

Polikistik over sendromlu kadınlarda, Roma III teşhis kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi sıklığı

The prevalence of functional dyspepsia in women with polycystic ovary syndrome according to the Rome III diagnostic criteria

Erol ÇAKMAK¹, Fettah ACIBUCU²

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas
Sivas Numune Hastanesi, ²Endokrinoloji Kliniği, Sivas

Giriş ve Amaç: Polikistik over sendromu reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıktır. Fonksiyonel dispepsi, genel popülasyonda yaygın görülen organik neden olmaksızın dispeptik semptomların eşlik ettiği fonksiyonel gastrointestinal bozukluktur. Daha önceki çalışmalarda polikistik over sendromlu hastalarda fonksiyonel dispepsi sıklığı ve aralarındaki ilişki araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada polikistik over sendromlu hastalarda fonksiyonel dispepsi sıklığını ve aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız prospektif olarak planlandı ve reproduktif çağıdaki 73 polikistik over sendromlu hasta ve 67 sağlıklı kontrol denek alındı. Bu deneklerin gastrointestinal semptomları anketle saptandı. Deneklerin boy, kilo değerleri kayıt edildi ve serum açlık glukoz, insülin, kortizol, prolaktin, troid uyarıcı hormon, folikül uyarıcı hormon, luteinleştirici hormon, total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat düzeylerine bakıldı. Deneklerin insülin direnci ve vücut kitle indeksi değerleri hesaplandı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan polikistik over sendromu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark bulunamadı (22.1±4.1 vs. 23.5±5.1 yıl, sırasıyla $p > 0.05$). Gruplar serum total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve luteinleştirici hormon düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulundu ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.038$, sırasıyla). Polikistik over sendromlu 73 hastanın 38'inde (%52.1) ve kontrol grubunda 67 denegin 16'sında (%23.9) fonksiyonel dispepsi mevcut idi. Fonksiyonel dispepsi sıklığı polikistik over sendromu hastalarında sağlıklı kontrol deneklerden daha yüksek bulundu ($p=0.006$). Fonksiyonel dispepsisi olan polikistik over sendromlu hastalar, fonksiyonel dispepsi subgrupları açısından karşılaştırıldığında postprandiyal distress sendromu sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sık ($p<0.05$) iken epigastrik ağrı sendromu için sağlıklı kontrol grubu ile arasında istatistiksel fark yok idi ($p>0.05$). Polikistik over sendromu hastalarında vücut kitle indeksi, serum açlık kan glukozu, insülin, kortizol, prolaktin, troid uyarıcı hormon, folikül uyarıcı hormon ve insülin direnci indeksi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında fark bulunamadı ($p>0.05$). **Sonuç:** Polikistik over sendromlu hastalarda, fonksiyonel dispepsi ve dispepsi sub grubu olan postprandiyal distress sendromu sıklığı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek saptandı. Polikistik over sendromlu hastalarda, fonksiyonel dispepsi ve sub grubu olan postprandiyal distress sendromun sık görülmesinin hiperandrogenizm ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Dispepsi, polikistik over sendromu, postprandiyal distress sendromu, epigastrik ağrı sendromu

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif yaştaki kadınlarda sık görülen irregüler menses, hiperandrogenizm ve polikistik overler ile karakterize endokrin bir bozukluktur. PKOS teşhisde kullanılan kriterlere ve coğrafi bölgelere göre sıklığı

Background and Aims: Polycystic ovarian syndrome is the most frequently seen endocrine disease in women of reproductive age. Functional dyspepsia is a functional gastrointestinal disorder that is commonly seen in the general population, accompanied by dyspeptic symptoms without an organic cause. Previous studies have not investigated the frequency of functional dyspepsia in patients with polycystic ovarian syndrome and the relationship between them. In this study, we aimed to determine the frequency of functional dyspepsia in patients with polycystic ovarian syndrome and to investigate the relationship between them. **Materials and Methods:** Our study was prospectively planned, and 73 patients with polycystic ovarian syndrome and 67 healthy control subjects of reproductive age were included. Gastrointestinal symptoms were detected via survey conducted on these subjects. Height and weight values of the subjects were recorded, and serum fasting glucose, insulin, cortisol, prolactin, thyroid stimulating hormone, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate levels were measured. Homeostasis model assessment of insulin resistance and body mass index values of the subjects were calculated. **Results:** There was no significant difference in age between the study group and the healthy control group (22.1±4.1 vs. 23.5±5.1 years, respectively, $p > 0.05$). When the groups were compared in terms of serum total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and luteinizing hormone levels, the differences were found to be statistically significant ($p = 0.001$, $p = 0.001$, and $p = 0.038$, respectively). Functional dyspepsia was present in 38 (52.1%) of the 73 patients with polycystic ovarian syndrome and 16 of the 67 (23.9%) patients in the control group. The frequency of functional dyspepsia was higher in patients with polycystic ovarian syndrome than in healthy control subjects ($p = 0.006$). In patients with polycystic ovarian syndrome with functional dyspepsia, when functional dyspepsia subgroups were compared, postprandial distress syndrome was more frequent than in the healthy control group ($p < 0.05$), while no statistically significant difference was found between the healthy control group and the group with epigastric pain syndrome ($p > 0.05$). There was no significant difference in body mass index, serum fasting glucose, insulin, cortisol, prolactin, thyroid stimulating hormone, follicle stimulating hormone, and homeostasis model assessment of insulin resistance index in polycystic ovarian syndrome when patients were compared with the healthy control group ($p > 0.05$). **Conclusion:** In patients with polycystic ovarian syndrome, the frequency of functional dyspepsia and its subgroup, postprandial distress syndrome, was found to be higher than in the healthy control group. In patients with polycystic ovarian syndrome, the cause of the frequent cooccurrence of functional dyspepsia and its subgroup, postprandial distress syndrome, was thought to be hyperandrogenism.

Key words: Dyspepsia, polycystic ovarian syndrome, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome

%6-25 oranında değişkenlik gösterir (1). PKOS teşhisinde en sık Rotterdam kriterleri kullanılır. Bu kritere göre aşırı androjen ve ilişkili bozukluklar dışlandıktan sonra klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve

ultrasonografik polikistik over morfolojisi kriterlerinden en az ikisinin olması ile tanı konulur (1,2). PKOS'u dislipidemi, insülin rezistansı, yağlı karaciğer, infertilite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklara yol açan heterojen bir hastalıktır. PKOS, obezite ve diabetes mellitus hastalarında oldukça sık görülür. Obezite şiddetinin artışı ile PKOS sıklığı artar ve bu hastalarda kilo kaybı ile birlikte hastalığın şiddetinde azalma olur (2,3).

Fonksiyonel dispepsi (FD) de PKOS hastalığı gibi toplumda yaygın görülen bir hastalıktır. Bu hastalık coğrafi değişkenlik göstermekle birlikte genel popülasyonda sıklığı %20-40'dır (4). Bu hastalıkta risk faktörlerinin başında psikolojik rahatsızlıklar, yaşam tarzı alışkanlıkları, kötü sosyoekonomik durum, sigara, aşırı kafein tüketimi ve non-steroidal anti-inflammatuar ilaç kullanımı yer alır (4,5). Roma III kriterlerine göre FD hastalarında postprandial doyumluk, erken doyma, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma en sık görülen semptomlardır. Fonksiyonel dispepsi teşhisi için yapısal nedenlerin dışlanması için üst gastrointestinal endoskopi yapılması gerekir (5). Roma III kriterlerine göre FD semptomları postprandiyal distres sendromu (PDS) ve epigastrik ağrı sendromu (EAS) olmak üzere iki subgrup olarak kategorize edilir. Gastrointestinal sistemin diğer fonksiyonel bozuklukları olan gastroözofageal reflü ve irritable barsak sendromu ile FD örtüşebilir (5,6).

Günümüzde PKOS ve FD genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bozukluklardır. Literatürde PKOS'lu hastalarda FD sıklığı ile ilgili herhangi bir çalışma yok idi. Amacımız PKOS'lu hastalarda FD sıklığını araştırmak ve aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek idi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2015 ile Mart 2016 tarihleri arasında Sivas Numune Hastanesinde teşhisi konulan reproduktif yaştaki (age: 15-49) 73 PKOS'lu ve yaş-vücut kitle indeksi (VKI) eşleştirilmiş 67 sağlıklı kontrol kadın çalışmaya dahil edildi. Deneklerde PKOS teşhisi 2003 Rotterdam kriterlerine göre; oligo veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografik muayenede polikistik overler saptanması koşullarından ikisini karşılama durumunda konuldu. Ayrıca bu hastalardan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümör, idiyopatik hirsutizm, hiperprolaktinoma olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi (7). Kontrol denekleri, düzenli menstrüel siklusu olan ve aşırı androjen bulguları olmayan sağlıklı kadınlardan oluşturuldu. Diabetes mellitus, kanser, tiroid, respiratuvar, karaciğer, böbrek hastalıkları, otoimmün bozuklukları olanlar ve oral kontraseptif ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Deneklerin yaş, boy ve kilo gibi demografik bilgileri kayıt edildi. VKI vücut ağırlığının boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı. Tüm deneklerin klinik ve biyokimyasal

olarak hiperandrojenizm bulguları değerlendirildi. Klinik hiperandrojenizm hirsutizm, akne, androjenik alopesi ve virilizasyon olarak kabul edildi. Ferriman-Gallwey skoru sekizden daha fazla olanların hirsutizmi var olarak kabul edildi. Biyokimyasal hiperandrojenizm ise androjenlerin yüksekliği olarak tanımlandı (3). Tüm deneklerin 6-10 MHz sıklığında transducer (Aplio 300, Toshiba, Japan) kullanılarak abdominal ultrasonografisi yapıldı. Ultrasonografide her bir overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla foliküllerin bulunması, ve/veya ovarian volümün 10 mL fazla olması polikistik over olarak kabul edildi (7). Hastalardan siklusun 3-5 gününde gece (>10 saat) açlıktan sonra folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), prolaktin, kortizol, tiroid uyarıcı hormon (TSH), açlık kan şekeri ve insülin seviyeleri çalışıldı. Hastaların insülin rezistansı için (açlık insülin μ U/ μ L) \times (açlık kan şekeri mg/dL) / 450 formülü kullanılarak homeostasis model assessment of insülin resistance (HOMA-IR) değerleri hesaplandı (8).

Çalışmamız Helsinki Deklarasyon prensiplerine uygun olarak yapılmış, ilgili hastanelerin etik kurullarından onay alınmış ve çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya reproduktif yaştaki kadınlardan Roma III kriterlerine uygun normal büyüklükteki yemekten sonra meydana gelen rahatsız edici postprandial doyumluk, erken doyma, epigastrik ağrı veya epigastrik yanma gibi semptomlardan bir veya daha fazlasına son 3 ayda sahip olan ve semptomları tanıdan 6 ay öncesinde başlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca yapılan üst endoskopik muayenede organik bozukluğu olan denekler çalışmaya alınmadı. Ayrıca reproduktif yaştaki kadınlardan FD olan denekler, FD subgrupları arasındaki farklılıkları değerlendirebilmek için Roma III kriterlerine göre PDS ve EAS olmak üzere iki subgrupta kategorize edildi. PDS için sıradan ölçekli yemeklerden sonra postprandial doyumluk veya düzenli yemek bitimine engel erken doyma semptomları en az birisi olan denekler dahil edildi. Diğer subgrup EAS için epigastrik ağrı veya epigastrik yanma şikayeti olan denekler dahil edildi (9).

PKOS ve kontrol denek grubuna önceki çalışmalarda kullanılan visual analog scale (VAS) kullanılarak mide belirtileri ile ilgili anket doldurmaları istendi. Bu ankette, deneklere 0-100 mm VAS üzerinde 0 mm "semptom yok" ve 100 mm "şiddetli semptom" olmak üzere postprandial doyumluk, erken doyma, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma mide belirtilerinin şiddetini skorlaması istendi. Deneklerden bu skalada skoru 30 ve üzeri olanlar için semptomlar anlamlı olarak kabul edildi (10).

Biyokimyasal Analiz

Tüm katılımcılardan gece açlıktan sonra sabah 08:00 ve 09:00 arasında açlık kan glukozu (mg/dL), insülin (μ U/mL), TSH

(μ IU/mL), FSH ve LH (mIU/mL), prolaktin (ng/mL), kortizol (μ g/dL), total testosteron (ng/dL) ve DHEAS (μ g/dL) için venöz kan numuneleri alındı. Serum FSH, LH, total testosteron, prolaktin, DHEAS and TSH seviyeleri immün Beckman Coulter DxI 800 analizör araçlar kullanılarak immunoassay ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SSPS (veri 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Varyans Analizi, Tukey testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm analizler için p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS version 22 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya; 73 PKOS'lu ve 67 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 140 kadın denek alındı. Deneklerin, demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. PKOS ve sağlıklı kontrol denekleri arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (sırasıyla 22.1 \pm 4.1 vs. 23.5 \pm 5.1 yaş p > 0.05). Çalışmada PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla VKI yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (24.6 \pm 4.9 vs. 23.1 \pm 3.2 sırasıyla, p > 0.05). PKOS'lu hastalarda, sağlıklı kontrol deneklere göre serum kan şekeri, insülin, kortizol, prolaktin, TSH, FSH ve HOMA-IR indeksi yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel fark yok idi (p>0.05). PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu denekler serum total testosteron (sırasıyla, 37.7 \pm 21.4 vs. 25.4 \pm 11.1), DHEAS (sırasıyla 433.8 \pm 166.3 vs. 269.5 \pm 95.9) ve LH (sırasıyla 7.39 \pm 4.3 vs. 6.06 \pm 2.8) düzeyleri açısından

karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulundu (sırasıyla, p: 0.001, p: 0.001, p: 0.038) (Tablo 1).

PKOS'lu hastalarda 73 hastanın 38'inde (%52.1) ve sağlıklı kontrol grubunda ise 67 denegin 16'sında (%23.9) FD mevcut idi. PKOS'lu hastalarda FD sıklığı sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak oldukça yüksek bulundu (p<0.01). PKOS'lu hastalar FD subgrupları açısından karşılaştırıldığında PDS sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek (p<0.05) iken EAS sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ancak aralarında istatistiksel fark yok idi (p>0.05) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmamız, PKOS'lu hastalarda FD sıklığını araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda FD sıklığı, PKOS'lu hastalarda %53 iken sağlıklı kontrol deneklerde %28.4 saptandı. Türk toplumunda normal popülasyonda yapılan çalışmada FD sıklığı %31-35 idi ve çalışmamızda sağlıklı kontrol deneklerde literatüre benzer sıklıkta bulundu (11).

Roma III kriterine göre yapılan çalışmalarda FD coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte sıklığı yaklaşık %5-40 arasında değişir (12). Dünyada son on yılda özellikle gençlerde ve bayanlarda FD sıklığı artmaktadır (13). Bu hastalık yaşamı tehdit eden ve mortaliteye neden olan bir hastalık değildir. Bununla birlikte, FD sağlıklı yaşam kalitesini azaltır ve sağlık sistemi üzerine yüksek maliyetlere neden olur. Ayrıca FD hastalarında semptomların şiddetine bağlı olarak günlük aktivelerin ve yaşam kaliteleri azalır (14,15). Bu hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen gastrik motilite bozuklukları, visseral hipersensitivite, genetik, *Helicobacter pylori*, gastrik asid sekresyon artışı ve postinfeksiyöz gibi multifaktöriyel

Tablo 1. PKOS ve kontrol grubu deneklerinin demografik ve biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	PKOS Denekler (n=73)	Sağlıklı Kontroller (n=67)	p
Yaş (ortalama \pm SD) yıl	22.1 \pm 4.1	23.5 \pm 5.1	0.07
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24.6 \pm 4.9	23.1 \pm 3.2	0.06
Açlık şekeri (mg/dL)	81.3 \pm 6.7	84.8 \pm 7.8	0.347
Açlık insülin (μ IU/mL)	11.1 \pm 4.4	10.2 \pm 4.3	0.243
Kortizol (μ g/dL)	16.8 \pm 6.9	14.9 \pm 6.1	0.109
Prolaktin (ng/mL)	20.4 \pm 12.9	20.4 \pm 11.1	0.984
TSH (μ IU/mL)	1.99 \pm 0.9	2.20 \pm 1.1	0.196
FSH (mIU/mL)	6.04 \pm 2.4	6.27 \pm 2.1	0.553
LH (mIU/mL)	7.39 \pm 4.3	6.06 \pm 2.8	0.038
Total testosteron (ng/dL)	37.7 \pm 21.4	25.4 \pm 11.1	0.001
DHEAS (μ g/dL)	433.8 \pm 166.3	269.5 \pm 95.9	0.001
HOMA IR	2.25 \pm 1.1	2.08 \pm 0.9	0.347

PKOS: Polikistik over sendromu, TSH: Troid uyarıcı hormon, LH: Luteinleştirici hormon, FSH: Folikül uyarıcı hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA IR: Homeostasis Model Assessment- İnsülin Direnç İndeksi. Veriler ortalama \pm SD ifade edildi.

Tablo 2. PKOS ve kontrol grupları arasında gastrointestinal semptomların karşılaştırılması.

Semptom	PKOS Denekler (n=73)	Sağlıklı Kontroller (n=67)	p
Fonksiyonel dispepsi	1.45±0.5	1.70±0.4	0.006
Postprandial doyumluk	1.54±0.5	1.75±0.4	0.013
Erken doyma	1.91±0.3	2.01±0.1	0.017
Epigastrik ağrısı	1.61±0.5	1.74±0.4	0.140
Epigastrik yanma	1.60±0.5	1.74±0.4	0.102

PKOS: Polikistik over sendromu. Veriler ortalama±SD ifade edildi.

nedenlerin rol aldığı düşünülmektedir (16). Roma III kriterlerine göre FD subgrupları olan postprandiyal distres sendromu (PDS) ve epigastrik ağrı sendromu (EAS) için patogenezi ve tedavi yaklaşımları farklılık gösterir. PDS patogenezi için varsayılan ana mekanizma gecikmiş gastrik boşalma iken EAS için visseral hipersensivitedir. Fonksiyonel dispepside gecikmiş gastrik boşalmanın semptomları postprandial doyumluk, erken doyma, bulantı ve kusma iken visseral hipersensivitenin semptomu ise en sık epigastrik ağrı ve yanmadır. Ayrıca FD subgruplarının tedavi yaklaşımları farklılık gösterir. PDS'lu hastalarda tedavide prokinetik ajanlar tercih edilirken EAS'da ise trisiklik antidepressan ilaçlar tercih edilir (17-19).

Fonksiyonel dispepside altta yatan birçok mekanizma düşünülmeye karşı ana mekanizma gecikmiş gastrik boşalmadır. Yapılan çalışmalarda bu mekanizmanın fonksiyonel dispepsili hastalarda sıklığı %50-60'a kadar ulaşır (17,18). Kadınlarda FD'nin sık görülmesinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda gecikmiş gastrik boşalma, visseral uyarılara karşı ağrı algılama fizyolojisindeki farklılıklar ve kadın seks hormonal değişimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (19-21).

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan irritabl barsak sendromu (IBS), gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Ancak FD ile VKİ arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yapılan geniş çaplı çalışmalarda FD ile VKİ indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak subgrup analizlerde morbid obez kadınlarda FD daha sık olduğu görülmüştür (18,22). Çalışmamızda FD ile VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Ancak hasta sayısı yeterli olmadığından morbid obezler ile FD sıklığı arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık hormonal bozukluktur. Bu sendromda hiperandrojenizm ve insülin rezistansı oldukça sık görülür. Aşırı androjen yapımı hiperinsülinemi ve insülin rezistansını artırır (23). Obez hastalarda insülin direnci ve hiperandrojenizm normal bireylere oranla yüksektir (24). Ayrıca kronik hiperandrojenizm gıda alımını artırarak hem obezite hem de fonksiyonel dispepsi sıklığı artışına neden olur (25). Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin direnci sağlıklı kont-

rol deneklere göre yüksekti fakat aralarında istatistiksel fark bulunamadı.

Son zamanlarda PKOS'da çeşitli gastrointestinal hormonların gastrointestinal motilite üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar artmıştır. Gastrointestinal hormonlardan özellikle ghrelin ve incretin gecikmiş gastrik boşalması mekanizmasında zıt etki gösterirler. Ghrelin hormonu gastrik boşalmayı hızlandırır fakat incretin hormonları gastrik boşalmayı yavaşlatır (25). Ghrelin hormonu mide fundusu P/D1 ve pankreas epsilon hücreleri tarafından salgınır iştahı artırır ve gastrointestinal motiliteyi aktive eder. Incretin hormonları Glukagon benzeri peptid glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptit (GIP) oluşur. Glukagon benzeri peptit ince barsak ve kolonda bulunan L hücreleri tarafından salgınır. Bu hormon insülin sekresyonu etkinliğini artırır ve gastrointestinal motiliteyi yavaşlatır. Gastrik inhibitör polipeptit duodenum ve jejunum K hücrelerinden salgınır. Bu hormon karbonhidrat ve yağ metabolizmasını etkiler ve gastrik motiliteyi yavaşlatır (25,26). Vrbikova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GIP seviyesi PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (27). Lin ve arkadaşları, GLP-1 seviyesi PKOS'lu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırdığında daha yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada obez ve zayıf PKOS'lular arasında GLP-1 seviyesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucu VKİ bağımsız PKOS hastalarında GLP-1 seviyesinde artış olduğunu ortaya çıkarmıştır (28). Ghrelin seviyesi ile obezite ve insülin rezistansı arasında negatif korelasyon mevcuttur. Yapılan çalışmada PKOS hastalarında kilo kaybı birlikte açlık ghrelin düzeyinde artış olduğu bulunmuştur (29). Bazı çalışmalarda PKOS hastalarında androjen fazlalığının ghrelin düzeyini azalttığı saptanmıştır (30, 31). Panidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hirsutizm ve ghrelin seviyesi arasında zıt korelasyon bulunmuştur. Aşırı androjen ve hiperinsülinizm, PKOS hastalarında ghrelin seviyelerini azaltıcı etki gösterir (32,33). Sonuçta yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında ghrelin azalırken, GLP-1 ve GIP'de ise artış olmaktadır.

Çalışmamızda olduğu gibi PKOS hastalarında normal popülasyona göre FD sıklığının artış nedeni, FD patogenezi içinde ana rol oynayan ve PDS alt grubunda semptomlardan sorum-

lu olan gecikmiş gastrik boşalmaya bağlı olabileceğini düşündürdü. Bunun nedeni PKOS hastalarında androjen artışı ile birlikte ghrelin seviyesi azalırken GLP-1 ve GIP'in artması ve buna bağlı gastrik boşalmanın yavaşlaması olabilir. Ayrıca bu durum hiperandrojenizmin, gastrointestinal hormonlar üzerinde gastrik motiliteyi yavaşlatıcı etkisine bağlı olabilir. Bu nedenle PKOS hastalarında androjen hormonlarının yüksek olması hiperandrojenizm ile FD sıklığının artışı arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Çalışmamız literatüre yeni bilgiler sağlamasına rağmen sınırlayıcı yanları mevcut idi. Çalışmamız prospektif çalışma olmasına rağmen denek sayısı yeterli olmadığından hiperandrojenizm ile FD'nin subgrupları arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Bu nedenle daha geniş sayılı deneklerle yapılan çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca PKOS'lu fonksiyonel

dispepsisi olan hastalarda hiperandrojenizm ile gastrointestinal hormonlar olan ghrelin ve incretin hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, FD sıklığı PKOS hastalarında normal popülasyona göre oldukça fazladır. PKOS hastalarında FD subgrupları açısından değerlendirildiğinde PDS sıklığı normal popülasyona oranla daha sık görülürken diğer subgrup olan EAS'da anlamlı farklılık yok idi. Bunun nedeni olarak hiperandrojenizmin gastrointestinal hormonlar aracılığıyla gastrik boşalmayı geciktirmesi olduğunu düşündük. Bu nedenle PKOS hastalarının FD ve subgrup olan PDS açısından dikkatli değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca bu bulgular FD ve diğer fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların patofizyolojisinde cinsiyet ve hiperandrojenizmin etkilerini gelecek araştırmalar aracılığı ile daha fazla aydınlatılabilir.

KAYNAKLAR

1. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;18(6):1-13.
2. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2014;127(10):912-9.
3. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am.* 2015; 99(1):221-35.
4. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12(17):2661-6.
5. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(3):134-41.
6. Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27(6): 549-57.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOSConsensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
8. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril.* 2015; 104(1): 196-9.
9. Karamanolis GP, Tack J. Current management of functional dyspepsia: impact of Rome III subdivision. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(2):96-99.
10. Wilder-Smith CH, Li X, Shen L, Cao Y, Ho KY, Wong RK. Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(4): 489-98.
11. Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Demir MA, Tuzcuoglu I, Akarca US, Yuceyar H. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and Helicobacter pylori status in Western Turkey. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6): 747-51.
12. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;. doi: 10.1111/nmo.12657. [Epub ahead of print]
13. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Thjodleifsson B. Natural history of functional dyspepsia: a 10-year population-based study. *Digestion.* 2010;81(1):53-61.
14. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 387-93.
15. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 170-7.
16. Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, Kondo T, Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(3): 53-60.
17. Talley NJ. Functional dyspepsia and the Rome criteria: a success story. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(8):1052-6.
18. Le Pluart D, Sabaté JM, Bouchoucha M, Herberg S, Benamouzig R, Julia C. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):758-67.
19. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology.* 2014;146(4):932-40.
20. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, Rojavin MA, Tack J. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut.* 2006;55(7):933-9.
21. Mayer EA, Naliboff B, Lee O, Munakata J, Chang L. Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 2: 65-9.
22. Bouchoucha M, Fysekidis M, Julia C, Airinei G, Catheline JM, Cohen R, Benamouzig R. Body mass index association with functional gastrointestinal disorders: differences between genders. Results from a study in a tertiary center. *J Gastroenterol.* 2015 Aug 12. [Epub ahead of print]
23. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
24. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(2):95-109.
25. Ma J, Lin TC, Liu W. Gastrointestinal hormones and polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2014;47(3):668-78.
26. Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22 (12):1270-8.
27. Vrbikova J, Hill M, Bendlova B, Grimmichova T, Dvorakova K, Vondra K, Pacini G. Incretin levels in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):121-7.
28. Lin T, Li S, Xu H, Zhou H, Feng R, Liu W, Sun Y, Ma J. Gastrointestinal hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Hum Reprod.* 2015;30(11):2639-44.

29. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND, Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3337-44.
30. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5625-9.
31. Schöfl C, Horn R, Schill T, Schlösser HW, Müller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10):4607-10.
32. Repaci A, Gambineri A, Pagotto U, Pasquali R. Ghrelin and reproductive disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;340(1):70-9.
33. Panidis D, Asteriadis C, Georgopoulos NA, Katsikis I, Zournatzi V, Karkanaki A, Saltamavros AD, Decavalas G, Diamanti-Kandarakis E. Decreased active, total and altered active to total ghrelin ratio in normal weight women with the more severe form of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149(2):170-4.