve hemen 3000 devirde 10 dakika santrifüje edilen serum -70°C'de saklandı. Takiben tavşanlar yüksek doz pentobarbitol ile öldürüldü ve hemen laparotomi yapılarak peritoneal, plevral ve perikardiyal kaviteler açıldı. Enjektör kullanılarak peritoneal sıvı toplandı. Perikardiyal ve plevral sıvının çok az olması nedeniyle toplanması uygun görülmedi. Overler hemen dikkatlice eksize edildi ve her iki overin total ağırlığı ölçüldü.

Laboratuvar Analiz Çalışmaları

Tüm parametrelere 1. gün (bazal) ve 9. gün bakılmıştır. Değerler aritmetik ortalama ± SD şeklinde verildi.

1-Sitokin düzeyleri : Bu çalışmada bazal ve 9. gün IL-6 düzeylerine bakılmıştır. IL-6 ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. (Bender Medsystems, Bender + Co Ges mbH Dept. Bender MedSystems P.O. Box 73, A-1121 Vienna AUSTRIA.). Laboratuvarımızda 'intra ve interassay coefficient of variation' (CV) IL-6 çalışması için sırasıyla (4 pg/ml seviyesi için) %4.5 ve %8.3'dür.

2- Plazma renin düzeyleri: Plazma renin düzeyi iki taraflı immunoradyometrik assay ile iki antikor kullanılarak ölçülmüştür. (Diagnostics System Laboratories Inclusion, Corporate Headquarters, 445 Medical Center. Blvd., Webster, Texas 77598-4217 USA). Laboratuvarımızda, intra ve interassay CV renin çalışması için sırasıyla (10 pg/ml seviyesi için) %4.3 ve %3'dür.

3-Estradiol düzeyleri: Estradiol düzeyi, kemiluminisan teknoloji ile kompetatif immunassay metodu ile bakılmıştır. (The Chiron Diagnostics ACS: 180 Estradiol-6 II, The Chiron Diagnostics corporation 33 Coney Street, East Walpole, MA 02032, USA 508.668.5000). Laboratuvarımızda intra ve interassay CV değerleri sırasıyla (771 pg/ml için) %8.1 ve %8.7'dir.

4-Progesteron düzeyleri: Progesteron düzeyi, kemiluminisan teknoloji ile kompetatif immunassay metodu ile

bakılmıştır. (The Chiron Diagnostics ACS: 180 Progesterone, The Chiron Diagnostics corporation 33 Coney Street, East Walpole, MA 02032, USA 508.668.5000). Laboratuvarımızda intra ve interassay CV değerleri sırasıyla (48.7 ng/ml için) %5.0 ve %7.8'dir.

5- Prolaktin düzeyleri: Prolaktin düzeyleri direkt iki taraflı sandviç immunassay ile kemiluminometrik teknoloji ile sabit miktarda iki antikor kullanarak yapılmıştır. (The Chiron Diagnostiks ACS: 180 Prolactin, The Chiron Diagnostics corporation 33 Coney Street, East Walpole, MA 02032, USA 508.668.5000). Laboratuvarımızda intraassay ve total assay CV değerleri sırasıyla (2.7 ng/ml için) %2.5 ve %3.6'dır.

6-Aldosteron düzeyleri: Aldosteron düzeyleri RİA metodu ile bakılmıştır. (Active Aldosterone, DSL-8600, DSL Inc. 445 Medical Center, Blud, Webster, Tx 77598-4217, USA). Laboratuvarımızda intraassay CV değerleri 50.4 pg/ml, 254.6 pg/ml, 777.9 pg/ml için sırasıyla %7.0, %3.6, %8.3'dür. İnterassay CV değerleri 50.6, 257.6, 850.9 pg/ml için sırasıyla %10.4, %7.3, %10.0'dır.

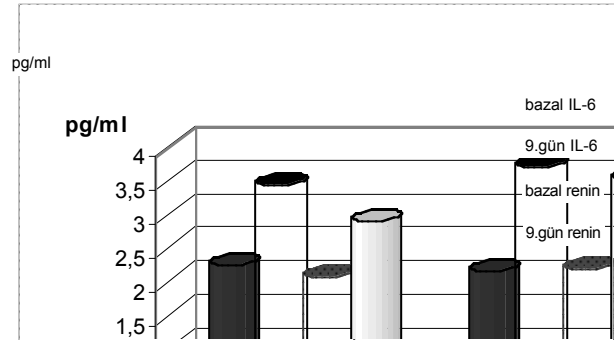
Grup içi karşılaştırma Wilcoxon W testi ile, gruplar arasındaki karşılaştırma ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Pearson korelasyon-regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel işlemler "SPSS for windows 6.00" istatistik programı ile yapıldı.

Bulgular

Hem 1. grupta hem de 2. grupta IL-6 düzeyi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bazal IL-6 düzeyleri ele alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Aynı şekilde son IL-6 düzeyleri ele alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$) (Grafik 1, Tablo 1).

Hem 1. grupta hem de 2. grupta renin düzeyi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bazal renin düzeyleri ele alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Fakat son renin düzeyleri ele alındığında kontrol grubunda renin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Grafik 1, Tablo 1).

Birinci grupta aldosteron düzeyi düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). 2. grupta ise aldosteron artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bazal aldosteron düzeyleri ele alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Fakat son aldosteron düzeyleri ele alındığında ACE inhibitörü enalapril aldosteron düzeylerini önemli ölçüde düşürmüştür. İki grup arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır ($p<0.05$) (Grafik 2, Tablo 1). Her iki grupta da 9. günde estradiol ve progesteron artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) ve prolaktin her iki grupta da anlamlı olarak artmamıştır (Tablo 2).



Grafik 1. Grup 1 ve 2'de bazal ve 9.gün IL-6 ve renin düzeyleri ortalaması.

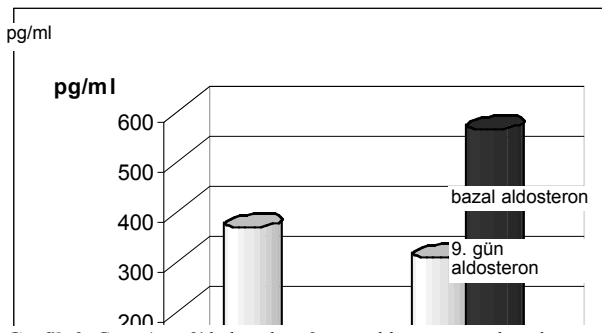
teron artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bazal aldosteron düzeyleri ele alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Fakat son aldosteron düzeyleri ele alındığında ACE inhibitörü enalapril aldosteron düzeylerini önemli ölçüde düşürmüştür. İki grup arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır ($p<0.05$) (Grafik 2, Tablo 1). Her iki grupta da 9. günde estradiol ve progesteron artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) ve prolaktin her iki grupta da anlamlı olarak artmamıştır (Tablo 2).

Hem bazal vücut ağırlıkları hem de son vücut ağırlığı (9.gün) her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermiyordu ($p>0.05$) (Tablo 3). Grup 1 de 9. gündeki over ağırlığı grup 2 ye göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.05$). Her iki grup arasında 9. gündeki peritoneal sıvı düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Her iki grupta da over ağırlığı ile tavşan ağırlık artışı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (Grup 1, $r=0,881$; Grup 2 $r=0,754$, $p<0.05$). 2. grupta peritoneal sıvı ile tavşan ağırlığı artışı arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r=0,669$, $p<0.05$). Birinci grupta 9. gün IL-6 ile 9. gün renin düzeyleri ($r=0.689$) arasında ve 9. gün IL-6 ile 9. gün progesteron düzeyleri arasında ($r=0.658$) korelasyonlar vardı ($p<0,05$). İkinci grupta 9. gün IL-6 ile 9. gün renin düzeyleri ($r=0.785$) arasında ve 9. gün aldosteron ile 9. gün estradiol düzeyleri ($r= -0,653$) arasında korelasyonlar vardı ($p<0,05$). Diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılık göstermiyordu.

Tablo 1. Grup 1(Enalapril alan grup) ve 2'de (kontrol grubu) tavşanların bazal ve 9. gün IL-6, renin ve aldosteron düzeyleri

Grup		Bazal düzeyler Ort ±SD (pg/ml)	9. gün düzeyleri Ort ±SD (pg/ml)	P
1	IL-6	2.26 ± 0.44	3.44 ± 0.72	0.005
	renin	2.09 ± 0.40	2.91 ± 0.58	0.005
	aldosteron	369 ± 79.36	40.5 ± 13.97	0,005
2	IL-6	2.19 ± 0.47	3.71 ± 0.79	0,005
	renin	2.21 ± 0.36	3.55 ± 0.55	0,005
	aldosteron	308.9 ± 89.86	566.5 ± 102.52	0,005



Grafik 2. Grup 1 ve 2'de bazal ve 9. gün aldosteron ortalamaları.

Tartışma

OHSS ovulasyon indüksiyonunun kaçınılmaz bir sonucu olabilmektedir. Altta yatan asıl olay vasküler geçirgenliğin artmasıdır (3). OHSS patofizyolojisini aydınlatmak ve tedavide yeni ipuçları elde etmek için yaptığımız çalışmada son yıllarda etiolojide suçlanan RAS ve IL-6 üzerinde duruldu.

Gonadotropin ile indüklendiğinde, tavşan modelinde ACE inhibitörü verilen grupta ve kontrol grubunda OHSS'nin temel bulgularından olan E2 ve progesteron artmıştır. Overler multifoliküler görünümde ve büyümüş olarak saptanmıştır. Her iki grupta da peritoneal sıvı artmıştır. ACE inhibitörü verilen grup ile kontrol grubunda 9. günde IL-6 anlamlı derecede artmıştır. IL-6'nın artışı daha önceki çalışmalarda da saptanmıştır (7,8).

Loret de Mola (9) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da OHSS gelişen hastalarda postovuluar normal kontrol grubuna göre serum ve asit IL-6 düzeylerinde

anlamlı derecede artış saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da IL-6 seviyeleri her iki grupta da anlamlı olarak artmış ve ACE inhibitörü verilen grup ile kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. IL-6 ile RAS arasında muhtemel bir ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Romatoid artritli hastalarda mevcut olan IL-6 ve Angiotensin II yüksekliğinin (6) aynı şekilde OHSS'de de olup olmadığı çalışmamızın önemli bir amacıydı. Biz IL-6 ve reninin OHSS geliştirilen tavşanlarda anlamlı derecede arttığını saptadık. Bunun yanı sıra IL-6 ve renin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon varlığı dikkat çekici bir durumdur. Bu bulgumuz RAS ile IL-6'nın OHSS etiopatogenezinde birlikte hareket ettiğini gösterebilir.

IL-6'nın OHSS patogenezinde yeri olabileceğini ve IL-6'nın OHSS parametreleri ile ilişkisinin diğer faktörler tarafından da etkilenebileceğini düşündürmektedir (10). Bazal ve 9. gün estradiol düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Ancak estradiol yükselmeden de OHSS gelişebilmektedir (11). Böylelikle estrogenin OHSS'de temel belirteçlerden biri olduğu ancak OHSS gelişmesi için zorunlu olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle IL-6 ile estradiol arasında pozitif korelasyonun olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda enalapril grubunda 9. gün progesteron düzeyleri ile IL-6 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterilen ve luteinize granuloza hücrelerinde IL-6 ekspresyonunun saptanması ve IL-6'nın progesteron sentezini inhibe etmesi (12) şeklindeki bulgu ile uyumsuzluk göstermektedir. Bu bulgu çalışma grubumuzun sayıca az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kontrol grubunda ise IL-6 düzeyleri ile progesteron arasında anlamlı bir kore-

Tablo 2. Grup 1(Enalapril alan grup) ve 2'de (kontrol grubu) tavşanların bazal ve 9. gün estradiol, progesteron ve prolaktin düzeyleri. (Ort± SD)

Grup		Bazal düzeyler	9.gün düzeyleri	P
1	Estradiol pg/ml	2580 ± 432	4999 ± 194	0,005
	Progesteron ng/ml	0.67 ± 0.18	23.19 ± 19.54	0,005
	Prolaktin ng/ml	0.24 ± 0.10	0.28 ± 0.15	0,161
2	Estradiol pg/ml	2697 ± 234	4849 ± 85	0,005
	Progesteron ng/ml	0.67 ± 0.28	20.15 ± 17.58	0,005
	Prolaktin ng/ml	0.21 ± 0.04	0.27 ± 0.10	0,169

Tablo 3. Grup 1(Enalapril alan grup) ve 2'de (kontrol grubu) tavşanların bazal ve 9. gün vücut ağırlıkları (gr), ağırlık artışı, over ağırlıkları ve peritoneal sıvı (cc) miktarı (Ort ±SD)

Grup	Bazal ağırlık	Son ağırlık	P	Ağırlık artışı	P	Over ağırlıkları	P	Peritoneal sıvı	P
1	1698 ± 182	1816 ± 139	0.036	148 ± 85	0.404	0.9030 ± 0.1354	0.021	2.70 ± 2.01	0.494
2	1808 ± 202	1947 ± 234	0.005	119 ± 44		0.7400 ± 0.1815		3.92 ± 3.62	

lasyon bulunmamıştır.

OHSS gelişen hastalarda IL-6 hem serum hem de asit sıvısında anlamlı olarak yükselmektedir (13). Buna karşın peritoneal sıvıda IL-6 düzeylerinin OHSS gelişen hastalarda azaldığını bildirenler de vardır (14). Çalışmamızda enalapril verilen grupta ve kontrol grubunda 9. gün plazma renin düzeylerinin ilk gün düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Ancak 9. gün renin düzeyleri ile OHSS parametreleri olan peritoneal sıvı, estradiol düzeyi, over ağırlığı, vücut ağırlığı artışı arasında her iki grupta da anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Dokuzuncu gün renin düzeyi ile 9. gün IL-6 düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

OHSS'de plazma renin düzeyindeki artış daha önce yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir (15). Plazma renin aktivitesi ile OHSS şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (16). Yakın zamanda van de Vrie ve arkadaşları (17) tarafından yayınlanan bir olgu sunumunda şiddetli OHSS gelişen bir hastada plazma ve peritoneal sıvıda yüksek düzeyde prorenin ve renin saptanmıştır. Yoshimura ve arkadaşları (18) gonadotropinlerin renin aktivitesini stimüle ettiğini ve angiotensin II üretimini arttırdığını saptamışlardır.

Morris ve arkadaşları deneysel olarak OHSS geliştirilen tavşanlarda, ACE inhibitörü enalapril verilerek şiddetli OHSS riskinin %40 oranında azaltılabileceğini saptamışlardır (19). Angiotensin II'nin vücut ağırlığında artış, üçüncü aralıkta sıvı birikimi ve intravasküler sıvı eksikliğine yol açabileceğini bildirmektedir. Morris ve arkadaşları (19) enalapril alan grupta over ağırlığı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve bu durumu paradoks bir bulgu olarak yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda da ACE inhibitörü verilen grupta over ağırlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu saptadık. Bu bulgumuz Morris ve arkadaşlarının bulgularına paraleldir. Morris ve arkadaşlarının çalışmasında enalapril alan tavşanlarda serum E2 düzeyleri OHSS gelişen grupta daha yüksek saptanmıştır. İnsanlarda oosit donörlerine ACE inhibitörü kaptopril verildiğinde E2 düzeyleri OHSS gelişenlerde daha yüksek bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda enalapril alan grupta E2 seviyeleri yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Şahin ve arkadaşları (20) tavşan modelinde OHSS geliştirmişler ve ACE inhibitörü cilazapril verilen grupta E2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu Morris ve arkadaşlarının ve bizim bulgularımızla uyumsuzluk göstermektedir. Pucell ve arkadaşları in vitro olarak angiotensin II'nin estradiol sekresyonunu arttırdığını ancak progesteron sekresyonunu değiştirmedeğini saptamışlardır (21). Perfüze Rat overi modelinde ACE inhibitörü kaptopril'in estradiol veya progesteron üretimine bir etki yapmadığı saptanmıştır (22). Çalışmamızda enalapril ile progesteron ve estradiol üretiminin değişmediği görülmüştür. Şahin ve arkadaşları cilazapril alan grup ile

kontrol grubu arasında over ağırlığı bakımından fark bulunmamışlardır. Bu bulgu da bizim bulgumuz ile uyumsuzluk göstermektedir. Over ağırlığının ACE inhibitörleri ile olan ilgisinin saptanması daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

ACE inhibitörü verilerek OHSS gelişimini engellemek için yaptığımız çalışmada, vücut ağırlığı artışı, peritoneal sıvı göz önüne alındığında kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı dikkati çekmektedir. Peritoneal sıvı miktarı ortalaması ACE inhibitörü alan grupta daha düşük olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tavşan ağırlığı artışı dikkate alındığında ACE inhibitörü verilen grupta ağırlık artışı daha fazla bulunmuş, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ACE inhibitörü alan grupta ağırlık artışı geniş bir spektrum oluşturmuştur (minimum 30gr, maksimum 300gr). Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında (20) ACE inhibitörü verilen grup ile kontrol grubu arasında ağırlık artışları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bizim bulgumuz ACE inhibitörü enalaprilin asit oluşumunu engellemediği yönündedir. Bu bulgu Şahin ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur. Ancak Morris ve arkadaşları ACE inhibitörü enalapril alan grupta vücut ağırlığının değişmediğini ve kontrol grubunda önemli derecede ağırlık artışı saptadıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada bizim bulgularımızla uyumlu olarak, enalapril ve plasebo grubu arasında asit sıvısı bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. OHSS şiddetini belirlemek için ele aldıkları temel kriterler; ağırlık artışı, artmış over boyutu, asit, hematokrit, plevral ve perikardiyal efüzyon göz önüne alındığında enalapril ile kontrol grubu arasında farklılıklar saptamışlardır. Bu kriterlere göre enalapril alan on tavşandan altı tanesinde, plasebo alan on tavşanın tamamında şiddetli OHSS geliştiği bildirilmiştir. Böylece enalaprilin OHSS şiddetini %40 azalttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda laparotomi sırasında tavşanlarda perikardiyal ve plevral sıvıya bakılmış ve ölçülemeyecek kadar az olması nedeniyle hesaplanmamıştır. Bizim çalışmamızda ağırlık artışı, peritoneal sıvı , over ağırlığı dikkate alındığında şu sonuçlara varılmıştır: ACE verilen grupta iki tavşanda peritoneal sıvı gelişmezken kontrol grubunda bir tavşanda gelişmediği saptanmıştır. Morris ve arkadaşlarının çalışmasıyla karşılaştırıldığında bizim çalışmada enalaprilin OHSS şiddetini azaltmada etkisi bulunmamıştır. Peritoneal sıvı gelişmeyen tavşanlarda vücut ağırlıkları artmıştır ve over ağırlıkları da artmış olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda iki grup arasında bazal aldosteron düzeyleri ortalamaları arasında fark yoktur. Enalapril verilerek 1. grupta 9. gün aldosteron düzeyleri anlamlı derecede baskılanmıştır. Kontrol grubunda ise aldosteron düzeyleri 1. gün aldosteron düzeyine göre anlamlı dere-

cede artmıştır. Ancak enalapril grubunda aldosteron değerinin düşmesi OHSS gelişmesini engelleyememiştir. Enalapril verilen grupta estradiol düzeyleri ortalaması bahsedildiği gibi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Enalapril estradiol düzeyi üzerine bir etki yapmamıştır. Enalapril progesteron sekresyonunu azaltmamıştır. Enalapril verilen grup ile kontrol grubu arasında progesteron düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgumuz Şahin ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Bazal ağırlık ile periton sıvısı miktarı arasında her iki grupta da anlamlı bir korelasyon yoktur. Aynı grup içerisinde peritoneal sıvı miktarlarının çok farklı olması her bir tavşanın HMG'ye cevabının farklı olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda Morris ve arkadaşlarının (19) çalışmasına uymayan, ACE inhibitörünün OHSS şiddetini azaltacağı yönündeki bulgudur. Peritoneal sıvı artışı ve vücut ağırlığında artış bakımından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Şahin ve arkadaşları (20) da ACE inhibitörü verilmesinin OHSS şiddetini azaltmadığı sonucuna varmışlardır. Biz enalapril yarı ömrü uzun olduğu için seçtik. Enalapril ile ACE'nin %90'undan fazlası 12 saat süre ile inhibe olur. Bu nedenle günde iki doz verilmesi uygun görülmüştür.

Tavşan modelinde OHSS'de RAS ve IL-6'nın rolünü incelediğimiz bu çalışmada; OHSS'de plazma IL-6 ve renin düzeylerinin arttığını saptadık. IL-6 ile renin düzeyleri arasında hem enalapril alan grupta hem de kontrol grubunda pozitif korelasyon vardı. ACE inhibitörü enalapril aldosteron düzeylerini suprese etmesine karşın asit formasyonunu engelleyememektedir. Ovaryan RAS, asit oluşumu için tek faktör olmayabilir. RAS ile birlikte çalışan diğer faktörler de patogeneze etkili olabilir. Enalapril OHSS şiddetinin azaltılmasında faydalı gibi görünmemektedir.

Teşekkür: Bu çalışmanın yapılmasında gonadotropin temin ederek önemli bir katkıda bulunan Serono ilaç firmasına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Navot D, Relau A, Birenfeld A, et al. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynecol 1988; 159:210-5.
2. Beeredonk CCM, van Dop PA, Braat DDM, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. Obstet Gynecol Surv 1998; 53:439-49.
3. Golan A, Ron-EI R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44:430-40.
4. Morris RS, Paulson RJ. ODPAC in human reproduction. Fertil Steril 1994; 62:1105-14.
5. Motro B, Itin A, Sachs L, et al. Pattern of interleukin-6 gene expression in vivo suggest a role for this cytokine in angiogenesis. Cell Biol 1990; 87:3092-6.
6. Frederick JL, Shimanuki T, DiZerega GS. Initiation of angiogenesis by human follicular fluid. Science 1984; 224:389-90.
7. Tsirigottis M, Craft I. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): how much do we really know about it? Eur J Obstet Gynecol 1994; 55:151-5.
8. Buyalos RP, Watson JM, Martinez-Maza o. Detection of IL-6 in human follicular fluid. Fertil Steril 1992; 57:791-5.
9. Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, et al. Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal. Obstet Gynecol 1996; 87:581-7.
10. Simon A, Revel A, Hurwitz A, et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: a continuing enigma. Hum Reprod 1999; 14:272-3.
11. Meior D, Schenker JG, Rosler A. Ovarian hyperstimulation syndrome with low estradiol in nonclassic 17alpha-hydroxylase, 17, 20-lyase deficiency: what is the role of estrogens? Human Reprod 1996; 11:2119-21.
12. Keck C, Rajabi Z, Pfeifer K, et al. Expression of interleukin-6 and interleukin-6 receptor in human granulosa lutein cells. Mol Hum Reprod 1998; 4:1071-6.
13. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Elevated levels of interleukin-2, soluble interleukin-2 receptor alpha, interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and vascular endothelial growth factor in serum and ascitic fluid of patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 87:81-5.
14. Chen CD, Wu MY, Chen HF, et al. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1999; 72:286-92.
15. Ong ACM, Elsen V, Rennie DP, et al. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS): A possible role for ovarian renin. Clin Endocrinol 1991; 34:39-43.
16. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler A, Schenker JG. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1987 Jul; 48(1):57-61.
17. Van de Vrie W, Baggen MG, Visser W, et al. High renin and prorenin in plasma and pleural exudate of a patient with the ovarian hyperstimulation syndrome. Neth J Med 1997; 6:232-6.
18. Yoshimura Y, Koyama N, Karube M, et al. Gonadotropin stimulates ovarian renin-angiotensin system in the rabbit. J Clin Invest 1994; 93:180-7.
19. Morris RS, Wong IL, Kirkman E, et al. Inhibition of ovarian-driven prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1995; 10:1355-8.
20. Şahin Y, Konaş O, Müderris II, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril and angiotensin-2 antagonist saralasin in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. Gynecol Endocrinol 1997; 11:231-6.
21. Pucell AG, Bumpus FM, Husain A. Rat ovarian angiotensin II receptors, characterization and coupling to estrogen secretion. J Biol Chem 1987; 262:7076-80.
22. Peterson CM, Morioka N, Zhu C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors have no effect on ovulation and ovarian steroidogenesis in the perfused rat ovary. Reprod Toxicol. 1993; 7:131-5.

