

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**POLİKİSTİK OVER SENDROMUN BİYOİNFORMATİK
ANALİZLERLE AÇIKLANMASI VE KURKUMİNİN POLİKİSTİK
OVER SENDROMUNA NEDEN OLAN GENLERE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammed Ali POLAT

Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı
Beslenme ve Diyetetik Programı

ARALIK, 2023

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**POLİKİSTİK OVER SENDROMUN BİYOİNFORMATİK
ANALİZLERLE AÇIKLANMASI VE KURKUMİNİN POLİKİSTİK
OVER SENDROMUNA NEDEN OLAN GENLERE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammed Ali POLAT
(Y2016.050001)

Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı
Beslenme ve Diyetetik Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ülkü DEMİRCİ

ARALIK, 2023

ONAY FORMU



T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

25/12/2023

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV TUTANAĞI

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı Y2016.050001 numaralı öğrencisi Muhammed Ali POLAT'ın *İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin 9. (1) maddesine* göre hazırlayarak Enstitümüze teslim ettiği "Polikistik Over Sendromunun Biyoinformatik Analizlerle Açıklanması ve Kurkuminin Polikistik Over Sendromuna Neden Olan Genlere Etkisi" adlı tezi, Yönetim Kurulumuzun 16.08.2023 tarihli ve 2023/13 sayılı toplantısında seçilen ve B403 nolu toplantı odasında biz jüri üyeleri huzurunda, ilgili yönetmelik gereğince 60 dakika süre ile aday tarafından savunulmuş ve sonuçta adayın tezi hakkında Oy.birliği.....* ile ..** kararı verilmiştir.

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ülkü DEMİRÇİ

İşbu tutanak, tez danışmanı tarafından jüri üyelerinin tez değerlendirme sonuçları dikkate alınarak jüri üyeleri adına onaylanmıştır.

Tez Savunma Sınavı Jüri Üyeleri

1. Üye (Tez Danışmanı:	Dr. Öğr. Üyesi Ülkü DEMİRÇİ	Başarılı <input checked="" type="checkbox"/>	Başarısız <input type="checkbox"/>	Düzeltilme <input type="checkbox"/>
2. Üye	Dr. Öğr. Üyesi Zehra GÜLSÜNOĞLU KONUŞKAN	Başarılı <input checked="" type="checkbox"/>	Başarısız <input type="checkbox"/>	Düzeltilme <input type="checkbox"/>
3. Üye	Dr. Öğr. Üyesi İkbal Süheyla ALTAY	Başarılı <input checked="" type="checkbox"/>	Başarısız <input type="checkbox"/>	Düzeltilme <input type="checkbox"/>

ONAY

Prof. Dr. Ragıp Kutay KARACA
Enstitü Müdürü

(* Oybirliği/Oyçokluğu hâli yazı ile yazılacaktır.

(**) Kabul / Ret veya Düzeltme kararı hâli yazı ile yazılacaktır

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Polikistik Over Sendromun Biyoinformatik Analizlerle Açıklanması ve Kurkuminin Polikistik Over Sendromuna Neden Olan Genlere Etkisi” adlı çalışmanın, baştan sona bütün süreçlerinin tamamında bilimsel etik ve ahlaka aykırı düşecek herhangi bir destek alınmadan yazıldığını ve kullandığım eserlerin Kaynakça’ da belirtilenlerden başka herhangi bir kaynaktan kullanılmadığını, bu eserlere titizlikle ve etik içerisinde atıf yapılarak kullanılmış olduğunu vurgular ve onurumla beyan ederim (25/12/2023).

Muhammed Ali POLAT

ÖNSÖZ

Başta bilgisinin ışığıyla bilimimizi aydınlatan saygı değer bölüm başkanımız Prof. Dr. HALİT TANJU BESLER'e,

Yüksek lisans tez çalışmamı yazarken, her zaman içinde bulunduğu pozitif tutum ve destek için, süreç boyunca akılcı ve doğru yönlendirmelerle yüksek lisans sürecime ışık tutan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi ÜLKÜ DEMİRCİ' ye

Tez çalışması sürecimde her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen çalışmama olan inancımı kaybetmememi sağlayan ve çalışmamı ithaf ettiğim biricik sevdiğim Tuba SARAÇ'a

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı iletiyorum.

Aralık, 2023

Muhammed Ali POLAT

POLİKİSTİK OVER SENDROMUN BİYOİNFORMATİK ANALİZLERLE AÇIKLANMASI VE KURKUMİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMUNA NEDEN OLAN GENLERE ETKİSİ

ÖZET

Jinekoloji-endokrin bir bozukluk olan polikistik over sendromu (PKOS), anovulatuvar kadın infertilesinde önde gelen nedenidir. Ayrıca düşük ve gebeliğe bağlı komplikasyonlarla da ilişkilidir. Rotterdam Konsensüsüne göre, kronik oligo veya anovülasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları ve polikistik over morfolojisinin üç parametresinden ikisinin varlığı PKOS olarak tanımlanmaktadır. PKOS, Rotterdam kriterlerine göre dünya çapında üreme çağındaki kadınların %6-21'ini etkilemektedir. PKOS bunlara ek olarak insülin direnci, dislipidemi, adipozite, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, alkolik olmayan yağlanma gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir. PKOS karaciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı ve vasküler endotelial disfonksiyona sebep olmaktadır. PKOS'un etiyolojisi ise hala belirsizdir. Bununla birlikte, "2 vuruş" hipotezine göre, konjenital bir yatkınlık (gen varyantları, konjenital virilizasyon ve bozulmuş fetal beslenme, "ilk vuruş" olarak) çevresel bir risk faktörüne maruz kaldıktan sonra (androjenlere maruz kalma, postnatal obezite, insüline dirençli hiperinsülinemi ve hiperpuberte, "ikinci vuruş" olarak) PKOS olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca, oksidatif stres ve enflamasyonun hastalığın patofizyolojisinde yadsınamaz rolleri vardır. PKOS'un terapötik yönetimi genellikle diyet modifikasyonu, kilo kaybı ve artan egzersizin ilk müdahaleler arasında yer aldığı klinik manifestasyonları iyileştirmekle sınırlıdır. Dahası, PKOS'lu kadınlar tarafından bitkisel ilaç kullanımı son yıllarda artış göstermiştir. Zerdeçal olarak da bilinen kurkumin, *Curcuma longa*'dan elde edilen bir polifenoldür ve geleneksel olarak çeşitli Asya mutfaklarında kullanılmaktadır. Son zamanlarda kurkumin, tip 2 diabetes mellitustan telogen effluvium'a kadar geniş bir hastalık spektrumunu ek olarak tedavi etmek için incelenmiştir. Kurkumin, karaciğerde glikoliz ve glikojen sentezindeki artış ve glukoneogenezdeki azalmanın yanı sıra iskelet kasında glikoz

alımını, glikoliz ve glikojen sentezindeki artış da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla antidiyabetik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Kurkuminin ayrıca Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) lipaz aktivitesini artırmasıyla birlikte lipid, kolesterol gen ekspresyonunu değiştiren mekanizmalar yoluyla plazma kolesterolünü ve trigliseridi azalttığı bilinmektedir. Kurkuminin anti-enflamatuar etkilerinin PKOS'lu hastalarda oksidatif stresi azalttığı literatürde bulunmaktadır. Bununla birlikte kurkumin metabolik sendromlu hastalarda açlık kan şekeri ve trigliseridi önemli ölçüde iyileştirdiğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu tez çalışmasında da biyoinformatik ve bibliyometrik analizler yapılarak kurkumin ve PKOS ilişkisi, gen ve yolak bağlantıları ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada kullanılan veri seti NCBI'dan alınmıştır ve örneklem olarak PKOS ve PKOS'lu olmayan bireylerden oluşmaktadır. Gen setleri R yazılımı yardımı ile PKOS'la ilişkili genlerin ortaya çıkarılmasıyla birlikte kurkumin ile ilişkilendirilerek kurkuminin PKOS'un gen tedavisinde kullanılabilip kullanılamayacağı araştırılmıştır. Diğer analiz yöntemleri ile kurkumin-PKOS ilişkisi incelenmiştir. Vosviewer programından elde edilen sonuçlara göre kurkumin ve PKOS arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bibliyografik analiz sonuçlarına göre ise kurkumin ve PKOS konusunda en fazla çalışma İran'da yapılmıştır. Biyoinformatik analiz sonuçlarına göre bu tez çalışmasında PHACTR2 geni ilk defa PKOS ile ilişkilendirilmiştir. PHACTR2 geni daha önce damar sertliği ve lipid metabolizması ile ilişkilendirilerek kurkuminin bu gen üzerindeki etkisi incelenmiş, ancak PKOS ile ilişkisi incelenmemiştir. Sonuç olarak, kurkuminin PKOS'lu hastalarda metabolik anormallikler üzerindeki etkileri kesin değildir. Fakat PKOS'a sebep olan aktif genlerden bazılarını uygun dozlarda kurkumin verilerek susturulabileceği ön görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: PKOS, Gen, Biyoinformatik, Bibliyometrik, Kurkumin

EXPLANATION OF POLYCYSTIC OVER SYNDROME BY BIOINFORMATIC ANALYSIS AND THE EFFECT OF THE GENES THAT CAUSES CURCUMIN TO POLYCYSTIC OVER SYNDROME

ABSTRACT

Gynecology-polycystic ovary syndrome (PCOS), an endocrine disorder, is the leading cause of anovulatory female infertility. It is also associated with miscarriage and pregnancy-related complications. According to the Rotterdam Consensus, chronic oligo or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and the presence of two of the three parameters of polycystic ovarian morphology are defined as PCOS. PCOS affects 6-21% of women of reproductive age worldwide according to the Rotterdam criteria. PCOS is also associated with metabolic disorders such as insulin resistance, dyslipidemia, adiposity, hypertension, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease. PCOS causes liver disease, coronary heart disease and vascular endothelial dysfunction. The etiology of PCOS is still unclear. However, according to the "2-hit" hypothesis, a congenital predisposition (gene variants, congenital virilization and impaired fetal nutrition, as the "first hit") can manifest as PCOS after exposure to an environmental risk factor (exposure to androgens, postnatal obesity, insulin-resistant hyperinsulinemia and hyperandrogenism, as the "second hit"). In addition, oxidative stress and inflammation have undeniable roles in the pathophysiology of the disease. The therapeutic management of PCOS is usually limited to improving clinical manifestations, in which dietary modification, weight loss and increased exercise are among the first interventions. Moreover, the use of herbal medicines by women with PCOS has increased in recent years. Curcumin, also known as turmeric, is a polyphenol derived from *Curcuma longa* and has traditionally been used in various Asian cuisines. Recently, curcumin has been studied to additionally treat a wide spectrum of diseases, from type 2 diabetes mellitus to telogen effluvium. Curcumin exerts antidiabetic effects through various mechanisms, including increased glycolysis

and glycogen synthesis in the liver and decreased gluconeogenesis, as well as increased glucose uptake, glycolysis and glycogen synthesis in skeletal muscle. Curcumin is also known to reduce plasma cholesterol and triglycerides through mechanisms that alter lipid, cholesterol gene expression, along with increasing High-Density Lipoprotein (HDL) lipase activity. It is found in the literature that the anti-inflammatory effects of curcumin reduce oxidative stress in patients with PCOS. However, there are studies that curcumin significantly improves fasting blood sugar and triglycerides in patients with metabolic syndrome. In this thesis study, bioinformatic and bibliometric analyses were performed to determine the relationship between curcumin and PCOS, gene and pathway connections. The data set used in this study was taken from NCBI and consists of PCOS and non-PCOS individuals as a sample. Gene sets have been associated with curcumin with the discovery of PCOS-related genes with the help of R software, and it has been investigated whether curcumin can be used in the gene therapy of PCOS. The curcumin-PCOS relationship was investigated by other analysis methods. According to the results obtained from the Vosviewer program, a significant relationship between cur Decumin and PCOS has been found. According to the results of bibliographic analysis, the most studies on curcumin and PCOS have been conducted in Iran. According to the results of bioinformatics analysis, the PHACTR2 gene has been associated with PCOS for the first time in this thesis study. The PHACTR2 gene has previously been associated with atherosclerosis and lipid metabolism, and the effect of curcumin on this gene has been studied, but its association with PCOS has not been studied. As a result, the effects of curcumin on metabolic abnormalities in patients with PCOS are not conclusive. But it seems that some of the active genes that cause PCOS can be silenced by giving appropriate doses of curcumin.

Keywords: PCOS, Gene, Bioinformatics, Bibliometrics, Curcumin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONUR SÖZÜ	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. Pkos	3
1. Polikistik Over Sendromu Genel Tanımı.....	3
2. Polikistik Over Sendromun Hormonal ve Metabolik Sorunları	5
3. Polikistik Over Sendromun İnsülin Etkisi	7
4. Polikistik Over Sendromun Genetiğe Etkisi	8
B. Kurkumin.....	8
1. Kurkumin Tanımı.....	8
2. Kurkuminin Polikistik Over Sendromuna Etkisi	10
3. Polikistik Over Sendromu ile Beslenme	12
C. Biyoinformatik Analiz	14
1. Literatür Taraması.....	14

a. Veri Toplama ve Analizi	14
b. Isı Analizi	15
c. Yolak Analizi.....	15
d. String Analizi.....	16
2. İstatiksel Analiz	16
a. Volcano Plot	16
b. Plot MD	16
c. Quantil-Quantil Plot	17
d. Bibliyometrik Analiz	17
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
A. Araştırmada kullanılan verilerin Yeri, Zamanı ve Örneklem.....	18
B. Araştırmanın Genel Planı	18
C. Veri Toplama Araçları ve Verilerin Değerlendirilmesi.....	21
D. Araştırmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	22
E. Verilerin İstatiksel Analizi.....	22
IV. BULGULAR.....	24
A. Literatürden Elde Edilen Çalışmalar	24
1. Bibliyometrik Analiz	24
a. Vosviewer Programı Analiz	25
b. En Sık Yayınlanan İlk 16 Dergi	26
c. En Çok Atıf Alan İlk 9 Yayın.....	28
d. 2005'den 2023'e PKOS Ve Kurkumin İlişkisi Üzerine Yayınlar	28
e. 2005-2023 Yıllarında Yapılan Yayın Sayıları.....	30
f. . Ülkelere göre İncelenen Bilimsel Yayınlar	31
2. Biyoinformatik Analiz	33
a. 50 Gen Isı Haritası.....	33

b. En Yüksek Ve En Düşük Logfc Değerleri	34
c. String Analiz.....	35
d. Grafik Analizi	36
e. Volcano Plot Analizi	38
f. Yolak Analizi.....	40
V. TARTIŞMA	43
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
A. Sonuç	51
B. Öneriler	52
VII.KAYNAKÇA	53
EKLER.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	69

KISALTMALAR LİSTESİ

(Tnf-A)	: Tümör Nekroz Faktör A
µg	: Mikrogram
5-Fu	: 5-Florourasil
CD86	: Farklılaşma Kümesi 86
COX	: Cyclooxygenase
CYP12A1	: Kolesterol 7α-Hidroksilaz
CYP19A1	: Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1
CYP21A2	: Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 2
DAVID	: The Database For Annotation, Visualization And Integrated Discovery
DC	: Dendritik Hücreler
E bayes	: Empirical Bayes
EIF5A	: Eukaryotic İnitiation Factor 5a
ER	: Endoplazmik Retikulum
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FRMPD2	: Ferm And PdZ Domain Containing 2
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GEO	: Gen Expression Omnibus
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA-DR	: Human Leucocyte Antigen
HLA-DRB4	: Majör Histo-Uyumluluk Kompleksi, Sınıf II, Dr Beta 4
HMOX1	: Heme Oxygenase 1
IRF3	: İnterferon Düzenleyici Faktör 3
KEGG	: Kyoto Genler Ve Genomlar Ansiklopedisi
LH	: Luteinleştirici Hormon
LITAF	: Lipopolisakkaritten Türetilen Tnf Faktörü
Log Fc	: Log Fold Change
LPS	: Lipopolisakkarit
MFI	: Floresan Yoğunluğu

Mg	: Miligram
Mrna	: Haberci (Messenger) Rna
NCBI	: The National Center For Biotechnology Information
Nfkb	: Nf-Kappa B
P	: İstatiksel Anlamlılık
PDLIM7	: PdZ And L1m Domain 7
PHACTR2	: Phosphatase And Actin Regulator 2
PIK3A	: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
PIK3CG	: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Gamma
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmler
TOX3	: Tox High Mobility Group Box Family Member 3
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
Vosviewer	: Web Of Science Ve Görselleştirme
WOS	: Web Of Science
XBP1	: X-Box Bağlayıcı Protein 1

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.PKOS' un Teşhis ve Tanısında Kullanılan Kriterler	3
Çizelge 2.Scopus Veritabanına Göre En Sık Yayınlanan İlk 16 Dergi (2005-2023)	27
Çizelge 3.Scopus Veritabanına Göre En Çok Atıf Alan İlk 9 Yayın	28
Çizelge 4.Scopus Veritabanına Göre 2005'den 2023'e PKOS Ve Kurkumin İlişkisi Üzerine Üniversitelerde Yapılan Yayınlar	29
Çizelge 5.R Yazılımına Göre En Yüksek Ve En Düşük Logfc Değerleri	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. PKOS ve Sağlıklı yumurtalık	4
Şekil 2. PKOS'un Hormonel Etkileri	6
Şekil 3. PKOS'un İnsülin Etkisi	7
Şekil 4. Kurkumin Kimyasal Yapısı	9
Şekil 5. Demetoksikurkumin Kimyasal Yapısı.....	9
Şekil 6. Bis-Demetoksikurkumin Kimyasal Yapısı.....	9
Şekil 7. Biyoinformatik Analiz Şeması	19
Şekil 8. Gen Veri Analizi.....	20
Şekil 9. Yapılan Vosviewer Programı Analiz Sonuçları	25
Şekil 10. Scopus Veritabanına Göre 2005-2023 Yıllarında Yapılan Yayın Sayıları	30
Şekil 11. Scopus Veritabanına Göre Ülkelere göre İncelenen Bilimsel Yayınlar	32
Şekil 12. R analiz Sonucuna Göre 50 Gen Isı Haritası.....	33
Şekil 13. String Analizi Sonucu.....	36
Şekil 14. R Yazılımı İle Elde Edilen Grafik Analizi	37
Şekil 15. R Analizi İle Yapılan Volcano Plot Analizi	39
Şekil 16. David Pathway Veri Tabanı İle Oluşturulan Antijen Süreci Yolağı	40
Şekil 17. David Pathway Veritabanı İle Analiz Edilen Lipid Metabolizması Yolağı	41

I. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), günümüzde birçok kadının karşılaştığı ciddi sorunlardan biridir. PKOS bir endokrin hastalığıdır. Beslenme doğru zamanda, kişi için önerilen düzeyde enerji ve besin öğelerinin; büyüme, gelişme, sağlığı sürdürme ve yaşam konforunu artırmak için alınmasıdır (Koçyiğit, 2020).

Polikistik over sendromu genetik faktörlerin yanında artan işlenmiş gıda, hareketsizlik gibi çevresel faktörlerin oluşu birçok kadının karşılaştığı bir sorundur. Tanı kriterleri üzerinde tam bir fikir birliği sağlanamamasından dolayı net olarak bir tanı bulunmamaktadır. Ancak ESHRE / ASRM (İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu / Amerika Üreme Tıbbi Derneği) kriterlerine göre her 100 kadından yaklaşık 15-20'sine PKOS teşhisi konmaktadır (Abd-Alqader et al., 2023). Yapılan incelemelerde PKOS'lu kadınların %50-70'inde insülin direncine rastlanmıştır. PKOS, sendrom olması sebebi ile psikiyatrik, metabolik, endokrinolojik, ve kardiyovasküler etkileri ile kompleks bir hastalık olmaktadır. Bu kompleks hastalık insülin direnci ile birleşince bu duruma bağlı olarak gelişebilen dislipidemi, hipertansiyon, diyabet glikoz intoleransı, diyabet gibi hastalıklar da görülebilmektedir. (Chang et al., 2021). PKOS sadece fiziksel değil aynı zamanda hirsutizm (kılınma), menstrual döngünün bozulması, infertil gibi yan etkilerle birlikte ruhsal sağlığı da tehdit etmektedir. Sebebi ve tedavisi günümüzde bile tam olarak açıklanamamaktadır (Abd-Alqader et al., 2023).

PKOS un tedavisinde ilaçların önemi kadar beslenmenin de önemi bulunmaktadır (Konuskan vd., 2021). Günümüz tedavileri ancak PKOS'un semptomlarının susturulması ve semptomlara sebep olan kilo problemi, insülin direnci gibi yan etmenlerin ortadan kaldırılması üzerinedir. Tedavi sürecindeki semptomların hepsine cevap verebilen bir etken madde olan kurkumin PKOS tedavisinde dikkat çekmektedir. Sarı bir fenolik renge sahip olan kurkumin, önemli bir temizleyici ve güçlü bir antioksidandır. Kurkumin insülin direncini düşürmede de etkin rol oynar (Jabczyk et al., 2021). Kurkumin steroid metabolizmasına katkıları sayesinde ise kan lipit regülasyonunda rol alır. Kurkumin antioksidan

etkileri sayesinde dokunun kistik hale gelmemesi için önleyici olarak aktif rol oynar aynı zamanda kontrollü hücre imha mekanizmasını (otofajiyi) destekleyici etkisi vardır (Malvasi et al., 2022).

PKOS'a yol açan hormonal veya metabolik bozulmalara neden olan genler vardır. Bu genler mutasyona uğradığında PKOS görülür. Mutasyonlar genetik veya çevresel faktörlerden etkilenir (Lu et al., 2017). Yaptığımız bu çalışma ise PKOS'tan sorumlu olduğu bilinen veya daha önce sorumlu olduğu bilinmeyen genlerin bir kısmını ortaya koymayı hedeflemektedir. Ayrıca literatür taraması yapılarak bu genlerin kurkumin ile bağlantısının açıklanması hedeflenmektedir. Yöntem olarak kullanılan Mikroarray analizle birlikte tanımlanan genlerden benzersiz, yüksek oranda ifade edilen genleri tanımlamak için kullanılmaktadır.

Beslenme tedavisine bakacak olursak PKOS'ta beslenme tedavisi oluşturulurken nispeten düşük kalorili ve kilo vermeye yardımcı şekilde hazırlanmalıdır. Genel hatlarıyla düşük kalorili, düşük glisemik indekse sahip karbonhidratların yer aldığı, doymuş yağ asitleri kullanımından kaçınarak yüksek lifli bir diyet hazırlanmalıdır (Konuşkan vd., 2021). Hastalar güçlükle kilo verdiği için fayda göreceklarını umarak popüler diyetlere yönelmeyi düşünebilirler ancak yeterli kaloriye sahip olmayan şok diyetler üreme sistemi üzerinde özellikle menstrual siklusu bozacak etkiler göstermektedir. Üreme sistemi sağlığı için kişinin günlük bazal ihtiyaçları göz önünde bulundurularak bir diyet tedavisi oluşturulmalıdır. Hekim ve beslenme uzmanı eşliğinde tedavi oluşturulurken bireyin durumuna ve kullandığı ilaçlara bağlı olarak PKOS'un çevresel ve genetik etkenlerini yavaşlatmak veya baskılamak için günlük metabolize edilmiş bir kurkumin miktarında belirlenmelidir (Ahmad et al., 2023).

II. GENEL BİLGİLER

A. Pkos

1. Polikistik Over Sendromu Genel Tanımı

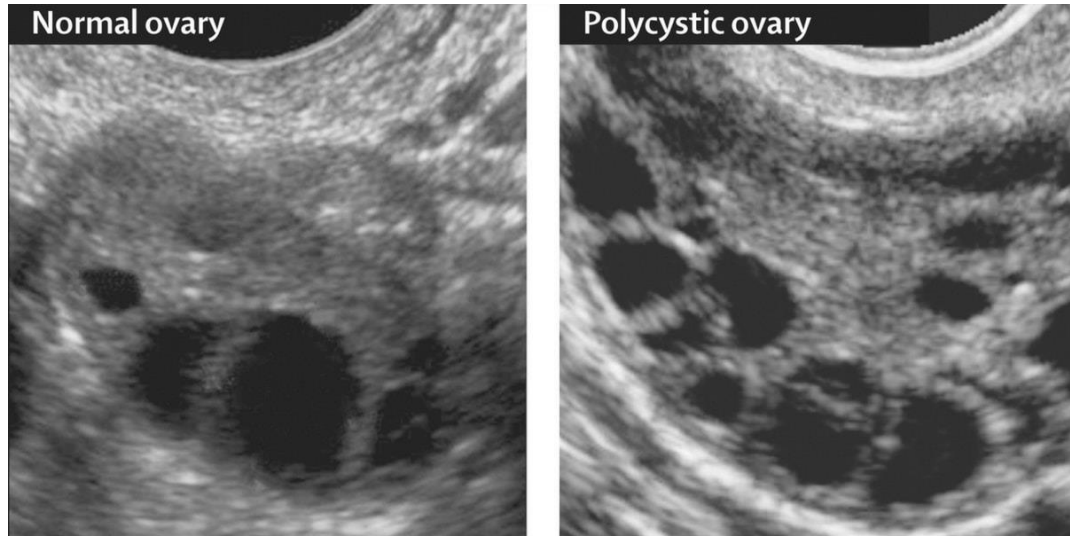
PKOS, poli kistik yumurtalık (yumurtalık dokusu) kelimesinden gelir. Bu, birçok kistik dokunun bir arada var olduğu anlamına gelir. Ancak polikistik over hastalığı ve polikistik over sendromu (PKOS) farklı şeylerdir. Çünkü polikistik over durumu kistik doku oluşumunu ima eder ve patojenik olarak kabul edilir (Xue et al., 2021). Kistik doku olarak kabul edilebilmesi için dokunun çapının 2 ila 8 mm arasında olması gerekmektedir. Ovaryumda birden fazla yumurta olduğu anlamına gelir. Bu sendrom hormonal bir dengesizliktir. Androjenik bozukluklardan kaynaklanmaktadır (Morgante et al., 2018). PKOS görüntüsü, yumurtalık disfonksiyonu grubu içinde kabul edilmekle birlikte hiperandrojenizm olmadan bir PKOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Çizelge.1).

Çizelge 1. PKOS' un Teşhis ve Tanısında Kullanılan Kriterler

NIH / 1990 National Institutes of Health	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel disfonksiyon	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
Rotterdam / 2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, akne) ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovuluar disfonksiyon 3. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu
AES / 2006 AndrogenExcess Society	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovülasyon 2. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç kullanımı Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu

Kaynak: (Duz, 2016)

Androjen disfonksiyonu ovulasyon yetmezliğine ve kistik yapıların oluşumuna neden olmaktadır. PKOS dünyada her bölgede rastlanan bir hastalıktır ve en yaygın jinekolojik endokrin bozukluklardan biridir. Daha çok 35 yaş altı kadınlarda görüldüğü literatürdeki veri analizleriyle bulunmuştur. Genellikle doğurganlık çağındaki kadınların %4-8'ini etkilemektedir (Collée et al., 2021). Çünkü PKOS hastalığı olan kadınların %40'ında aynı zamanda kusurlu yumurta hücreleri de vardır. Bununla birlikte sağlıklı yumurta sayısının az olması nedeniyle üremede büyük sorunlarla karşılaşmaktadır. PKOS'ta literatürde geçen bütün belirtiler görülmez ve tanıyı etkilemez. Ancak literatürde PKOS'a ait sık rastlanmayan belirtiler de hastalarda ortaya çıkabilir. Genellikle adet düzensizlikleri veya amenore ile ortaya çıkar. Semptomlar arasında çene bölgesinde aşırı kıllanma, aşırı kilo alımı, sivilce ve karnın belirli bölgelerinde kilo alımı yer alır (Szcuzko et al., 2021). Bu belirtiler hormonaldir. Bunlar östrojenler, progesterinler ve androjenler gibi bazı hormonların etki mekanizmasındaki bozukluklardır (Qian et al., 2021).



Şekil 1. PKOS ve Sağlıklı yumurtalık

Kaynak:(https://www.researchgate.net/figure/Ovary-ultrasound-image-a-Baseline-The-ovary-has-many-small-cysts-2-7-mm-diameter_fig1_283446690,2023)

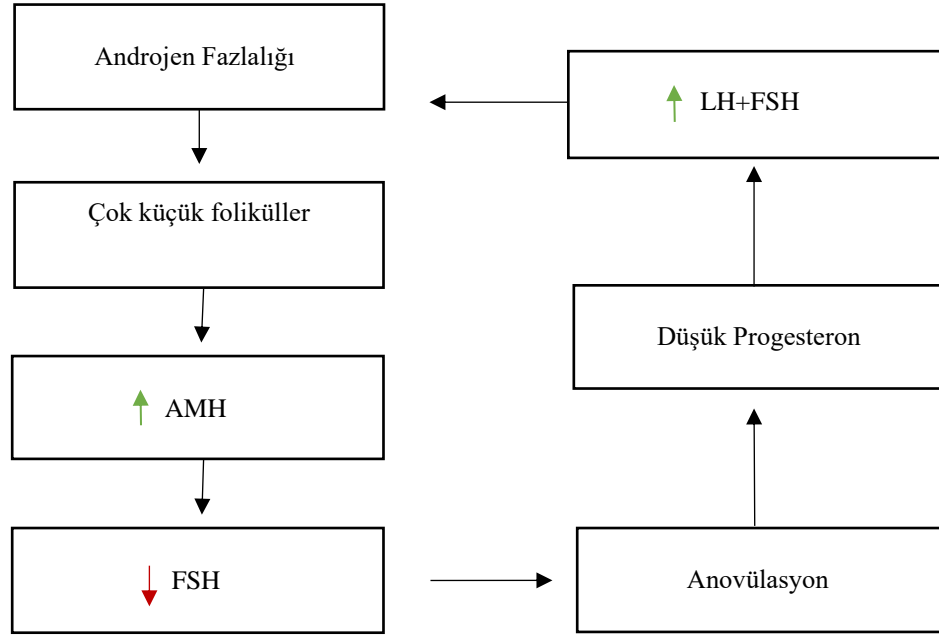
PKOS genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkmaya başlar. PKOS'un ortalama yaşı 35'tir. Ancak hemen teşhis koymak mümkün değildir. Çünkü bu belirtiler ilk olarak sağlıklı yumurta hücreli genç kızlarda görüldüğünden, PKOS'un ilk tanısı konulması zordur ve ayırt edilemez, bu da tanının gecikmesine neden

olabilir. Ergenliğe giren kızlar bu belirtilerin ortaya çıkmasından sonra mutlaka izlenmeli ve takip edilmelidir. İlk izlenimde asemptomatik hastalarda da görülebilir. İnsanlar yaşlandıkça sağlıklı beslenme ve obezite gibi belirtiler ortaya çıkabilir (Atakan, 2016). İlk bakışta, yukarıdaki bulgular hemen tanısız değildir ve etiyolojik bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle tetkikler ve ultrason tetkikleri gereklidir. PKOS, yumurtalıklar normalden daha büyük olduğunda, çok sayıda kist içerdiğinde görsel ve muayene ile teşhis edilebilir. Normal bir bireyin 5 ila 8 yumurtası vardır. Ancak PKOS hastalarında bu sayı 10-12 veya daha fazla olabilir (Şekil 1). Bu belirtiler gözlemlenirse PKOS'un spesifik bir nedeni yoktur. Bununla birlikte, PKOS genetiğe büyük ölçüde duyarlıdır. Ailedeki kişilerde benzer belirtiler olabileceği gibi, hastalığı olan kişilerde farklı belirtiler olabilir. Fakat genel olarak sıkça karşılaşılan sebepler vardır. Bu hormonal bir bozukluktur. Bu sendromlar hormonal bozukluklar ile sayısal olarak azda olsa ortaya çıkar. Hem PKOS hem de metabolik hastalık taşıyan bireyler için ciddi risk oluşturmaktadır. Böyle kompleks bir durumun Tip-2 Diyabet hastaları için ölüm gibi ciddi sonuçları olabilir (Abdelazeem et al., 2022).

2. Polikistik Over Sendromunun Hormonal ve Metabolik Sorunları

PKOS'un en baskın özelliklerinden birisi kistik yumurtalar oluşması ve kadın üreme metabolizmasının bozulmuş olmasıdır. Oosit (pre yumurta/henüz olgunlaşmamış yumurta) gelişimi uygun koşullar gerektirdiğinden PKOS hastalarında bu mümkün değildir. Çünkü yumurta hücrelerinin belli bir sayıya ve belli bir alana ihtiyacı vardır. Oosit oluşumu ve folikül içindeki oosit gelişimi, somatik hücrelerle bağlantılar oluşturur. Bu somatik hücreler granüloza, kist ve kümüldür. Yumurta hücreleri hormon salgılar ve çevredeki dokuyla etkileşime girer (Mohammad and Seghinsara., 2017). Doku uyarıcı bazı proteinler bu mekanizmaya dahil olur. Tek Nükleotid Polimorfizmler (SNP), mutasyonlar ve gen ekspresyonu (mRNA) seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmalıdır. Bu sayede hangi genlerin hangi sinyal yollarında olduğu incelenebilmektedir (Zhang et al., 2017). Granüloza ve membranöz hücreler ile somatik hücreler arasındaki iletişim folikül içinde özel bir alan olarak sağlanır. Folikül içinde oluşan oosit, granüloza hücrelerini çevreler. Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) tanımı folikül uyarmaya yarayan hormondur (Yu et al., 2019). Luteinleştirici Hormon (LH), luteinizan hormondur. Oluşan yumurta sayısındaki artış, kandaki gonadotropinlerdeki (FSH

ve LH) artıştan kaynaklanır (Alibraheemi et al., 2021). Ancak FSH ve LH testosteron hormonu ile ters orantılıdır. LH reseptörlerini aktive eden FSH'nin granüloza hücrelerini uyarmasıyla ortaya çıkar. LH bu reseptörlere bağlandığında proliferasyon durdurulur (Şekil 2). Granülozanın ana rolleri aslında steroid hormonları ve yumurta hücresi gelişimidir. Bol miktarda büyüme hormonu salgılanır. Adet döngüsü sırasında oluşan FSH'nin etkisi altında, granüloza hücreleri androjenden estradiole dönüşür (Zhang et al., 2022).Estradiol bazı östrojenlere benzer. Ancak çok fazla estradiol, FSH'deki artışı durdurur. Bu anovülasyona yol açar. LH, luteine dönüştürülür. Ve bu dönüşüm progesteron üretimine yol açar. En önemli etkisi düşük FSH seviyeleridir. Düşük FSH yumurtlayamaz, ancak lutein granüloza dönüştürülemediği için progesteron üretemez (Aydos et al.,2016).



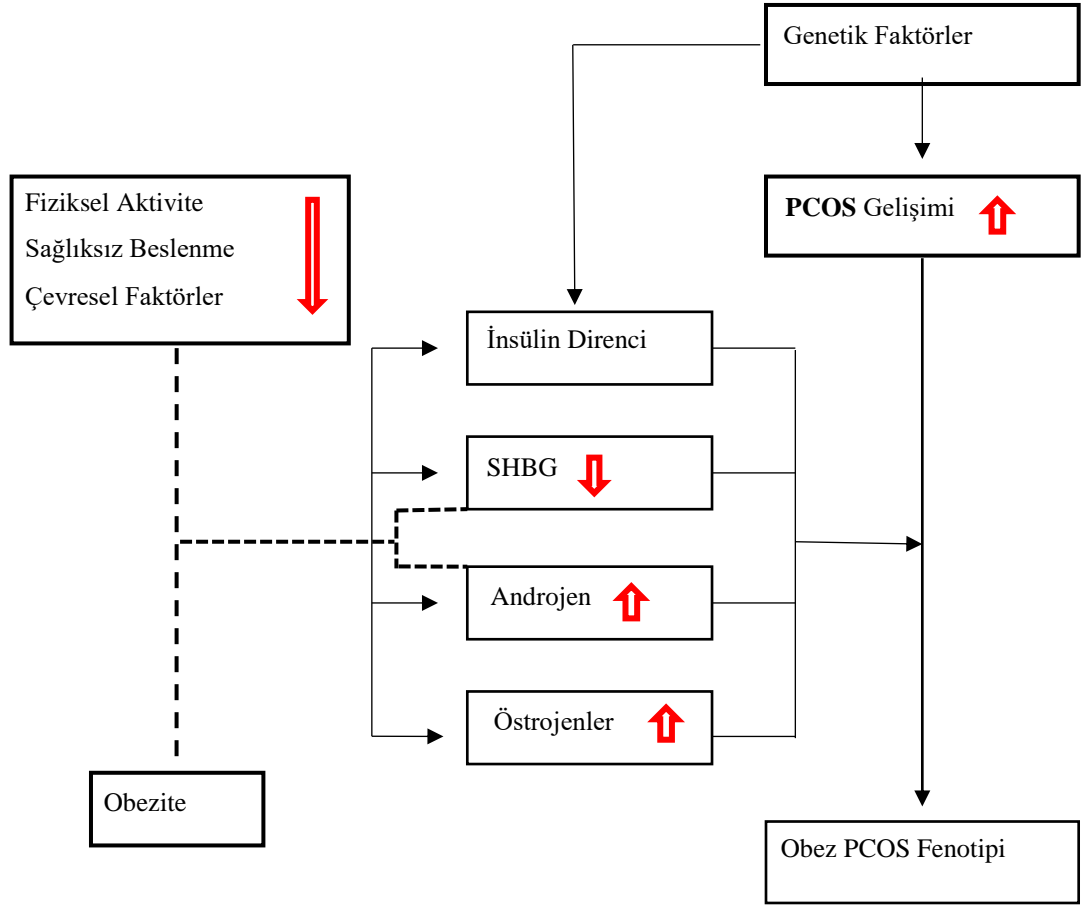
Şekil 2. PKOS'un Hormonel Etkileri

Kaynak: (Yaşar, 2009)

Bu olaylar zinciri PKOS'a neden olur. Bu mekanizmanın bozulması yumurtalıklarda sorunlara neden olur. Yumurtalar çatlamadığı için kist oluşur. Aylık gözlem ile kist sayısı artar (Bati et al., 2023). Sonuç olarak, PKOS'un durumu gözlenir. Bu noktadan sonra ortada bir sendrom değil, patojenik durum açığa çıkmıştır (Dehghan et al., 2021).

3. Polikistik Over Sendromun İnsülin Etkisi

PKOS'ta insülin çok önemlidir. Çünkü PKOS'un ana nedenlerinden biri insülin dir. Pankreas tarafından salgılanan bir hormon olan insülin, kandaki glikoz seviyesini düzenler. Ancak bu durum PKOS hastalarında vücutta glukoz dağılımı için problem oluşturmaktadır (Chang et al., 2021). Çalışmalar, PKOS'lu bireylerin yüksek glikoz seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur. Androjen seviyeleri, insülin üretimi nedeniyle düzensiz hale gelmektedir. Androjen bir testosteron hormonudur (Ghanbarzadeh-Ghashti et al., 2023).



Şekil 3. PKOS'un İnsülin Etkisi

Kaynak: (Aydos et al., 2016)

Bu androjen düzensizliği Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin'in (SHBG) azalmasına yol açmaktadır. SHBG, bir seks hormonu bağlayıcı globülindir. Bu azaldığında androjenler dağılır ve akne oluşur. Androjenler östrojenlere dönüştürülür (Ghanbarzadeh-Ghashti et al., 2023). Bu dönüşüm yağ dokusunda gerçekleşir. Bu nedenle obezite olmaktadır. Obezite, PKOS'un ana semptomlarından biri kabul edilir. Tüm PKOS hastalarında görülmesi de oldukça

ciddi bir sorundur oluşturmaktadır. Alınan kilolar kolay kolay geri verilememektedir. Obezite yumurtlama ile ilgili problemlere sahiptir. Ancak obezite tüm PKOS hastalarında görülmez (Şekil 3). Obezitenin PKOS'u etkilemesi bozulmuş leptin metabolizmasına dayanmaktadır (Labban et al., 2021). Diğer nedenler arasında bozulmuş insülin metabolizması ve glikoz metabolizması bulunur (Mohammadi et al., 2017). Kilo aldıkça belirtiler daha net ortaya çıkmaktadır. Saç dökülmesi bunlardan biridir. Kilolu hastalarda tüylülük daha sık görülmektedir

4. Polikistik Over Sendromun Genetiğe Etkisi

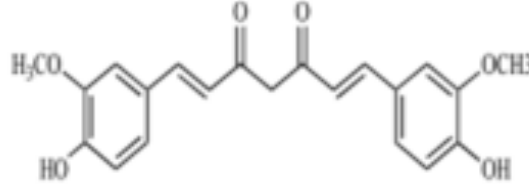
PKOS'un kesin bir patojenitesi veya hormonal tedavisi olmadığı için araştırmalar genetik arka plana odaklanmıştır. Araştırmalar eşliğinde genetik ile PKOS ilişkisi açıklanmaya çalışılmaktadır (Bi et al., 2019). PKOS öncelikle genetik yatkınlıktan kaynaklanmaktadır. PKOS'a sebep olan mutasyonlar kalıtsal ve çevresel olabilmektedir. Genetik mutasyonların çevre ve yaşam tarzı gibi önemli etkenleri vardır. Bu nedenle hastalığı moleküler düzeyde anlamaya yönelik girişimler gereklidir (Liu et al., 2019). Bununla birlikte PKOS'ta görülen ve başka hastalıkların da neden olabileceği birçok sendrom vardır. Bu nedenle, PKOS'un mekanizmasını deşifre etmek çok zordur (Xue et al., 2018). Bu mekanizmayı ortaya koyabilmek genetik, patafizyoloji ve moleküler biyoloji gibi hastalığı tanımlamayı sağlayacak disiplinler ile multi disiplinler şekilde çalışmayı gerektirmektedir. Günümüze kadar olan çalışmalarda PKOS'un moleküler mekanizma sonuçlarını elde etmek için biyolojik teknikler, özellikle biyoinformatik analiz yöntemleri kullanılmıştır. Mikroarray analiz yöntemi kullanılarak hastalık genleri incelenebilmektedir. Son zamanlarda mikroarray analizi PKOS da dahil olmak üzere birçok hastalık için kullanılmaktadır. Bu teknikler geçmiş çalışmalarda da gen-PKOS ilişkisini ifade etmekte yardımcı olarak kullanılmıştır (Panda et al., 2016).

B. Kurkumin

1. Kurkumin Tanımı

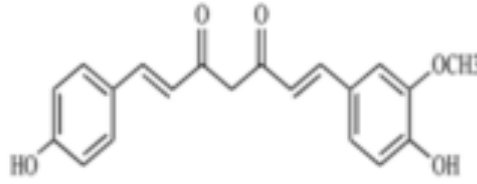
Curcuma longa (Zerdeçal) bitkisi, detoksikurkumin ve bisdemethoksikurkumin gibi kurkuminoidler açısından zengindir. Literatüre göre,

çeşitli farmakolojik özelliklere sahip bir bitki polifenolik pigmenti olan kurkumin in kanserle ilişkisi çok sayıda bilimsel araştırmaya konu olmuş ve hatta son yıllarda artan bir ilgiyle karşılanmıştır (Kunnumakkara et al., 2019). Moleküler olarak 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion kimyasal formülüne sahip kurkumin ve diğer kurkuminoidler, zerdeçal bitkisinin başlıca fitokimyasallarıdır (Dumlu, 2021).



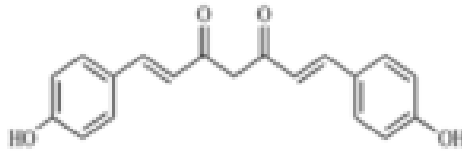
Şekil 4. Kurkumin Kimyasal Yapısı

Kaynak: (Dumlu, 2021)



Şekil 5. Demetoksikurkumin Kimyasal Yapısı

Kaynak: (Dumlu, 2021)



Şekil 6. Bis-Demetoksikurkumin Kimyasal Yapısı

Kaynak: (Dumlu, 2021)

Yaygın olarak doğal gıda boyası olarakta kullanılan zerdeçal, kokusuz ve bir antioksidan olan tetrahidrokurkumin içerir. Kurkumin 184°C'de erir (molekül formülü $C_{22}H_{20}O_6$) ve zerdeçalın kütlege %3-5'ini oluşturur. Kurkumin çözücü özelliği olan etanolde ve asetonunda çözünür, fakat suda çözünmez (Çoban ve Patır, 2010). Zerdeçal, bu kurkuminoid gruplarına ek olarak uçucu yağlar (Tumeron, Atlanteon, Zingiberone), şekerler, proteinler ve reçineler içerir. Kurkumin, suda çözünmeyi başaramayan, ancak midenin uygun olan asidik pH'ında da oldukça

sabit yapıda kalmayı başarabilen lipofilik bir polifenoldür. Hayvanlar üzerinde incelenilen, kurkuminin hızla metabolize edildiğini, karaciğerde bağlandığını ve dışkıyla atıldığını ve bunun da sınırlı sistemik biyoyararlanımla sonuçlandığını göstermiştir. Bu kadar hızlı bir süreç beraberinde biyoyararlanım düzeyini oldukça düşürmektedir. Ancak uygulama çalışmalarının in vitro ve hayvan çalışmaları ile sınırlı olması, kişiler üzerindeki etkilerinin boyutu ve bu etki mekanizmasının nasıl çalıştığına ilişkin incelemelerin yeterli sayıda olmaması anlamlı sonuca varmak için yeterli sayılmamaktadır (Kennedy et al., 2011). Kurkumin inflamasyonun önemli etkisinin olduğu ve etkin rol aldığı birçok kronik hastalıkta tedaviye pozitif etkiye sahiptir. Bu hastalıklar arasında PKOS, diyabet, obezite gibi hastalıklar gözlemlenmektedir (Rajasekaran, 2011).

2. Kurkuminin Polikistik Over Sendromuna Etkisi

Kurkumin sarı renkte, fenolik pigmenttir. Kurkumin nitrik oksidi, aktif makrofajlardan süperoksit radikallerini hidrojen peroksiti metabolize ederek kuvvetli bir antioksidan işlevi görür. Kurkuminin varlığı, Zerdeçalın antioksidan ve serbest radikal süpürücü özellikleri içerisinde (Kumar et al., 2009). Bu antioksidan kapasite, Zerdaçalda bulunan Kurkumin de bulunan polifenoller ile alakalıdır (Lim et al., 2011). Kurkumin ise, E vitamininden büyük bir etki oluşturan radikal temizleyi sağlayan antioksidandır (Mythri et al., 2011). Kurkumin serbest radikalleri temizler ve lipid peroksidasyonunu ve hidroperoksit oluşumunu engeller (Çoban ve Patır, 2010). Direkt antioksidan etkisinin yanı sıra, inflamatuvar enzimlerin aktivitesini inhibe ederek ve glutatyon sentezini artırarak indirekt olarak da antioksidan fayda sağlar (Rajasekaran ., 2011).

Zerdeçalın içerisindeki kurkumin ayrıca serbest radikallerin ortadan kalktığı, siklooksijenaz (COX) ve diğer iltihaplanmayla birlikte enzimleri engelleyerek anti-enflamatuvar etkiler taşıyan ve protein kinaz C inhibisyonunda farklı mekanizmalar yoluyla hücre yolağı sinyalini etkilediği tespit edilmiştir (Kunnumakkara et al., 2019). Bu etkiler, tümör hücresi proliferasyonunun baskılanmasını ve apoptoz, anjiyogenez gibi karsinogenez ve tümör büyümesinin inhibisyonunu içerir (Castaño et al., 2019).

Kurkuminin COX-2 inhibitör mekanizması üzerine etkisi; COX-2 inhibitörleri selekoksib, valdekoksib ve rofekoksibin aksine, kurkuminin

kardiyovasküler problemler ve hastalıklar için bir risk teşkil etmediğinin göstergesidir. Kurkumin; 5-florourasil (5-FU), sisplatin, selekoksib ve doksolobusin gibi kemoterapötik ajanlarla spesifik olarak incelenmiştir (Adiwidjaja et al., 2017). Farklı kanser türlerinde hastalara 35-fluorourasil (5-FU) tedavisine ek olarak kurkumin ekstraktının günlük oral uygulaması; 4 ay boyunca 440 ila 2200 Miligram'lık (mg) dozlarda büyük etki taşımayan fakat yinede yan etkiler olarak mide bulantısı ve diyare olarak gözlenmiştir. Bununla birlikte, kurkumin seviyeleri ve metabolitleri plazma, idrar ve kan hücrelerinde tespit edilememiştir. Çünkü kurkumin ince bağırsakta hızla glukuronide dönüştürülüp metabolize edildiği gözlemlenmiştir (Adiwidjaja et al., 2017).

Kurkuminoidlerin steroid metabolizmasına etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Birçok antikanser ilacı steroidojenik yolaktaki enzimleri hedef aldığından, kurkuminoidlerin sitokrom Kolesterol 7 α -Hidroksilaz (CYP17A1), P450, Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1 (CYP19A1) ve Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 2 (CYP21A2) enzimatik aktivitelerine etkileri test edilmiştir. Bu testlerde 10 Mikrogram (μ g) indirgenmiş kurkumin kullanıldığında 17 α -hidroksilaz ve 17,20 liyaz CYP17A1 aktivitesini kayda değer biçimde azaldığı araştırma sonucunda verilmiştir (Castaño et al., 2019).

Bu çalışmalar, kurkuminoidlerin özellikle yüksek dozlarda steroid metabolizmasını inhibe edebildiğini göstermektedir (Kunnumakkara et al., 2019). Bu da kanser hastalarının kemoterapi tedavisi sırasında kurkuminodileri ne zaman ve ne kadar almaları gerektiği sorusuna, çalışmaların genişletilerek cevap verilmesi gerektiğini göstermektedir (Panahi et al., 2015).

Kurkuminin farmakokinetik etkileri incelendiğinde, oral kurkuminin biyoyararlanımının çok düşük olduğu bilinmektedir. Zerdeçal, oral alımın akabinde kapsamlı hepatik ve gastrointestinal metabolizmaya uğrayan büyük bir lipofilik moleküldür. Ancak 3600 mg'a kadar olan dozlar bile ölçülebilir serum seviyelerine ulaşamamıştır (Kunnumakkara et al., 2019). Zerdeçal sadece bağırsak epitelinde aktive edilir ve hızlı eliminasyon için glukuronid ve sülfat formlarına dönüştürülür. Kurkumin insan plazmasında ise durağan değildir (Panahi et al., 2015). Çalışmalar, piperin (karabiberde bulunan bir alkaloid) eklenmesinin

kurkumin in biyoyararlanımını artırdığını göstermiştir. Karabiberle tüketilmesi biyoyararlanımın artırılması için önerilmektedir (Adiwidjaja et al., 2017).

3. Polikistik Over Sendromu ile Beslenme

PKOS hastalığı gerek metabolik gerekse kistik bir hastalık olduğundan tedavide sonuç alınabilmesi için beslenme ve ilaç bir bütüncül tedavi yöntemi olarak kullanılmalıdır (Chen and Pang, 2021). Beslenme tedavisi hastalıkla ilgili semptomlara pozitif etki ederken, ilaç tedavisi ise kısa süreçte tabloyu geriye çevirmeyi sağlar. Ancak uzun süreli ilaç kullanımlarında bazı yan etkiler görülebilmektedir. Bu sebepten PKOS'ta kesinlikle ilaç ve beslenme tedavisi beraber yürütülmelidir (Özkara, 2015).

PKOS kesin olarak tanımlanamadığı gibi beslenme prosedüründe günümüzde ancak bir noktaya kadar açıklanabilmiştir (Aşçı ve Kocaöz, 2019). Diyetle kısa vadede lipit metabolizmasındaki semptomlar gibi semptomlara ve fertiliteye pozitif etki etmesi; uzun vadede ise kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet hastalıklarını önleyebilmeyi hedeflemektedir (Uludağ, 2013). PKOS'lu, obez veya aşırı kilolu hastalarda %5'lik bir kilo kaybı bile hiperandrojenizm, bel bölgesinde gözlemlenen yağ, genellikle oluşan insülin direnci geriler, menstrüel siklus düzenlenir, diyabet, infertilite, ve kardiyovasküler hastalık riski düşer (Faghfoori et al., 2017). Takip edilen PKOS hastalarında vücut kütlelerinin %5 ve üzerinde kaybı hastalığın semptomlarını dikkate değer biçimde azalttığı gözlemlenmiştir. %5 ve üzeri ağırlı menstrual döngü, hirsütizm ve android tip yağlanmaya karşı pozitif etki göstermiştir. PKOS hastaları istenenin aksi şekilde kilo kaybı sağlanmaz veya kilo alırsalar bu durum sürecin daha ağır geçmesine sebep olacaktır (Koçyiğit, 2020).

Beslenme tedavisi komplike bir durumdur ve bütün olarak düşünülmelidir. Besin öğelerinin dengesiz oranlarda alınmasıyla birlikte alınan besin öğesinin uygun amaçlarda kullanılmamasına sebep olabilir. Buna örnek verecek olursak eksik karbonhidrat alımı proteinlerin gerçek amaçları dışında enerji üretimi için kullanılmasına sebep olabilir (Rosilan et al., 2023). Bu sebeplerden besin öğelerinin biyoyararlanımını korumak için birbirinden ayrılması gerekmektedir.

Karbonhidratlar, en temel enerji veren besin kaynaklarıdır. Karbonhidratlar insülin direncini en hızlı ve en çok uyarıya sebep olabilecek besin öğesidir

(Ramasubbu and Devi Rajeswari, 2023). Bu sebeple PKOS'lu bireyler özellikle insülin yanıtı daha düşük olan glisemik indeksi düşük gıdalar ile beslenmelidir. PKOS'lu hastalara uygulanan diyetle karbonhidrat örnekleri verecek olursak glisemik indeksi düşük ve posa içeriği yüksek olan; sebzeler, meyveler, kurubaklagiller, tam tahıllı besinleri örnek verebiliriz. Kan glukozunun aşırı yüksek olması iştahı aşırı düşük olması iştahta dengesizlik yaratacağından kan glukozunun istikrarsız olması PKOS'lu hastalarda asla istenmez. Bu dengesizliğe yol açabilecek işlenmiş, rafine ve basit karbonhidratlardan kesinlikle uzak durulmalıdır (Koçyiğit, 2020). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise düşük glisemik indeks ile zayıflayan kadınların menstural döngülerinin dengelenmesinin daha kolay olduğu belirlenmiştir (Marsh et al., 2010).

Proteinler vücudun enzim üretimi, üreme sistemi, gelişimi, büyümesi gibi birçok anabolik metabolizmasında yer alır (Racz et al., 2023). PKOS lu hastaların beslenme tedavisinde ise pozitif insülin yanıtları için büyük önem taşır (Mehrabani et al., 2012). PKOS'lu bireyler için diyetten sağlanan enerjinin en azından %15'i doymuş yağ miktarlı ve az kaliteli proteinden sağlanmalıdır (Sarıyer ve Aksu 2021). PKOS' lu bireylerde yapılan bir başka çalışma ise yüksek proteinli diyet ile standart kabul edilen protein oranlı diyetlerin karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada 6 ay boyunca enerjinin %40'ı protein %30'u yağdan olmak üzere, diğer gruba ise %15 protein %30 yağ olacak şekilde diyet tedavisi uygulanmıştır (Roshanravan et al., 2023). Bu çalışmadan elde edilen sonuca göre yüksek oranlı protein içeren diyet uygulanan PKOS' lu bireylerde standart diyet uygulanan bireylere göre bel çevresinde ve kan glukozunda daha fazla düşüş vücut ağırlığında ve yağ kaybında ise daha fazla kayıp izlenmiştir (Sorensen et al.,2012).

Lipit metabolizması PKOS'lu hastalarda en hassas mekanizmalardan biridir bu yüzden yağ alımının ve yağ çeşidinin büyük önemi bulunmaktadır. PKOS tedavisinde diyetten sağlanan enerjinin en az %25'i yağlardan oluşma ve bu oran %35'i geçmemelidir. %25-35'lik yağ oranının %10'undan azı doymuş yağlar olduğundan mümkün olduğunca bu oran düşük tutulmalıdır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin insülin yanıtı doymuş yağlara göre daha düşüktür bu da kontrolsüz ve aşırı insülin salımının önüne geçmektedir. Bu durum aynı zamanda PKOS tedavisinde androjen metabolizmasında pozitif etki göstermektedir (Chavarro et al., 2007). Yapılan bir başka çalışmada göstermektedir ki çoklu doymamış yağ

asitlerinden zengin olarak beslenmek PKOS' lu bireylerin plazma lipid seviyelerini ve androjen metabolizmasını istenen yönde pozitif etkilemiştir (Kalgaonkar et al., 2011).

Kurkumin kuvvetli bir antioksidan bunun yanında anabolik metabolizmada kontrolsüz çoğalmayla mücadeleyi destekleyecek bir etken maddedir (Malvasi et al., 2022). Steroid mekanizmasındaki etkileri henüz tam olarak aydınlatılmıyken günlük indirgenmiş haldeki miktarı günlük 10 Mikrogram olacak şekilde kurkumin alımı 17α -hidroksilaz ve $17,20$ liyaz CYP17A1 aktivitesini kayda değer biçimde azaltmaktadır (Castaño et al., 2019). Diğer bir deyişle kistik yapıya geçmeye hazırlanan hücrenin kontrolsüz çoğalma aktivitelerini inhibe etmeye ve kistik hale gelmiş hücreler için kontrollü ölüm mekanizmasını desteklemektedir (Panahi et al., 2015).

C. Biyoinformatik Analiz

Biyoinformatik analizi özetlemek gerekirse biyolojik verilerin kayıt altına alınabilmesi için dijital ortama aktarılmış biyolojik verileridir. Biyoinformatik analiz ise dijital ortama aktarılmış biyolojik verilerin yazılım ve istatistik bilimi kullanılarak istenen araştırma konusu üzerine incelenmesidir. PKOS ve genler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için istatistiksel biyolojik verilere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada ise biyoinformatik analiz ile PKOS' a yol açan semptomlardan sorumlu genlerin genetik kısmı araştırılmaktadır.

1. Literatür Taraması

İncelenen çalışmaların anahtar kelimeleri ve özetleri, çalışmaya uygun bulunan ve bulunmayan kriterlerine göre kontrol edilmiştir. Başlık ve özet incelendikten sonra tam metnin dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygunluğu değerlendirilmiştir. Bu analiz için kullanılacak nitelikli çalışmalar tespit edilerek çalışmada kullanıldı.

a. Veri Toplama ve Analizi

Önemli kanıtlar ve sonuçlar, sentetik yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalardan gelmektedir. Biyoinformatik ve bibliyometrik analiz yöntemleri, tıp ve laboratuvar araştırmacıları için nicel olarak önemli bir teknik sağlar.

Araştırmacıların biyoinformatik ve bibliyometrik analizler üzerinde fikir birliğine varmasını sağlamak ve gözlemler, incelemeler, sonuçlar için bireysel çalışmaların sonuçlarını birleştirmektedir. Bu fark biyoinformatik çalışmanın olağan araştırma ve kendi başına sonuç çıkarmak yerine nicel yöntemleri kullanan araştırmalardan farklı olduğu yönüdür. Bu sebeple biyoinformatik kullanımının kendi başına sonuç çıkarmaktan daha yararlı olduğu söylenebilir (Fragkos and Forbes, 2018).

b. Isı Analizi

Haberci (Messenger) Rna (mRNA) verilerinde, çalışılan hastalığa göre şekillendirilebilen spesifik gen bölgeleri vardır. Seçilen bir gen sayısı aralığını kullanarak bir ısı haritası oluşturulmaktadır. Genlerin sayısı kesinleştirildikten sonra değişkenlik gösterebilmektedir. Isı haritası en yakın gen aralığını ortaya çıkartmak için kullanılmaktadır. Isı haritası herhangi bir gen aralığı için iyi çalışıyorsa, o gen aralığı kullanılır. Ortaya çıkan genlerin log2Fc oranları incelenir ve önemli farklılıklar ortaya çıkarsa tercih edilebilir. Üretilen matris değerleri, renklere göre ayrılarak verilerin grafiksel bir temsilini ortaya koyar. Veri matrisindeki hastalar ve genler, hiyerarşik küme sonuçlarını vermektedir. Veri matrisinin "yüksek" ve "düşük" değerlerini vermekle birlikte ekspresyon değerlerini de vermektedir. Gen adı ile hasta adı da analiz sonucunda ortaya çıkarak R yazılımında ilgili kodlar yardımıyla veri çıkartılmaktadır. Bir gen için bir küme ağacı, onun afinite ilişkilerinin başka bir temsilidir. Veri matrisini görselleştirmek, her örnek setini karakterize eden değerkenleri bulmanıza yardımcı olabilir. Isı haritası bilgisi, mRNA veri analizi için ek sonuçlar sağlamakla beraber çalışmada kullanılan log2fc değerinin doğru çalıştığını kontrol etmemize de izin vermektedir.

c. Yolak Analizi

R veritabanında, ısı haritasındaki genler 'l425614_x_at' olarak görünür. Gen kimlikleri, gen adlarını ve işlevlerini öğrenmek için The Database For Annotation, Visualization And Integrated Discovery (DAVID) Biyoinformatik Kaynakları veritabanında analiz edilmektedir. 'DAVID' veritabanı, yol analizini temsil etmek için kullanılır. Kyoto Genler Ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) sinyal yolağına karşılık gelen genlerin fonksiyonel yapısı ve diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin yüksek verimli ekspresyon verileri analiz edilmesini sağlamaktadır (Manyam et al, 2015). 'KEGG PATHWAY' veritabanı, sinyalleşme ve diğer

hücresele bilgileri sağlar (Li et al., 2023). Bu aynı zamanda biyolojik etkileşim haritalarının bir derlemesidir.

d. String Analizi

Genler ile R veri tabanı kullanılarak geliştirilen yazılım arasındaki ilişki değerlendirilir. 'STRING CONSORTIUM' veritabanını kullanarak genetik ilişkileri incelemektedir (Fernandez et al., 2017). Genler ve ilgili genler arasındaki ilişkiler hakkında bilgi verilir (Ramly et al., 2019). Amaç, genlerin doğrudan veya dolaylı etkilerini ortaya çıkarmaktır. Silinmiş genlerin ağırlıklı protein etkileşimlerinin grafiksel bir temsili, biyolojik süreçlerin analizini kolaylaştırır ve işlevsel bağlantıya kapsamlı bir genel bakış sağlamaktadır.

2. İstatiksel Analiz

Çalışmada yapılan analizi doğrulayabilmek için çeşitli istatistiksel teknikler kullanılır. Ortaya çıkan veri analizi, önerilen diferansiyel ayırım tekniğinin performansının mevcut yöntemlerden daha iyi performans gösterdiğini teyit edebilme amaçlı kullanılmaktadır.

a. Volcano Plot

Çalışmada Log2Fc değerlerine göre değişimlerin istatistiksel anlamlılığı olarak grafik dağılımlar oluşturarak volkan çizelgeleri kullanılmaktadır. Volcanoplot, Log2Fc'yi kullanarak genleri ayırt etmede ilk düşünülmesi gereken yöntemlerdir. Yüksek Log2Fc değerlerine sahip yukarı regüle edilmiş genler sağda, düşük değerlere sahip genler solda ve istatistiksel olarak en büyük farka sahip genler üstte olacak şekilde gösterilir. Bu sayede ilişkili genlerin tespit edilmesi kolay hale gelir.

b. Plot MD

PlotMD, x ve y düzlemlerinde noktalar ile belirtilen başka bir istatistiksel analizdir. Log2Fc değeri sonuçları, ortalama yoğunluğu ve renk ayırımını verir. PlotMD, grafiklerde ve ısı haritalarında ifade değerlerini temsil etmek için lcpm değerlerini kullanır. Bu, iyi ayırt edilmiş veriler oluşturan ve önemli farklılıkları ortaya çıkarabilen evrişimdeki bir değişikliği gösterir. Buradan ilişkili genleri saptamak ve R analizini yorumlayabilmek kolaylaşmaktadır.

c. Quantil-Quantil Plot

Çoklu niceleme çizimleri, iki veya daha fazla popülasyonun dağılımlarını karşılaştırmak için güçlü bir grafik yöntem sağlar (Boon et al., 2013). Bir nicelik-nicelik grafiği, verilerin t-dağılımını gösterir. Bu, üçü son analiz görevi gören son olay örgüsü figürüdür. Diğer yapılan analizlerin sonucunu doğrulayıcı nitelikte taşımaktadır. R yazılımından gelen sonucu daha iyi okuyabilmeyi sağlamaktadır.

d. Bibliyometrik Analiz

Bibliyometrik analiz, veri olarak sayıca fazla olmasıyla birlikte uygun bulunan verileri incelemek için aynı zamanda bu çalışmaların analizi için kullanılan bir yöntemdir. Bibliyografik analiz, performans değerlendirmelerinde, işbirlikçi modellerde, yayınların araştırma öğelerinde sonucunda belirlemek ve güncel olarak bulunan literatürdeki sabit konuların entelektüel doğasını anlamlandırmak için araştırmalarda çok sayıda araştırılması gerekmektedir.

Belirli bir konuda "evrimsel" bir bibliyografik analiz olan böyle bir analizin parçası olarak veri toplamak için çeşitli veri tabanları kullanılabilir. Scopus, PubMed ve Web Of Science (WOS)'tan daha kapsamlı, daha doğru ve daha kolay veri analizine izin vermektedir. Bu özellikler tıbbi literatür araştırması, alıntı analizi ve akademik ihtiyaçlar için daha uygundur. Scopus, PubMed ve WOS'tan daha kapsamlı, daha doğru ve daha kolay veri analizi sağlar. Bu özellikler literatüre katkı sağlayabilecek ihtiyaçlar, tıbbi çalışmaların genişletilmesi ve atıf incelemesi için yaygın kullanılan ve anlamlı farklı ortaya koyabilen platformdur.

Belge türü, kaynak başlığı, yazar adı, yayın yılı ve konu satırına göre tarama yapılabilmektedir. Taramalar, aynı anahtar kelimeler ve aynı filtreler kullanılarak aynı gün gerçekleştirilmiştir. Pubmed 14, WOS 14 ve Scopus 40 yayınlanan sonuçlara erişilmiştir. Scopus araştırmamızda farklı platforma göre incelenmiş ve çok fazla fazla yayınlanıp incelenen sonuçları olduğu için tercih edilmiştir.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

A. Araştırmada kullanılan verilerin Yeri, Zamanı ve Örneklem

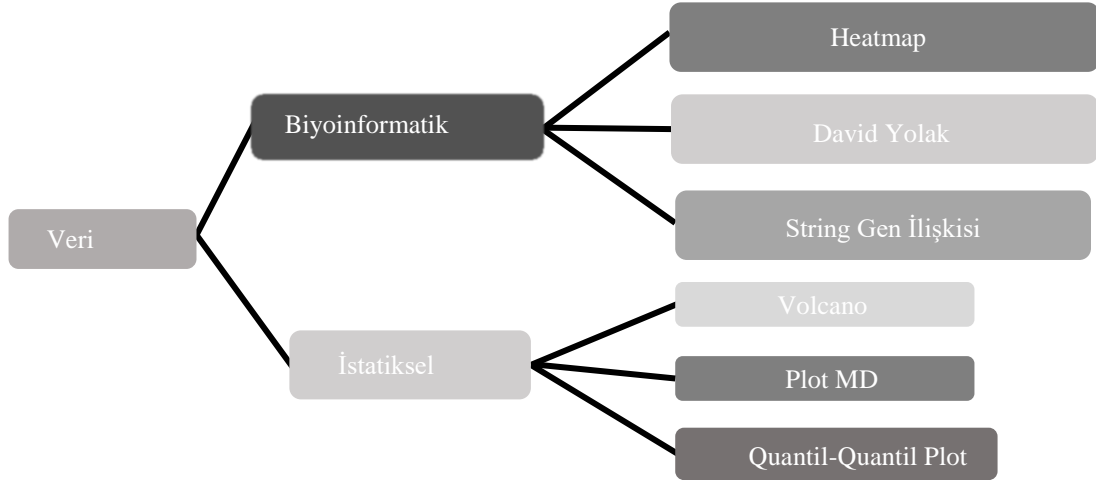
Yapılan çalışma biyoinformatik ile yapılan bir çalışmadır. Bu çalışma veri tabanında literatür taramasıyla uygun bulunan veri setleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada veri setlerini kullanmak dışında herhangi bir anket veya ölçeklendirme vb. kullanılarak gerçekleştirilmemiştir Bu çalışmadaki veriler, 6 Kasım 2012 tarihinde yapılan çalışma ile gerçekleşen Hindistan Delhi, Delhi Üniversitesi Zooloji Bölümü tarafından yürütülen Moleküler Üreme laboratuvarından alınmıştır. Gen veri seti kaynak alınan çalışma The National Center For Biotechnology Information (NCBI) açık kaynak platformundan alınmıştır. Buna rağmen mail yoluyla yetkililere ulaşılarak gerekli çalışma rızası alınmıştır. Mikroarray çalışma veri setine 7 PKOS hastası ve 3 normal birey dahil edildi. Yaptığımız çalışmada Gen Expression Omnibus (GEO) çalışması (katılım numaraları: GSM850527, GSM850528, GSM850529, GSM850530, GSM850531, GSM850532, GSM850533, GSM850534, GSM850535, GSM850536, GSM850527, GSM850536) kullanılmaktadır. Tek bir mikrodizi platformu (GPL570) kullanılmıştır. Bu veri setlerinde 50, 100, 200 ve 500 gen olmak üzere farklı gen ekspresyon profilleri analiz edilmiştir.

B. Araştırmanın Genel Planı

R yazılımı, çok çeşitli analizlere izin veren ve ücretsiz olarak erişilebilen bir yazılımdır. İyi bir sunum için biyolojik veri analizi ve grafik teknikler kullanılır. Biyolojik verileri ve genomik verileri analiz etmek için yaygın olarak kullanılan ücretsiz bir açık kaynaklı yazılımdır (Şekil 7). İstatistiksel analizler için de R yazılımı kullanılabilir. Aynı zamanda ilgili genleri ve onlar hakkında diğer bilgileri de analiz edebilmeyi sağlar. Bu çalışmada daha önce ortaya konmuş gen veri setinden SAM ve t-testi ile elde edilen genler değerlendirilmiş ve analiz edilmiştir.

Yapılan bu testler yukarı regüle ve aşağı regüle genlerle birlikte araştırma için sonuçlar vermektedir. Çalışmada uygulanan analiz şeması Şekil 8 'de gösterilmiştir.

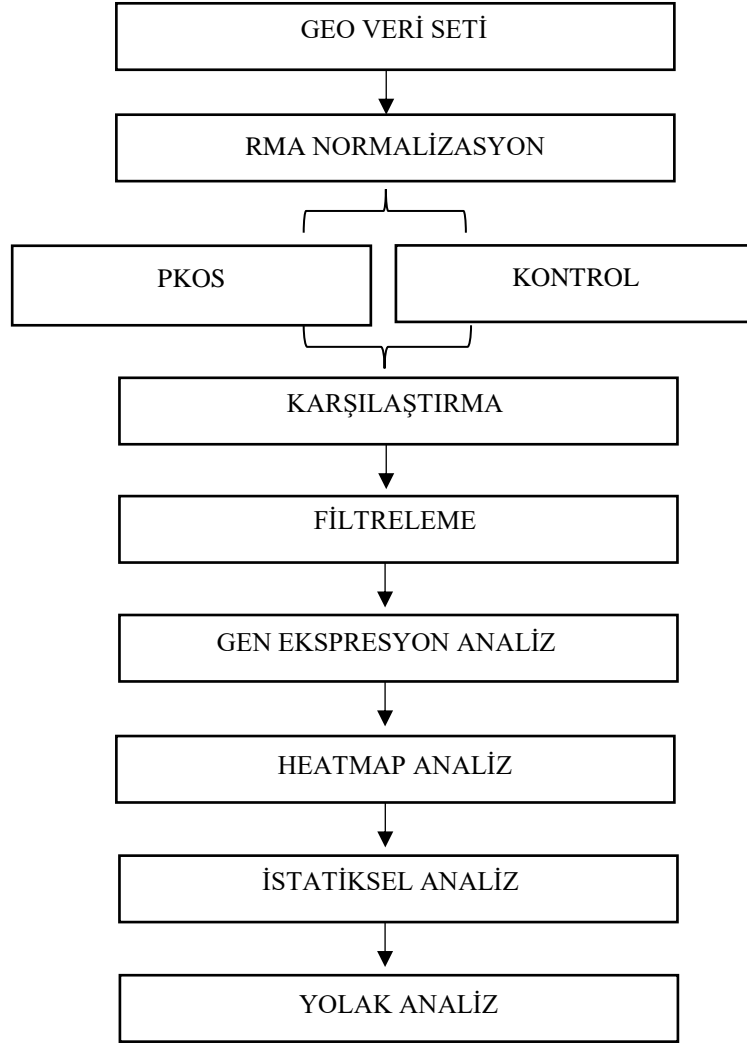
İlk olarak, protein ekspresyonundan sorumlu mRNA verileri, CELL.gz formatında NCBI veri tabanından elde edildi. R yazılımında bu mRNA verileri analiz edildi. Okuma paketi yardımıyla veriler okundu. Okuma türleri analiz edilen verilere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu sebeple çalışmamızda ikisi birlikte kullanılmıştır. R veritabanını açtıktan sonra kütüphaneleri `install.packages (“”)` olarak indirilip, kodlar bu kütüphaneler sayesinde çalıştırılmıştır. R ekranını tekrar açtıktan sonra kütüphane (`“”`) komutu yeterli olmuştur. Her kodun kendi kütüphanesi vardır, o kütüphanelerin içeriğiyle istenilen kodlar ve düzenlemeler yürütülürler.



Şekil 7. Biyoinformatik Analiz Şeması

Kaynak: (Aktan, 2022)

GenBank-NCBI-NIH veritabanından mRNA verilerini çağırmak için "getGEO" kodu kullanıldı ve bunun için kütüphane olarak "BioBase" ve "GEOquery" tercih edildi. Bu kodlar sayesinde GenBank-NCBI-NIH'den mRNA verileri çağrıldıktan sonra verilerdeki bilgiler incelenmiştir. Diğer bir okuma türü olarak CELL.gz formatındaki mRNA datası indirildikten sonra R veri tabanında "read.cellfiles" işlemi yapılmıştır. Bu kod, R veritabanının indirilen mRNA verilerinin okumasını sağlamaktadır. İndirilen mRNA verileri içerisinde hasta ile ilgili bilgilere ulaşılmıştır.



Şekil 8. Gen Veri Analizi

Kaynak: (Aktan, 2022)

Çalışma kapsamında analiz edilen verilerin karşılaştırılabilmesi için mRNA verileri "KONTROL" ve "PKOS" olarak gruplandırılmıştır. Böylece hasta ile normal birey arasındaki gen farkının ortaya çıkarılmasına yardımcı olmuş ve PKOS'un hangi genden kaynaklandığı bilgisine ulaşılmıştır. Bu bilgilerle kurkumin-PKOS ilişkisi ortaya konulmuştur. Normalizasyon her iki okuma formunda ayrı ayrı yapılmıştır. Normalleştirme, verilerin filtrelenmesine yardımcı oldu ve verileri daha okunabilir bir şekilde sunmaya yardımcı olmuştur. Ayrıca veriler " Log2Fc " ölçeğinde normalleştirildi. Bu sayede doğrulaması yapılmıştır.

Her iki okumada da normalleştirmelere farklı dosya adları verilmiştir. İki tür okuma olduğu için karşılaştırma yapılmıştır (Şekil 8). Hasta bilgileri ile

kullandığımız veri içerikleri; Matris "KONTROL" ve "PKOS" olarak oluşturuldu. Log2Fc değerleri filtrelenerek, büyük olan değerlerden 2 tanesi alınmalıdır. Kodlar yazılırken Empirical Bayes (EBayes) yöntemi kullanılmıştır. Hesaplanmış t-istatistikleri, diferansiyel ifadelerin Log2Fc oranları, ortak bir değere dayalı standart hataların ampirik Bayesci moderasyonudur. Ortaya çıkan eBayes verileri dikkate alınarak, çalışma alanında gözlemlenen ve beklenen hasta sayısı, tahmin edebildi.

C. Veri Toplama Araçları ve Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmadaki analizler 12.06.2023-06.07.2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik yöntemde kullanılan veri setinde daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için farklı veri tabanlarında PKOS ve kurkumin ile bağlantılı veri setleri tercih edilmiştir. Bu bağlantıyı ortaya çıkartabilmek için kullanılan araçlar PubMed ve Web of Science gibi değerli kaynaklardır. Çalışma yapılırken etik kurallara dikkat edilmiş ve veri seti için istenen kriterler incelenerek elde edilmiştir. Araştırma için İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 2023/55 karar nolu ve 12.06.2023 tarihli ‘Etik Kurul Onayı’ alınmıştır (Ek 1).

Biyoinformatik çalışma için yapılan araştırma yöntemi için akademik dergilerden örnekler ve incelemelerden yararlanılmıştır. Bu çalışma 06 Temmuz 2023 tarihinden itibaren incelemeye alınmıştır. Makale araştırmasında yapılan araştırmada incelenen kilit terimler olarak “Polikistik Over Sendrom” , “Beslenme”, “Korkumin”, “Diyabet”, “İnsülin”, “Beslenme Düzeni”, “Beslenme Önerileri”, “Metabolik”, “Hormonal”, “Biyoinformatik”, “Gen”, “Molekül” kullanılmıştır. Bu kelimelerin birden fazla olması alanı daraltmak ve biyoinformatik analiz için “gen ve molekül” altyapısında bakmak için kullanılmıştır.

Gen ekspresyon profili (GSE34526) (<https://www.Ncbi.nlm.nih.gov/geo/>,2023), sitesi yardımıyla Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) tarafından Gen Expression Omnibus'tan (GEO) sağlanan veri tabanıdır. Veriler CEL dosyası türündendir, içerik olarak CEL formatındadır. Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Dizi dizileri kullanılarak GPL570

platformunda granüloza hücre geni ekspresyon profili gerçekleştirilmiştir. Genom dizilimi, tüm SNP dizilerini, transkripsiyon için taban dizilerini ve ekzon dizilerini tarayan GeneChip™ Scanner 3000 7G kullanılarak alınmıştır. Araç yazılımı olarak R veritabanı kullanılarak gen ifade bilgilerini analiz edilmiştir. Çıkan gen ifade şekilleri ise kat değişimine göre anlamlı değere sahip olanlar analize eklenmiştir.

D. Araştırmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya uygun PKOS ve kurkumin ile ilişkili veri seti araştırmasında biyoinformatik analiz şartlarını sağlayabilmek amacıyla PKOS verisi ve sağlıklı veriyi popülasyon karşılaştırılması için insülin dirençli ve insülin dirençli olmayan olarak ayrılmaktadır. İnsülin direncinin sebep olduğu PKOS ve diyabet gibi etkiler beslenme bozukluğunun sebepleri olarak ortaya çıkmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan hastalar ve yaş olarak erişkin sınırında olmaları PKOS teşhisinde önemli derecede risk taşımaktadır. PKOS hastası olan hastaların ortalama %60'ında insülin direnci gözlemlenmektedir. Bunların oluşturduğu etkilerle dislipidemi, hipertansiyon ve genellikle glikoz intoleransı PKOS sendromunun teşhisinde yardımcı olmaktadır. Fakat PKOS hastaların çoğunluğunda diyabet gibi hastalıklar direkt olarak kendini belli etmektedir (Merdol, 2019). Yaş sınırı PKOS hastaları seçerken önemli bir kriterdir. Yaş olarak >25 PKOS ve sağlıklı örneklem grubu tercih edilmiştir. Bunun yanısıra <25 altı PKOS hastaları ya da sağlıklı örneklem grubunun teşhisinin tek sebebi beslenme olmayacağından ve gelişmeye açık olan bir yaş grubu olmasından kaynaklı değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışmada öncelikli kriterlerden biri ise hastalarda ilaç kullanımını farklılık oluşturacağından değerlendirmeye alınmamıştır.

E. Verilerin İstatiksel Analizi

Biyoinformatik analizden elde edilen sonuçlarda modelleme planlaması için version 1.2.5019 RStudio 2019, Inc. veri tabanı kullanılmıştır. İncelenen veri setlerinde PKOS' a yaş, insülin ve ilaç gibi etkiler göz önünde tutularak uygun bulunan ve incelemeye alınan heterojenliğin olduğu yerlerde, bütün değerleri bir sınır altında toplamak adına istatistiksel analizde İstatiksel Anlamlılık (p) değeri dikkate alınmıştır.

Düşük p değeri bulguları çalışmalara dahil edilmeyerek modellemede istikrar sağlanmıştır. Bu şekilde veri analizinde uygun yazılım ile belli filtrelemelerle veri seti düzenlenerek stabilize edilmiştir.

IV. BULGULAR

A. Literatürden Elde Edilen Çalışmalar

1. Bibliyometrik Analiz

Bibliyometrik çalışmamız, PKOS ve kurkumin ilişkisini ortaya çıkartmak amacıyla yapılmıştır. Makale, Yayın, Kitap gibi sonuçların analizi için kullanılan bibliyometrik analiz bu verileri Scopus, Web of Science gibi veri tabanlarını kullanarak vermektedir. Bu çalışmada uygun bulunan analiz için kullanılan veri setleri, Elsevier'dan incelenerek Scopus veri tabanında kullanılmıştır. Kullanılan veri tabanı, Clarivate Analytics'in Web of Science (WOS) işlevselliği ile ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi'nin platform açık erişim olan Pub-Med Genetik ve Sağlık veri tabanının birleştirilmesiyle incelenmiştir. Çalışmamızda ki içerik, PKOS ile ilişkili kurkumin ve Beslenme bozuklukları ile ilgili anahtar kelimeler kullanılarak Dünya genelinde yapılan bilimsel yayınlar 2005-2023 dönemindekiler alınarak analiz edilmiştir. Bu alanda ilk araştırma 1998 yılındadır. Yaptığımız çalışma sonucunda ise ilk yayın döneminden 2023 yılına kadar yapılmış olan tüm veriler alınmıştır. Fakat çalışmamızda ilk veri 2005 olarak görülmektedir. Bu alanda ilk yayın 1998 olsada 2005'e kadar herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Aktif olarak incelemeler 2005 yılından itibaren başlamaktadır.

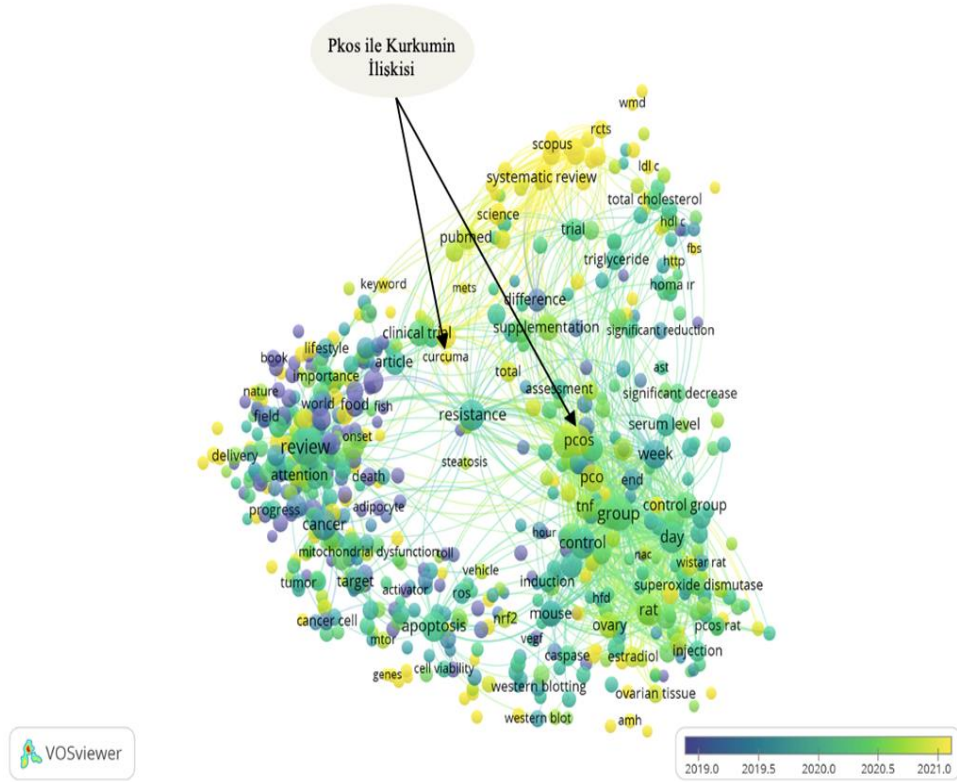
Scopus veritabanı kullanılarak incelenen çalışmada dikkat edilen başlık aşağıdaki gibidir: 'TITLE – ABS – KEY ALL (polycystic AND ovary AND syndrome AND curcumin) şeklindedir. Aratılan "TITLE-ABS-KEY ALL" aslında büyük başlıkları yani kurkumin ve PKOS ilişkisini ortaya çıkartmaktadır. Bu başlıklar Scopus için verilen tarihler aralığında araştırılmak istenen konu için yapılmıştır. Gen, molekül, beslenme gibi başlıklar ise veri setini bulmakta yardımcı olmaktadır. Scopus analizinde kullandığımız çalışmalar konu ile ilgili 06/07/2023'e kadar gerçekleşmiş çalışmalardır.

Yayın sayısının devamlı güncellenmesi sebebiyle literatür taraması 06/07/2023'e kadar olan çalışmalar olarak sınırlandırılmıştır. Analiz için gerekli

06/07/2023'e kadar olan bütün veriler kullanılmıştır. Scopustan verilen tablo ve grafikler kullanılarak uygun haritalandırma ve sınırlandırma yapılmıştır. Daha uygun sunabilmek için veriler Microsoft Excel yardımıyla düzenlenmiştir. Yapılan istatistiksel veriler ise Microsoft Excel 365 programı ile desteklenmiştir. Yaptığımız araştırmada elde edilen sonuçlar ile analiz edilerek bibliyometrik verileri incelenerek yıllar, yayın sayısı, yayın dili, dergi adı, ülke, yazarlar, yayım yılı, yayımlandığı kurum, atıf sayısı başlıkları altında incelenmiştir.

a. Vosviewer Programı Analiz

Çalışmadaki uygun bulunan yayınlar ve incelenen kilit kelimeleri ortak yolakta birleştiren ve anlamlı veri sunan ve bunu şematikleştiren Web Of Science Ve Görselleştirme (VOSviewer) version 1.6.16 programı (Leiden University's Centre for Science and Technology Studies, Leiden, Hollanda) kullanılarak, önemli kilit kelimeler ile analizi kuvvetlendirerek ilişkilendirerek anlaşılmıştır.



Şekil 9. Yapılan Vosviewer Programı Analiz Sonuçları

Vosviewer programı kullanılarak anahtar kelime analizi yapılmıştır. Anahtar kelimelerin kullanım sıklıkları, anahtar kelimeler arasındaki ilişki ve konu ile olan ilişkisi belirlenmiştir. Bu şema şekil 9'da gözlemlenen ilgili kilit kelimelerle oluşan

ağ haritasını göstermektedir. Büyük daireler popüler önemli kilit kelimeleri, yuvarlak içerisinde bulunarak aralarında oluşan çizgiler ile önemli bulunan kilit kelimeler arasındaki bağlantıların varlığını göstermektedir. Önemli kilit kelime kümelemesi açısından, farklı tonlardaki bir kümeden oluşarak farklılıkları temsil eder. Yapılan Vosviewer programındaki çalışma sonucunda ilgili PKOS ve kurkumin ilişkisini “Curcuma” şeklinde oklar ile gösterilmektedir. Ortak olarak incelenen birçok konunun yanında yakın ve dairelerde bulunması aralarındaki ilişkiyi kuvvetli olması ve yapılan çalışmalar sonucunda anlamlı şekilde araştırıldığı gözlenmektedir.

b. En Sık Yayınlanan İlk 16 Dergi

Yapılan en sık yayın çıkan dergi sıralamasında araştırmacıların, konu ile ilgili çalışmalarını yayınlamak için çoğunlukla *Nutrients*'i tercih ettikleri analiz sonucunda bulunmuştur. *Nutrients* bilimsel bir dergidir ve beslenme araştırmalarını önemseyen bir hedef kitlesine sahiptir.

İkinci sırada genetiği temel alan *International Journal of Molecular Sciences* yer almaktadır. Yapılan araştırmalar kurkumin ve PKOS ilişkisini açıklayan ve en çok yayına sahip dergiler arasında yer almaktadır (Çizelge 2). Bütün incelenen çalışmaların sonucunda araştırmacılar bölgesel ve ulusal yayın araştırma yapımları nedeniyle bu dergiyi tercih ettikleri ve derginin birçok ulusal ve uluslararası veri tabanında kullanıldığı düşünülmektedir.

Çalışılan veri setinde, planlanan yöntemle Scopus veritabanından 2005- 2023 yıllarında Türkiyede çalışılmış 46 sayıda bilimsel yayın tespit edilmiştir.

Çizelge 2. Scopus Veritabanına Göre En Sık Yayınlanan İlk 16 Dergi (2005-2023)

Kaynak	Sayfa Sayısı	CiteScore 2022	SJR 2022	SNIP 2022
Nutrients	47	9,9	1,291	1,55
International Journal Of Molecular Sciences	37	7,8	1,154	1,263
Phytotherapy Research	24	11,8	1,073	1,472
Antioxidants	23	8,8	1,084	1,541
Evidence Based Complementary And Alternative Medicine	21	3,5	0,469	0,802
Molecules	21	6,7	0,704	1,167
Life Sciences	18	10,8	1,207	1,121
Frontiers In Pharmacology	17	6,3	1,064	1,199
Biomedicine And Pharmacotherapy	16	12,6	1,366	1,576
Journal Of Ethnopharmacology	14	8,6	0,833	1,432
Oxidative Medicine And Cellular Longevity	14	10,1	1,324	1,456
Frontiers In Nutrition	13	3,5	0,875	1,143
Critical Reviews In Food Science And Nutrition	12	23,6	1,862	2,751
Reproductive Sciences	12	4,7	0,663	0,776
Biomolecules	10	8,3	1,074	1,264
Frontiers In Endocrinology	10	5,6	1,278	1,426

Kurkumin'nin PKOS'a etki ettiğini gösteren şekilde 2022 yılında yayın sayısının fazla olduğu görülmektedir. Bu veri ile elde ettiğimiz sonuç ise Amerika ve İran'nın yaptığı çalışmalar neticesinde gelecek yıllarda kurkumin'nin PKOS'a etkisinin araştırılması konusunda artış olabileceğini vaad etmektedir (Şekil 10). Bu çalışmaların 45'i İngilizce 1 adedi ise İspanyolca yayınlanmıştır. Bu veri ise yoğunlukla Amerika ve İran ülkelerindeki popülasyonları göstererek, kullanılan veri setinin amacını ortaya koymaktadır.

c. En Çok Atıf Alan İlk 9 Yayın

Çizelge 3. Scopus Veritabanına Göre En Çok Atıf Alan İlk 9 Yayın

Yazar	Araştırma Sayısı	Toplam Alıntı Sayısı (S)	h -index* (S)	Ülke
Simental et al	29	89,385	126	İran
Asemi et al	13	15,725	60	İran
Bengmark et al	9	15,637	61	Birleşik Krallık
Jamialahmadi et al	9	2,869	30	İran
Singh et al	9	3,948	33	Hindistan
Dua et al	8	8,842	44	Avusturalya
Gulati et al	8	3,244	32	Hindistan
Aggarwal et al	7	118,024	176	ABD
Awasthi et al	7	764,000	15	Hindistan

Dünya genelinde, PKOS ve kurkumin ilişkisiyle PKOS tedavisine katkısı olan çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Simental ve arkadaşlarının 2021’de incelediği verilerde gözlemlenen, İran’da araştırıldığı ve bunların doğrultusunda en çok yayının analiz edildiği görülmüştür. PKOS veri setinin araştırılması, toplanması ve hastalık teşhisinin konmasına oranı en çok yoğunluk olarak İran’da gözlemlenmiştir (Çizelge 3). Tespit edilen yayınlar arasında en çok atıf yapan Simental ve arkadaşlarıdır. Simental ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 29 çalışmadan alıntı yapılmıştır ve çalışmaya 89,385 adet atıf yapılmıştır. İncelenen bütün yayınlardan anlaşılan en çok ilgi gören ve alıntı yapılmış ülke İran’dır.

d. 2005'den 2023'e PKOS Ve Kurkumin İlişkisi Üzerine Yayınlar

Bilimsel literatüre en çok katkı sunan kurum İran’da bulunan ve 46 yayın ile Mashhad University of Medical Sciences olmaktadır.

Çizelge 4. Scopus Veritabanına Göre 2005'den 2023'e PKOS Ve Kurkumin İlişkisi Üzerine Üniversitelerde Yapılan Yayınlar

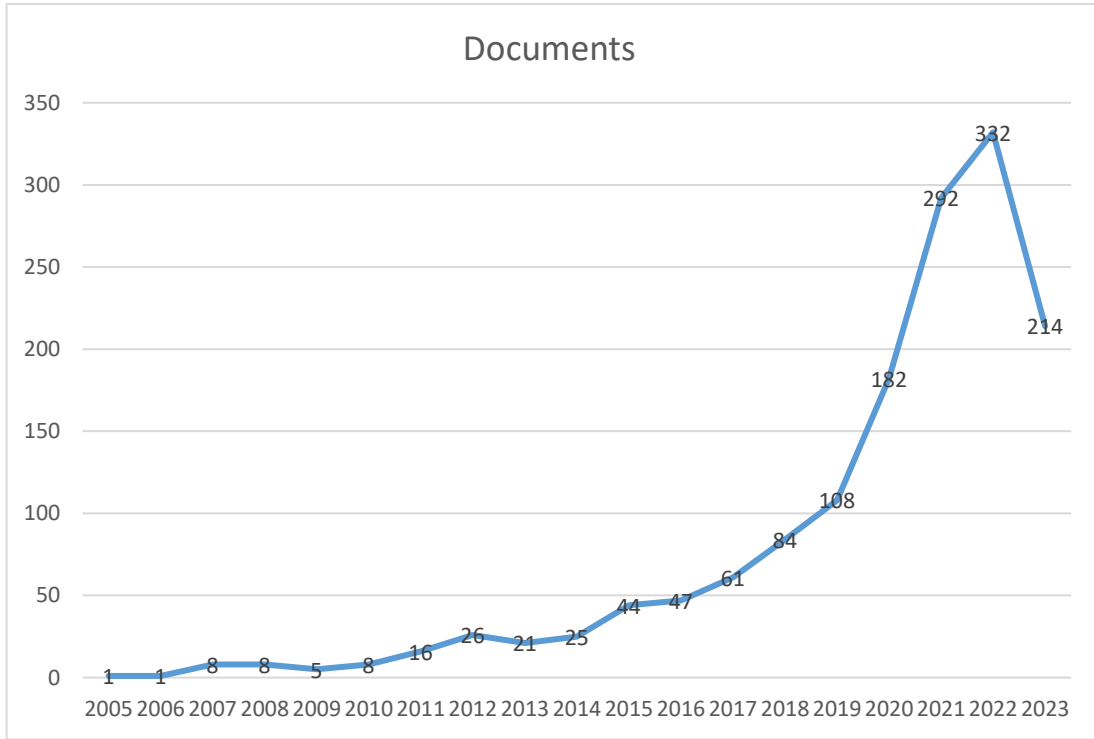
Kurum	Ülke	Kurum ID	Araştırma Sayısı
Mashhad University Of Medical Sciences	İran	60001500	46
Ministry of Education China	Çin	60001604	38
Tehran University of Medical Sciences	İran	60027708	34
Tabriz University of Medical Sciences	İran	60031210	31
Shahid Beheshti University of Medical Sciences	İran	60018934	30
Isfahan University of Medical Sciences	İran	60020609	28
School of Pharmacy	İran	60196649	23
Iran University of Medical Sciences	İran	60024852	22
Islamic Azad University	İran	60031777	22
Kashan University of Medical Sciences and Health Services	İran	60020180	21
Beijing University of Chinese Medicine	Çin	60016424	17
Shiraz University of Medical Sciences	İran	60021948	16
SBUMS School of Medicine	İran	60112701	16
Mashhad University of Medical Sciences, School of Medicine	İran	60001553	15
Kermanshah University of Medical Sciences	İran	60009057	15
Sichuan University	Çin	60016521	15
Food Security Research Center, Isfahan UMS	İran	60192490	15
Universidade do Porto	Portekiz	60007249	14
Cairo University	Mısır	60010294	14
Università degli Studi di Napoli Federico II	İtalya	60017293	13
National and Kapodistrian University of Athens	Yunanistan	60028900	13
Lovely Professional University	Hindistan	60094571	13

Sabzevar University of Medical Sciences	İran	601053	13
		90	

En yüksek prevelans oranına sahip diğer ülke Çin'dir ve 38 yayın ile Ministry of Education China'dır (Çizelge 4). Sonrasında Tahran bölgesinde bulunan ve 34 yayın çıkartmış olan Tabriz University of Medical Sciences sıralamayı takip ederek 31 yayın ile Shahid Beheshti University of Medical Sciences literatüre önemli katkı sağlayan 4 kurumdur.

e. 2005-2023 Yıllarında Yapılan Yayın Sayıları

Bibliyometrik analiz stratejimize göre, ülke kısıtlaması olmadan aynı gün yapılan aramalarda 2005 ile 2023 yılları arasında dünya çapında yayınlanmış toplam 1501 bilimsel yayın ortaya çıkmıştır. Yayınların çoğu, 332 yayınlı 2022'de yayınlandığı görülmüştür (Şekil 10). Bu dönemde 84'ten fazla ülke konuyla ilgili makale yayınlamakla birlikte, Çin 76 yayınlı listenin başında yer almaktadır, ardından İran ve ABD gelmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. Scopus Veritabanına Göre 2005-2023 Yıllarında Yapılan Yayın Sayıları

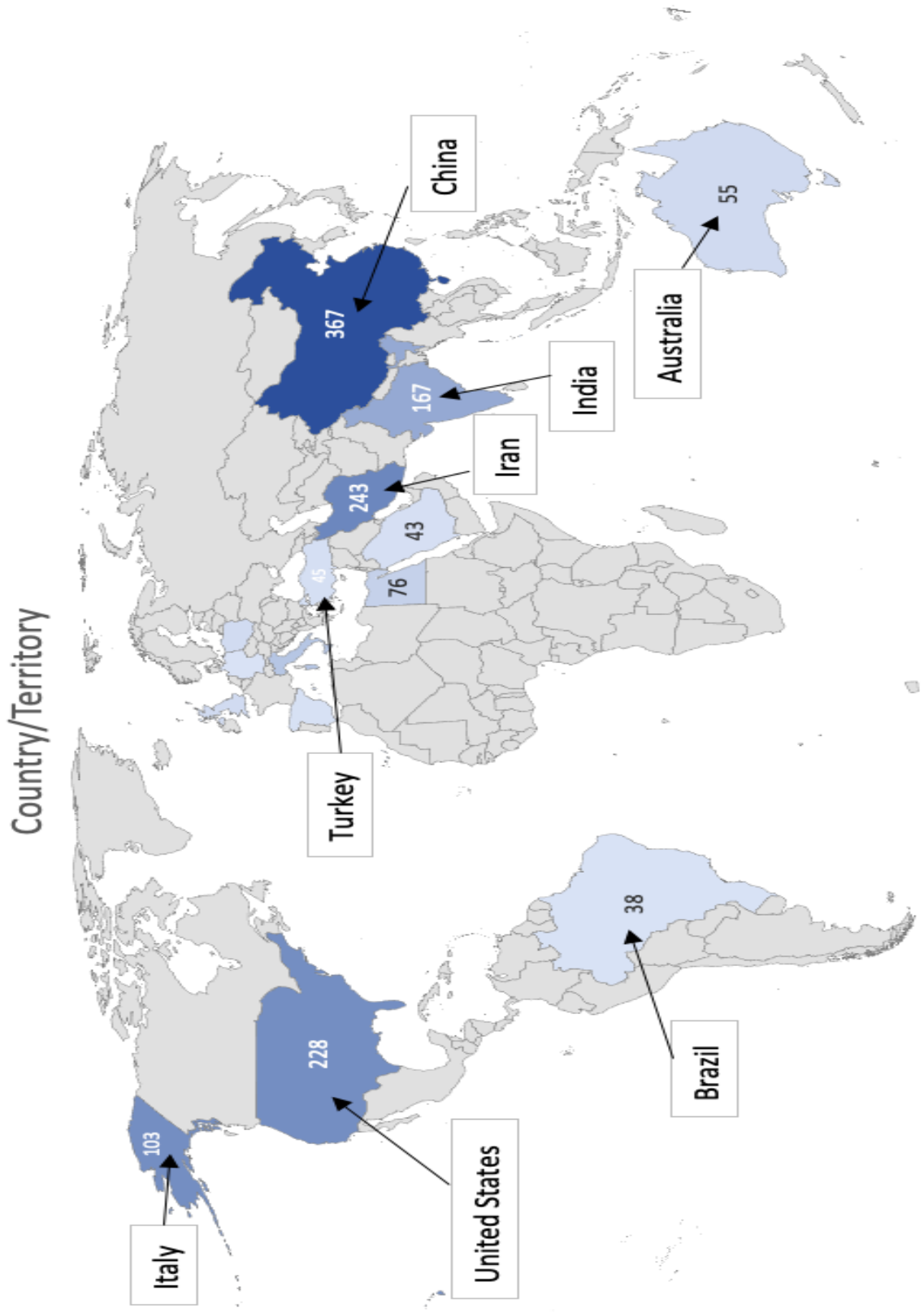
İlk 10 ülke ve Türkiye'deki bilimsel yayın sayısını göstermektedir. 2019 yılından bu yana en yüksek yayın sayısına 2022 yılında ulaşılmıştır. 2023 yılı tamamlanmış olmamasıyla 2023 yılı hakkında tahminde bulunmak güçtür.

Sonuç olarak ülkemizde yapılan çalışma sayısı sıralamasında ilk 11'de yer almaktadır. Tüm bu gözlemlere dayanarak dünyada yapılan araştırmalara göre PKOS ve kurkuminin araştırmaya değer bir konu olduğu söylenebilir. Bu konudaki yayın motivasyonu dünya literatüründen etkilenmektedir.

f. . Ülkelere göre İncelenen Bilimsel Yayınlar

Ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında PKOS ve kurkumin prevalansında farklılıklar vardır; Çin'de 367, ABD'de 228 ve İran'da 243 bilimsel yayın bulunmaktadır (Şekil 11). PKOS'lu hastaların başvurularının %50-60 oranında yaygınlaştığı belirlenmiştir. Ülke prevalansının literatüre kattığı önemli bulgular ise PKOS'un popülasyona oranıdır. Bu verileri en değerli amacı ise çalışılan Üniversitenin konumunun İran ve Amerika olması, çalışan bilim insanlarının konumunun yine İran ve Amerika olması PKOS ile ilgili popülasyondaki yerini ortaya koymaktadır. Toplum olarak kurkumine önem veren popülasyonun PKOS'a etkisinin incelenmesi ve yapılan çalışmaları literatüre katkı sağlayarak bilim dünyasına katmalarıyla birlikte teşhis ve tedavide genetik etkisini göstermektedir.

Literatür taramasında ülkemizde PKOS hastalarının genç yaşta saptanması ve genetik yatkınlığı olması nedeniyle tedavi yöntemi önemlidir ve kurkumin ile gen baskılama tedavisi tercih edilebilecek bir yöntem olacağı düşünülmektedir. Bilimsel çalışmaların sayısında yıllar içinde hızlı bir artış olmasına rağmen obezite diyabet gibi konularla kıyaslandığında 2023 yılına kadar PKOS ile ilgili çok az sayıda çalışmanın yapıldığı tespit edilmiştir.

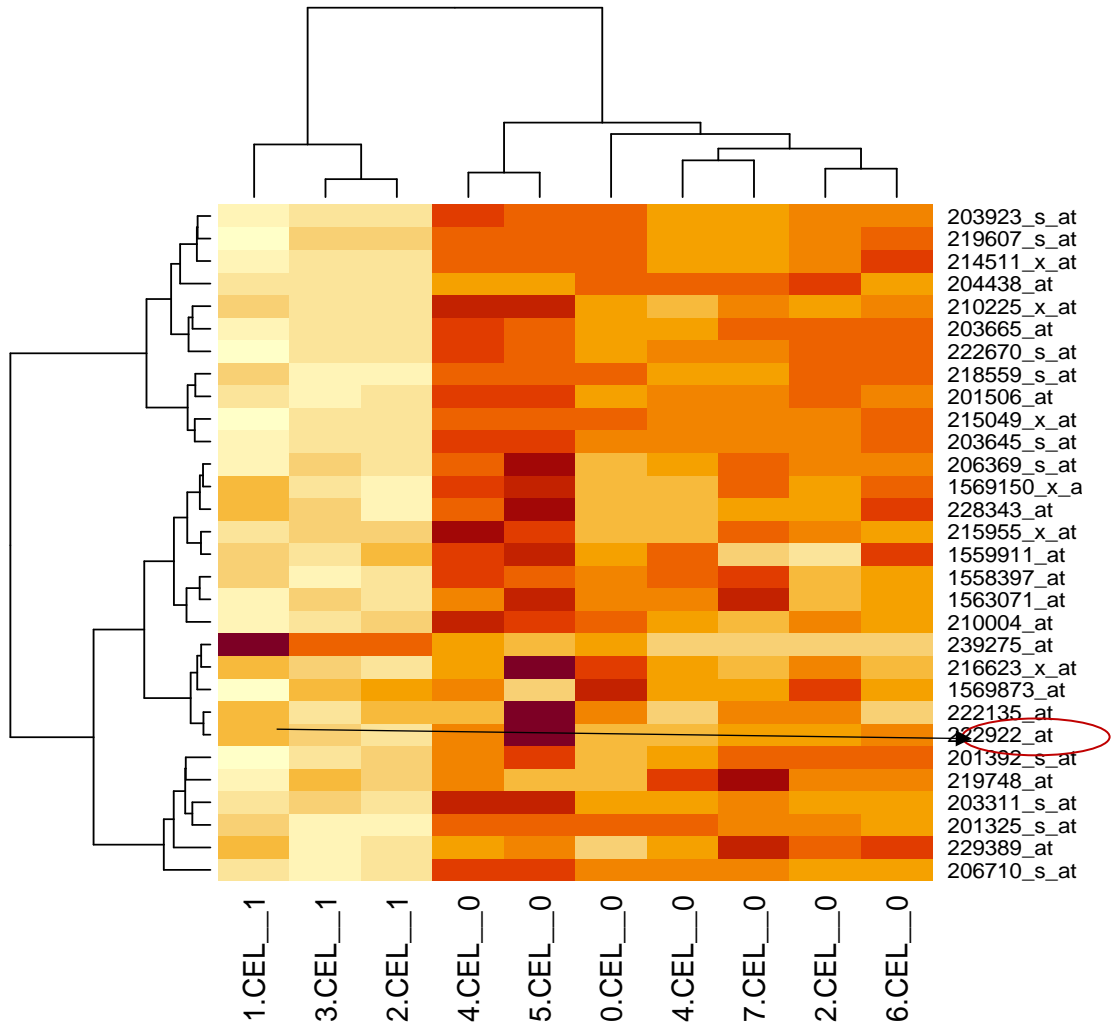


Şekil 11. Scopus Veritabanına Göre Ülkelere göre İncelenen Bilimsel Yayınlar

2. Biyoinformatik Analiz

a. 50 Gen Isı Haritası

Hazır alınan veri seti 10 hastadan oluşmaktadır. 7 PKOS hastası ve 3 kontrol hastası bulunmaktadır. Isı haritası analizi 50 geni incelenmiştir (Şekil.12). 50 gen ısı haritasında uygun bulurak yapılmıştır, hasta ve PKOS' u sarı ve kırmızı olarak direk ayırmasından kaynaklı 50 gen üzerinden analiz edilmiştir. Koyu kırmızı olanlar negatif baskın gen ifadesi anlamını taşıırken, sarı olanlar pozitif baskın gen anlamını taşımaktadır. Yarı açık kırmızı ve sarı olanlar ise sınırlandırmadaki log-fold change (logFc) değerlerinde ortada kalmaktadır.



Şekil 12. R analiz Sonucuna Göre 50 Gen Isı Haritası

GSM850527_RSN-11.CEL.gz__1, GSM850528_RSN-12.CEL.gz__1, GSM850529_RSN-13.CEL.gz__1 örnekleri sağlıklıdır ve düşük ekspresyona sahiptir. Sarı renkli olanı tanımlamaktadır ve gösterilen alanda sağlıklı hastalarda aynı genlerin pozitif anlam taşıdığı ifade etmektedir. GSM850530_RSN-

10.CEL.gz__0, GSM850531_RSN-14.CEL.gz__0, GSM850532_RSN-16.CEL.gz__0, GSM850533_RSN-17.CEL.gz__0, GSM850534_RSN-2.CEL.gz__0, GSM850535_RSz-4.CEL.gz__0, GSM850536_RSz-5.CEL.gz__0 örnekler PKOS hastalarıdır ve yüksek ekspresyona sahiptir. Yüksek ekspresyon seviyesi ise PKOS hastalarında negatif gen ifadesini taşırken logFc değeri eksidir. Koyu kırmızı alanlar ise PKOS hastalarında etkin şekilde varolmasıyla sağlıklı hastalarla kıyas edilmektedir.

b. En Yüksek Ve En Düşük Logfc Değerleri

GSM850531_RSN-14.CEL.gz__0 ve GSM850532_RSN-16.CEL.gz__0 verilerinde 20 genin aşırı eksprese edildiği gözlemlenmiştir.

Çizelge 5. R Yazılımına Göre En Yüksek Ve En Düşük Logfc Değerleri

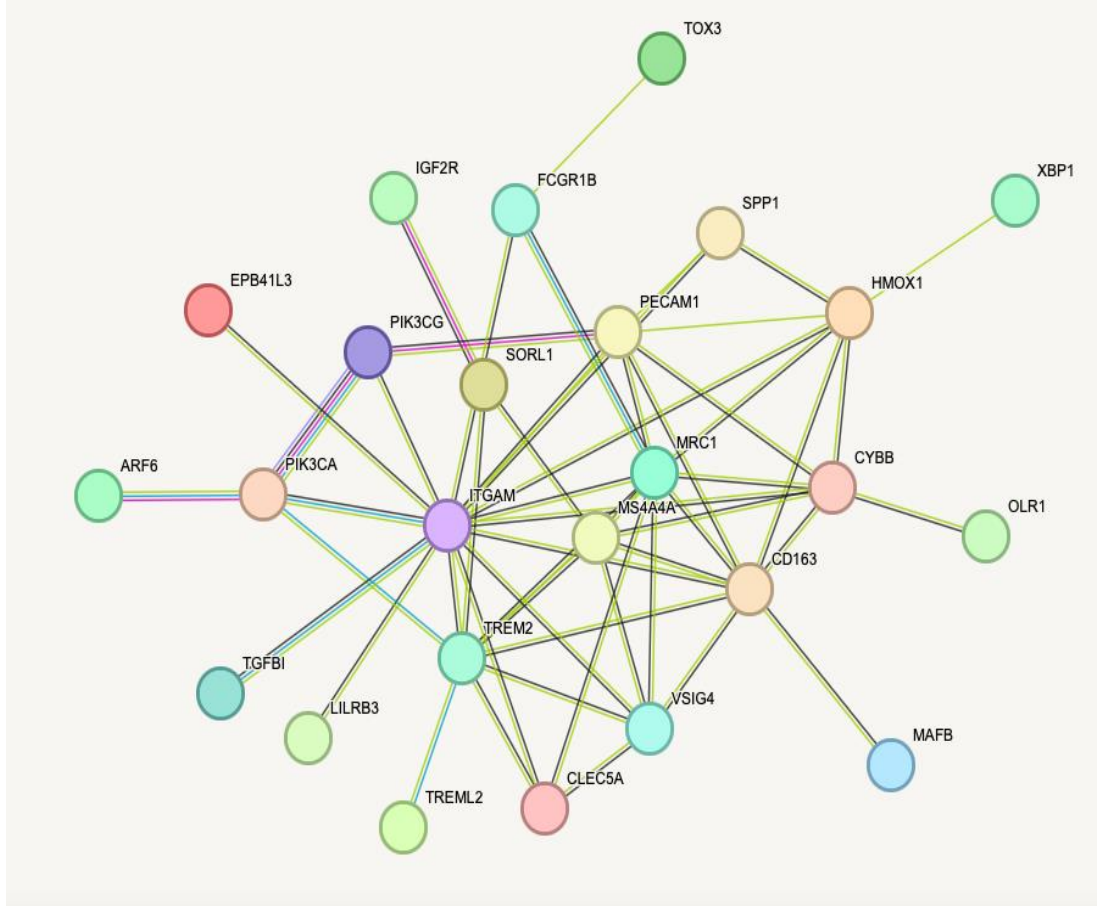
ID	Log Fc	Gen	ID	Log Fc	Gen
209728_at	-5.6107619	HLA-DRB4	244774_at	4.0596289	PHACTR2
201123_s_at	-5.4833949	EIF5A	238852_at	2.9972253	PRRX1
205819_at	-4.8347841	MARCO	226911_at	2.9847748	EGFLAM
206682_at	-4.8215925	CLEC10A	207147_at	2.8880333	DLX2
244267_at	-4.8176996	SATB1	1552518_s_at	2.8710874	MTBP
219725_at	-4.7151561	TREM2	1555365_x_at	2.8387443	C11orf58
219519_s_at	-4.6618264	SIGLEC1	206069_s_at	2.8360882	ACADL
229389_at	-4.6240012	ATG16L2	239275_at	2.8326222	FRMPD2
216598_s_at	-4.5328791	CCL2	206456_at	2.8314631	GABRA5
201785_at	-4.3719447	RNASE1	217190_x_at	2.7988962	ESR1
216623_x_at	-4.3668311	TOX3	206336_at	2.7962027	CXCL6
201422_at	-4.3164264	PIK3R2	237302_at	2.7826995	CNKSR3
209823_x_at	-4.3144781	HLA-DQB1	230573_at	2.7788557	SGK2
201044_x_at	-4.2968959	DUSP1	206018_at	2.7772269	FOXG1
226804_at	-4.2925415	FAM20A	1561501_s_at	2.7737148	CTU2
235359_at	-4.2914058	NRROS	1560464_at	2.742528	TSPAN10
204787_at	-4.2865687	VSIG4	244121_at	2.7410407	UBR3
1569150_x_at	-4.2801567	PDLIM7	207397_s_at	2.7207812	HOXD13
215193_x_at	-4.2787162	HLA-DQB1	235228_at	2.7171237	CCDC85A
206120_at	-4.198638	CD33	206432_at	2.7094801	HAS2
206369_s_at	-4.119851	PIK3CG	229589_x_at	2.7068134	BIVM
207104_x_at	-4.058625	LILRB1	1562573_at	2.6911788	CYP17A1
212671_s_at	-4.0387716	HLA-DQA1	1560494_a_at	2.6849223	CPXCR1
1555349_a_at	-4.0345597	ITGB2	206762_at	2.6778328	KCNA5

İşaretle gösterilen '244774_at' ID'sinin Phosphatase And Actin Regulator 2 (PHACTR2) gen ifadesinin aşırı eksprese olduğu için PKOS ile kontrol arasında anlamlı fark oluşturmuştur. '244774_at' ID'li PHACTR2 gen ifadesinin (Çizelge 5) de bahsedilen ekspresyon değeri sağlıklılarda aşırı eksprese olarak, PKOS hastalarında düşük eksprese olduğu ortaya çıkmıştır. Tabloda işaretlenen diğer 4 gen ise yüksek eksprese çıkmıştır fakat kurkumin ve PKOS'la doğrudan ilişkisi ortaya konulamamıştır.

c. String Analiz

String analizi, farklı genlerin birbirleriyle olan ilişkilerini analiz etme yöntemi olarak kullanılır. Bizim çalışmamızda genler, Gen-protein ilişkisi "STRING CONSORTIUM" veri tabanı ile incelenmiştir. Genlerin birbirleriyle arasındaki ilişkili ortaya koymaya yardımcı olan veritabanı aynı zamanda genler hakkında bilgi vermektedir (Şekil.13). Genlerin doğrudan veya dolaylı etkileri incelenir. Uzaklaştırılan genlerin ağırlıklı protein etkileşimlerinin grafiksel temsili, biyolojik süreçlerde analizlerini kolaylaştırarak işlevsel bağlantıya ilişkin üst düzey bir görünüm sağlar.

Yaptığımız çalışmada bu adımlar izlenerek, NCBI'den insan çalışmalarında kullanılan PKOS ve kurkumin ile ilgili genler analiz edilmiştir. İlgili yollar belirlenmiş ve detaylı değerlendirme yapılmıştır. Yapılan biyoinformatik analizle elde edilen genlerin tamamını String veritabanına eklendiğinde ise bu ilişki ortaya konulmuştur. Fakat anlamlı fark oluşturan '244774_at' ID'li PHACTR2 gen ifadesinin String analizinde diğer PKOS genleri ile ilişkili çıkmamıştır.



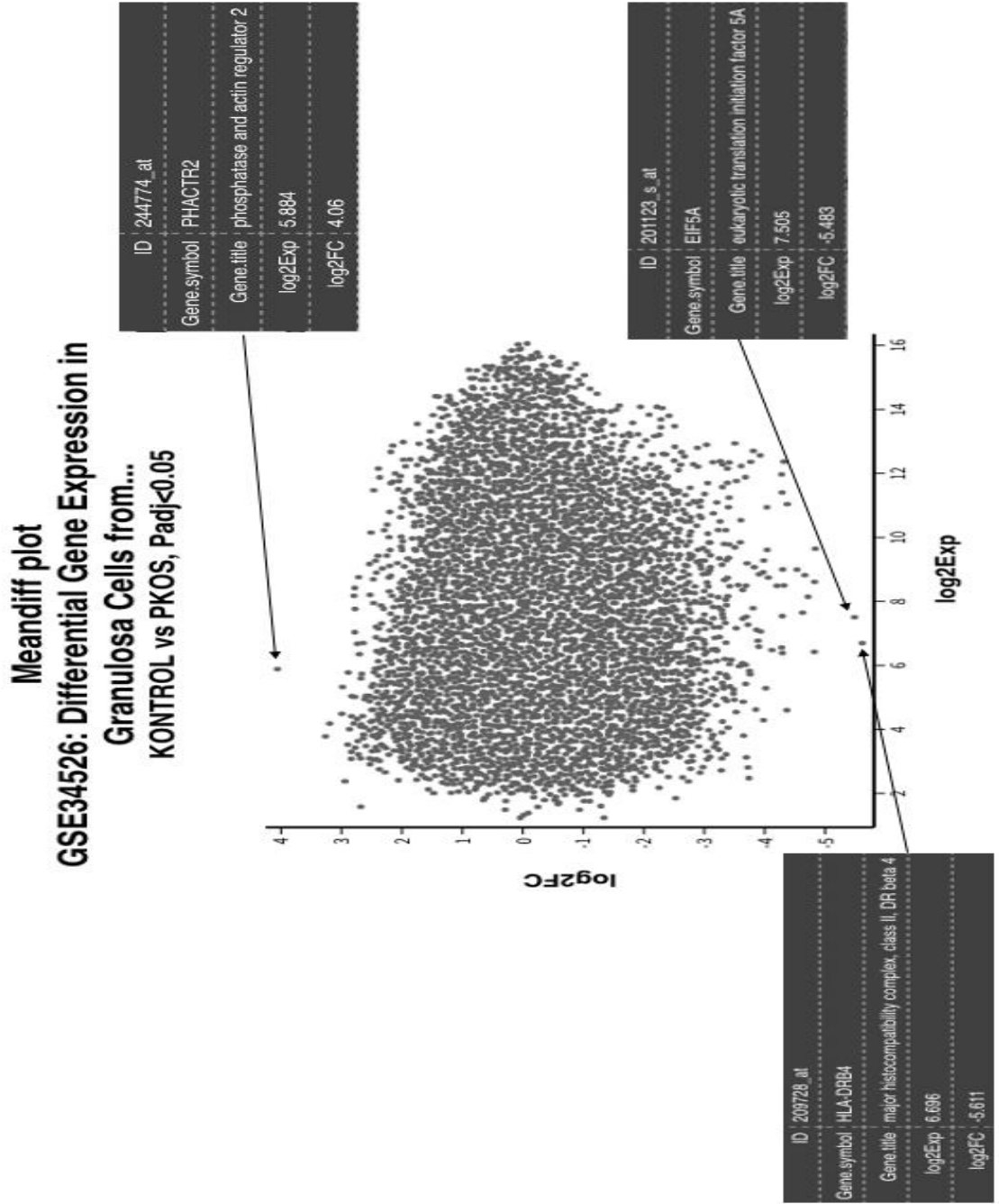
Şekil 13. String Analizi Sonucu

d. Grafik Analizi

PlotMD, ortalama grafik olarak tanımlanan istatistiksel bir analizdir. İki farklı veri nesnesi için hesaplanan M ve A değerleri kullanılarak bir grafik oluşturulur. Renk ayrımı sonucu Log Fold Change (LogFc) değeri ortalama yoğunluğu vermektedir. lcpm değerleri, plotMD grafiklerini ve küme temsil değerlerini temsil etmek için kullanılmıştır. Bu, önemli farklılıklar gösteren, verilerin iyi bir şekilde ayrılmasına neden olabilecek evrişimdeki bir değişikliği gösterir.

Yaptığımız çalışmada normalleştirilmiş verilerden SAM testi analizi ve t testi analizi yapılmıştır. Veri kümelerindeki genlerin testlerle yukarı ve aşağı doğru düzenlendiği gösterilmektedir. Analizde ısı haritasında gösterildiği gibi (Şekil.12) etkin rol oynayan genler gösterilmektedir. İstatiksel grafik sonucunda logFc değerlerine göre gruplaşmadan ayrılan genler 3 tanedir (Şekil.14). '201123_s_at' ID'li logFc değeri -5.483 gen sembolu ise Eukaryotic İnitiation Factor 5A (EIF5A) dır. Bu gen ise aşağı regüle olarak veri setinde olması gerekenden fazla baskın

olduğu anlamına gelmektedir. '244774_at' ID'li logFc değeri 4.06 gen sembolu ise PHACTR2dir. Bu gen ise yukarı regüle olarak veri setinde olması gerekenden fazla baskın olduğu anlamına gelmektedir. '209728_at' ID'li logFc değeri -5.611 gen sembolu ise Majör histo-uyumluluk kompleksi, sınıf II, DR beta 4 (HLA-DRB4) dır. Bu genin ise aşağı regüle olarak veri setinde olması gerekenden daha fazla baskın olduğu anlamı çıkarılır.



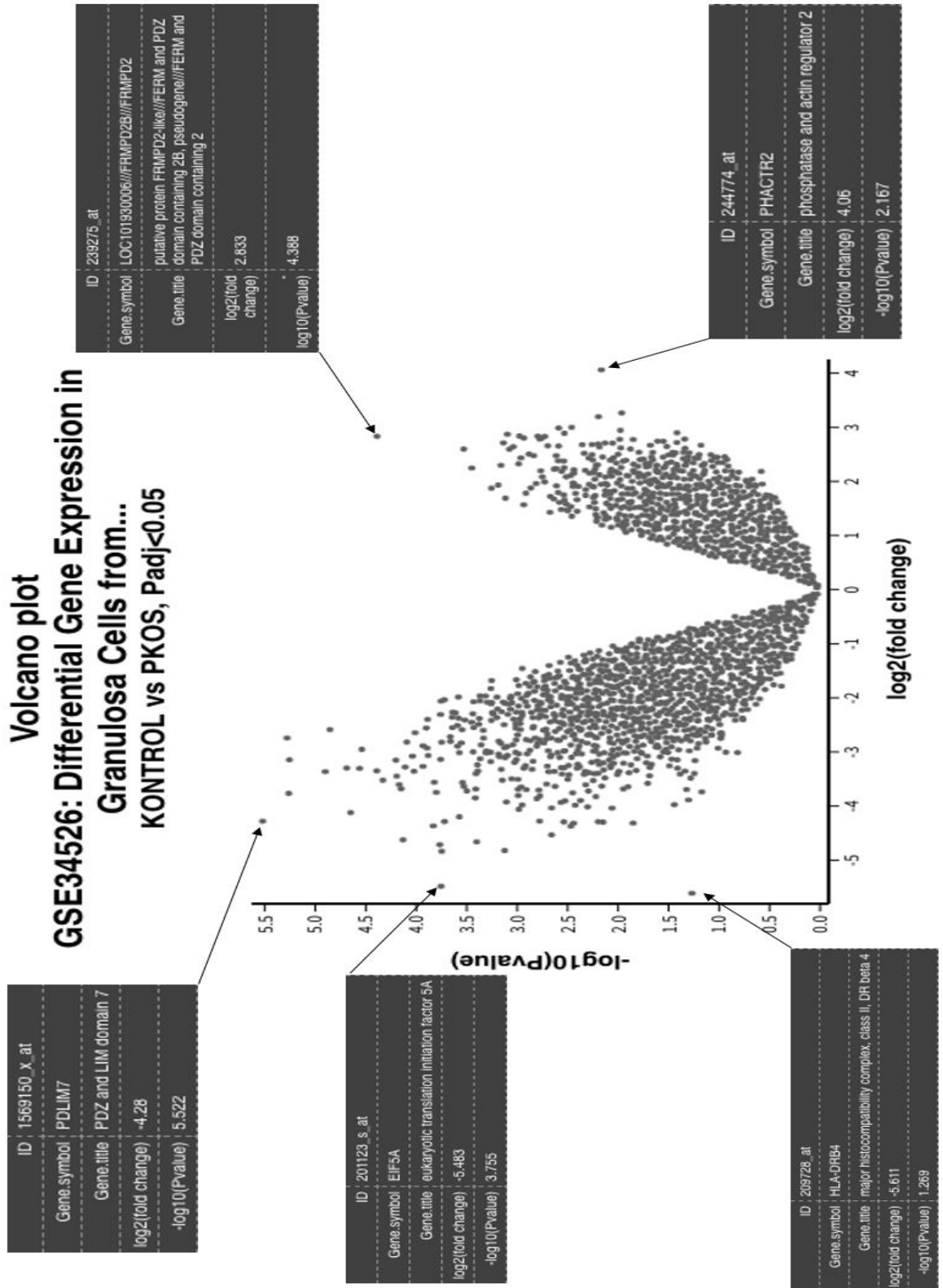
Şekil 14. R Yazılımı İle Elde Edilen Grafik Analizi

Güçlü bir grafik yöntemi sağlayan çok nicelikli grafikler, iki veya daha fazla popülasyonun dağılımını karşılaştırmak için kullanılır. Verilerin t dağılımını göstermek için Quantil-Quantil Plot grafiği kullanılır. Yaptığımız çalışma da verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde bu çizelge kullanılmıştır. Ancak bu grafik R yazılımından resim olarak çıktı alındığından yaptığımız çalışmada şekil 14 olarak sunulmuştur.

e. Volcano Plot Analizi

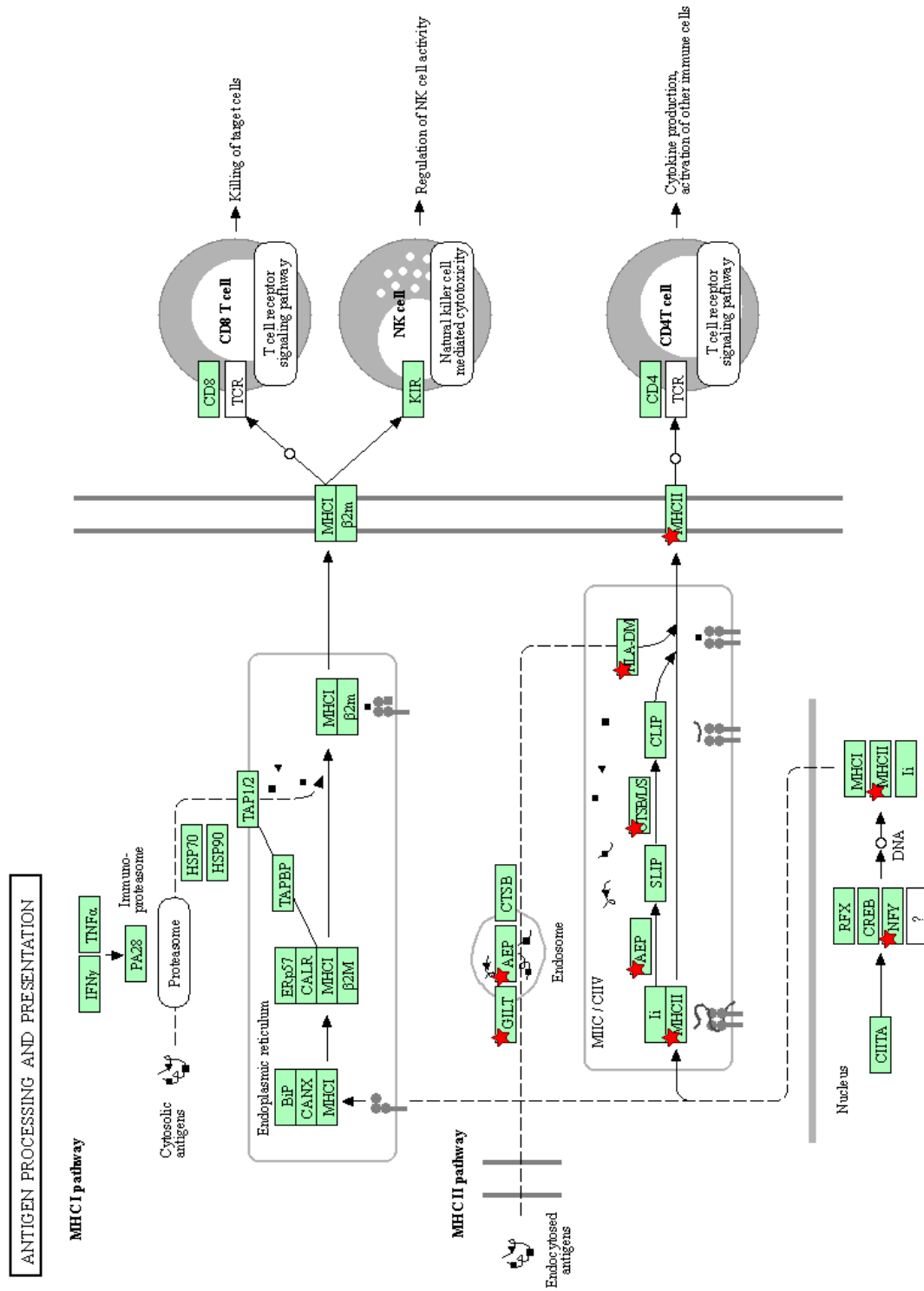
Yaptığımız çalışmada VolcanoPlot analizi kullanılmıştır (Şekil.15). Volcano Plot analizinin kullanım amacı ekspresyon değerlerinin anlamlı farklılığını istatistiksel olarak ortaya koymaktır. LogFc değerine göre değişimin istatistiksel anlamlılığı olarak bir grafik dağılımı oluşturulmaktadır. VolcanoPlot, değerli logFc ve gen katlama farklılıklarını net bir şekilde ayırt edilmesini sağlamaktadır. Yüksek LogFc değerlerine sahip yukarı regüle edilmiş genler sağda, düşük yukarı regüle edilmiş genler solda ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara sahip genler üstte gösterilir. İstatistiksel analizde gösterildiği gibi (Şekil.13) etkin rol oynayan genler gösterilmiştir. İstatistiksel grafik sonucunda logFc değerlerine göre gruplaşmadan ayrılan genler 5 tanedir (Şekil.13). '201123_s_at' ID'li logFc değeri -5.483 gen sembolu ise EIF5A dır. Bu gen ifadesi veri setinde baskın olduğu anlamını taşımaktadır. Aynı zamanda henüz PHACTR2 geninin literatürde PKOS'la direkt ilişkisi ortaya konulmamıştır. '244774_at' ID'li logFc değeri 4.06 gen sembolu ise PHACTR2'dir. Pozitif gen baskınlığı taşıyan PHACTR2 direkt olarak kurkuminle ilişkisini istatistiksel analizler ile birleştirilerek ve literatürde yapılan çalışmalarla desteklenerek ortaya konulmuştur. '209728_at' ID'li logFc değeri -5.611 gen sembolu ise majör histo-uyumluluk kompleksi, Dr Beta 4dür (HLA-DRB4). Aşağı regüle olan majör histo-uyumluluk kompleksi, Dr Beta 4 (HLA-DRB4) geni aşırı baskın gen ifadesi taşımaktadır. Fakat yaptığımız çalışmada bu HLA-DRB4 geni direkt olarak kurkuminle ilişkilendirilememiştir. '239275_at' ID'li logFc değeri 2.833 gen sembolu ise Ferm And PdZ Domain Containing 2dir (FRMPD2). Bu gen ise yukarı regüle olarak veri setinde olması gerekenden fazla baskın olduğu anlamına gelmektedir. '1569150_x_at' ID'li logFc değeri -4.28 gen sembolu ise PdZ And Lım Domain 7dir (PDLIM7). '1569150_x_at' ID'li PDLIM7 gen ifadesi anlamlı fark oluşturmuştur. Fakat PKOS'a etkisi olsada direkt olarak kurkuminle

ilişkilendirilememiştir. Literatürde '1569150_x_at' ID'li PDLIM7 gen ifadesi için yapılan analiz tarihine kadar PKOS ile ilgili yapılmış yayın bulunamamıştır.



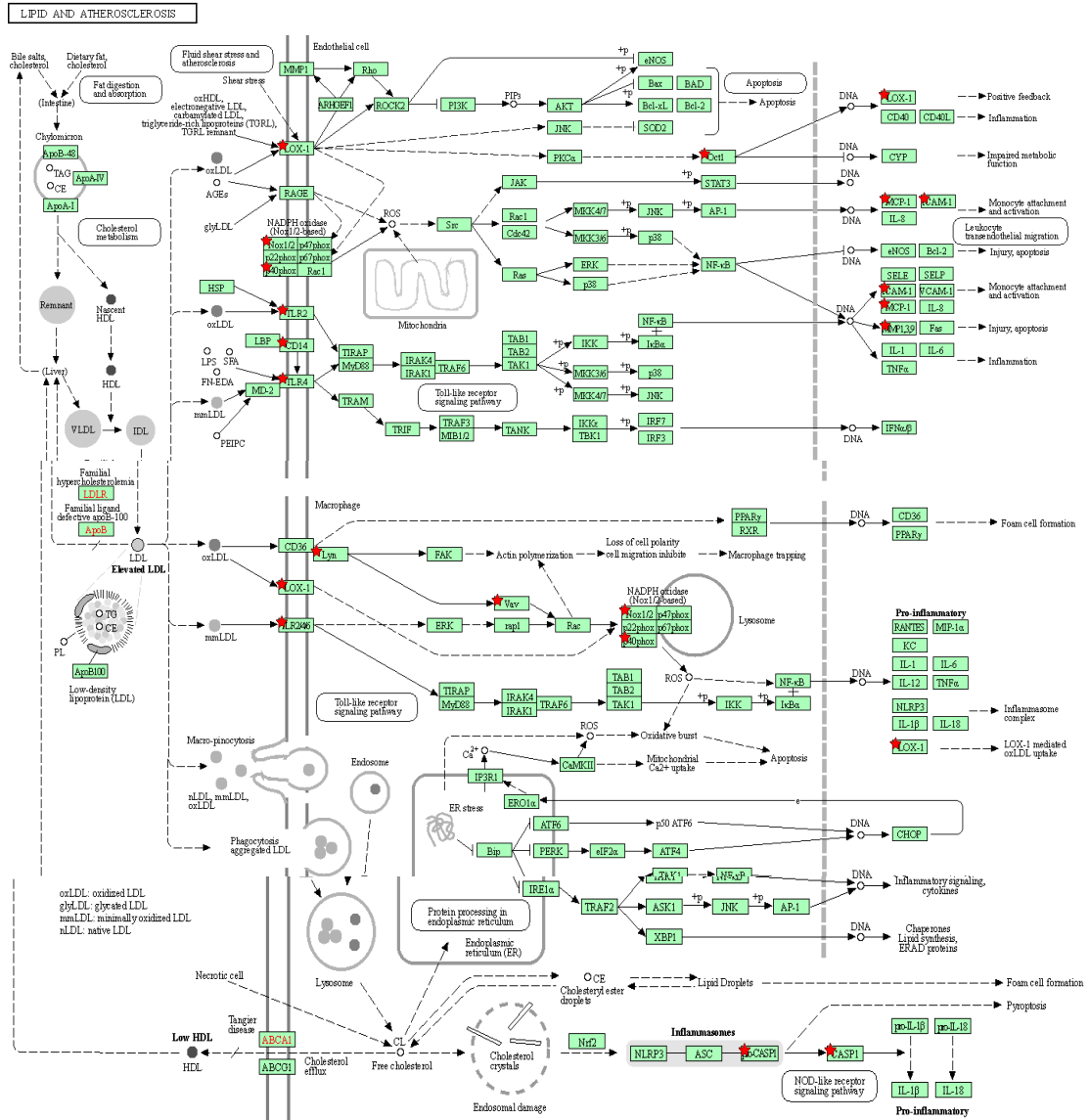
Şekil 15. R Analizi İle Yapılan Volcano Plot Analizi

f. Yolak Analizi



Şekil 16. David Pathway Veri Tabanı İle Oluşturulan Antijen Süreci Yolağı

Kaynak: ([https://david.ncifcrf.gov/kegg.jsp?path=hsa04612\\$Antigen%20processing%20and%20presentation&termId=520065207&source=kegg,2023](https://david.ncifcrf.gov/kegg.jsp?path=hsa04612$Antigen%20processing%20and%20presentation&termId=520065207&source=kegg,2023))



Şekil 17. David Pathway Veritabanı İle Analiz Edilen Lipid Metabolizması Yolağı

Kaynak: ([https://david.ncicrf.gov/kegg.jsp?path=hsa05417\\$Lipid%20and%20atherosclerosis&termId=520065373&source=kegg,2023](https://david.ncicrf.gov/kegg.jsp?path=hsa05417$Lipid%20and%20atherosclerosis&termId=520065373&source=kegg,2023))

Zerdeçal, farklı moleküler hedeflerle etkileşime girerek çoklu sinyal yollarını değiştirebilir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ile indüklenen anjiyogenezi inhibe ederek ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu inhibe ederek anjiyogenezi bozar (Şekil.16). Zerdeçal, NF-κB, AP-1, Akt ve Nrf2 transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenen anahtar yollar dahil olmak üzere çoklu sinyal yollarını etkiler. Bu yollar, sitokinlerin ve diğer enflamatuar mediatörlerin üretimini, hücre proliferasyonunu ve apoptozu kontrol eder (Şekil

17) . Bu sinyal yollarının kurkumin tarafından modülasyonu, tümörün ilerlemesini ve hayatta kalmasını doğrudan etkiler.

V.TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada literatür taraması yapılırken *Nutrients*, *International Journal*, *Critical Reviews In Food Science And Nutrition* ve *Phytotherapy Research* gibi CiteScore puanı yüksek dergilerden yararlanılmıştır. Fakat PKOS adına çokça çalışma görülse de, bibliyometrik analiz kullanılarak yapılan çalışma sayısı hala yeterli olmamaktadır (Çizelge 4). Çalışmamızda yer alan Şekil 9'da görüldüğü üzere çalışma için ya da incelenmek istenen konular üzerinde belirlenen kelimelerin arasındaki uzaklık, üzerinde çalışılacak terimlerin arasında ki ilişkinin ne kadar anlamlı olduğunu gösterir. Aralarında oluşan bağlantı çizginin boyutuyla ilişkilendirilir. Kelimeler arası mesafesinin yakınlığı arada kuvvetli bir bağ olduğunu ifade etmektedir (Şekil 9). VOS analizi bulguları sonucunda ise kurkumin ve PKOS sendromunun ilişkisinin yakın olduğu görülmektedir. Çalışmaya başlanmasına büyük etki sağlayan VOS analizi, kurkumin ve PKOS ilişkisini göstermektedir. Çalışmamızda incelenen yolak analizinde ise PKOS' da aktif olarak rol alan genlerin hangi genler üzerinde etkili olduğu aptozozları ve etki mekanizmaları incelenmiştir. İnsülin dirençli olduğu yolak analizinde kurkumin tedavisi uygunabileceği ön görülmektedir. Bu yolak analizi ile ilgili genler tespit edilerek gen susturma yapılabileceği ön görülmektedir (Şekil 17). PKOS'un tam olarak açıklanamamış olmamasından kaynaklı araştırma konusunun fazla olması hala çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Chaturvedi et al., 2023).

Son birkaç seneye baktığımızda ise hem PKOS üzerine çalışmaların hemde bibliyometrik analiz yöntemiyle yapılmış çalışmaların artışı ilerleyen yıllarda yapılan çalışma sayısının artacağı yönünde umut vermektedir (Şekil 10). PKOS ve kurkumini araştırma konusu alan çalışmalara baktığımızda İran'da yapılan araştırmaların önemli katkı sağladığı görülmektedir. PKOS görülme sıklığı ve kurkumin tüketimi İran'da diğer ülkelere oranla daha yüksek görülmektedir (Unhapitpong et al., 2023). Bu da kurkumin tüketimi ve PKOS görülme sıklığının doğru orantılı olabileceğini de akla getirmektedir. PKOS ve kurkuminin

ilişkinini daha iyi açıklayabilmemiz için İran gibi ülkeler büyük önem taşımaktadır. Bu tip ülkeler fazla veri kaynağı olması, analiz ve yayın yapmaya elverişli koşullar sağlanması sebebiyle literatür için çok önemlidir. PKOS çalışmalarına en çok katkı sağlayan ülkeler İran ve Çin'dir. Fakat çeşitliliğe bakıldığında en çok İran ortaya çıkmaktadır (Çizelge 4). İran birden fazla kurumda yerel çalışmalar yapılarak literatüre katkı sağlanmaktadır. Çin ise daha çok Hindistan'da araştırma yapmaktadır (Çizelge 4). 2023 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında İran'da yayınlanan dergilerin çokluğu ve popülasyon olarak İran'da görülmesi çalışmaların İran'da yoğunlaştığını göstermektedir. PKOS' un Orta Doğu etnik kökenli olabileceği yorumlanmıştır. İncelenen çalışmaların aksine kullanılan kurkumin miktarında artış sağlayarak başarılı olduğu sonucuna varılabilir (Unhapipatpong et al., 2023). Ülkelere göre yayın incelendiğinde İran dergilerinin sayısı fazlada olsa en çok çalışma Çin'de yapılmıştır (Şekil 11). İran popülasyonunun PKOS'a yatkınlığını bilmemizle birlikte ABD'de de ciddi oranda çalışma gerçekleştirilmiştir (Unhapipatpong et al., 2023). Ülkeler arası inceleme yapıldığında ise bu sıralamada Türkiye de yer almaktadır. Türkiyenin de 45 çalışması yer alarak PKOS ve kurkumin bağlantısını ortaya çıkaran çalışmalara adım atıldığı görülmektedir (Şekil 11).

Yaptığımız çalışmada NCBI açık kaynağından farklı veri setleri kullanılarak uygun veri seti analiz edilmiştir. Seçilen veri seti Hindistan popülasyonuna aittir. Hindistan popülasyonunda PKOS hastalarının çok olması literatüre sağladıkları katkıyla birlikte PKOS tedavisinde ve teşhisinde önem arz etmektedir (Şekil.11). Yaptığımız çalışmada NCBI kaynağından GSE6798, GSE48301, GSE34526 ID'li veri setleri kullanılmıştır. Bu verisetlerinin içerik olarak analiz edilebilir olmamasından kaynaklı çalışmaya dahil edilmemiştir. Fakat GSE6798 veri setinin içerisinde toplam 29 veri bulunmaktadır bunlardan 13 kontrol ve 16 PKOS'lu hastadır. R yazılım ile yapılan filtreleme yöntemiyle birlikte kullanılan eBAYES yöntemli analiz sonucunda ise anlamlı logFc değeri çıkmamıştır. GSE48301 veri setinde de 29 örneklem bulunmaktadır. 15 kontrol verisi ve 14 PKOS'lu hasta verisi bulunmaktadır. Fakat standardize edildiğinde ortaya çıkan sonuç ile anlamlı sonuç bulunamamaktadır. Genler PKOS ve kurkumin arasındaki ilişkiyi ve hastalar arasındaki farkı ortaya çıkarmak için R veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmanın analizi için PKOS verileri eBayes yöntemi izlenerek değerlendirilmiştir. PKOS'lu

hasta ve kontrol modellerinde karşılaştırma yöntemi kullanılarak ortak ya da fark oluşturacak genler analiz edilmiştir. Çalışmamız için uygun bulduğumuz veri setinde (GSE34526) PKOS hastası ve kontrol bireylerden oluşan 10 kişi bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada kullanılmak üzere GSE34526 ID'li veri setinden 7 PKOS'lu hasta ve 3 kontrol hasta verisi dahil edilmiştir. İki model için ısı haritaları, hastalıkla ilişkili olduğu bilinen ve 54676 gen ile karşılaştırılmıştır. Isı haritası farklı sayılarda denenmiştir ve uygun olan logFc değeri olarak fark oluşturduğu ısı haritasında görülen sayı aralığı tercih edilmiştir. Isı haritasında 50 gen, 100 gen, 200 gen aralığında denenmiştir ve PKOS hastalarındaki örnekleme ve kontrol örnekleminde anlamlı farkı sadece 50 gen aralığında görülmüştür. Negatif logFc değerine sahip ve oldukça yüksek anlamlı farklılık oluşturan 3 gen HLA-DRB4, EIF5A ve PDLIM7 bulunmaktadır. '209728_at' ID'li HLA-DRB4 gen , '201123_s_at' ID'li EIF5A gen ve '1569150_x_at' ID'li PDLIM7 genler bulunmaktadır. GSE34526 veri setinin R yazılımı kullanarak uygulanan eBAYES yönteminden elde edilen sonuçta 50 genlik ısı haritasının içerisinde görülmekte olup PKOS hastalarında baskın olup, sağlıklı hastalarda baskınlık göstermemektedir. Bu da bu genlerin PKOS teşhisinde anlamlı farklar oluşturabileceğine yardımcı olmaktadır. Ekspresyon seviyeleri belirlenirken LogFC değerleri Ahmed ve arkadaşlarının 2017'de ortaya koyduğu çalışmadan kullanılmıştır. Düşük ifade düzeylerinin belirlenmesinde logFC -5.4833949, $p < 0.05$; Yüksek ifade düzeylerinin belirlenmesinde logFC 4.0596289, $p > 0.05$ değerleri kriter olarak alınmıştır (Ahmed et al., 2017). 3 Farklı veri seti kullanarak yapılan çalışma sonucunda GSE34526 ID'li veri seti netleştirilerek kontrol ve sağlıklı hastalar karşılaştırılmıştır LogFc değerini -1 ve +1 arasında alarak incelendiğinde kurkumin ile ilişkilendirilmiş ancak literatürde PKOS ile ilişkilendirilmemiş '244774_at' ID'li PHACTR2 geni bulunmuştur. Pozitif LoFc değerine sahip ve oldukça yüksek anlamlı farklılık oluşturan 2 gen '244774_at' ID'li PHACTR2 gen ve '239275_at' ID'li FRMPD2 genleridir. GSE34526 veri setinin R yazılımı kullanarak uygulanan eBAYES yönteminden elde edilen sonuçta 50 genlik ısı haritasının içerisinde görülmektedir. Aynı zamanda sağlıklı örnekleme baskın olup, PKOS veri setinde baskınlık göstermemektedir. Bu da söz konusu genlerin PKOS teşhisinde anlamlı farklar oluşturabileceği fikrine destekleyici olmaktadır. LogFc değeri taban alınarak yapılan analizde ısı

haritasından çıkan genlerin logFc değerlerinin görselleştirilmiş istatistiksel analizi bulunarak çalışmanın güvenilirliği ortaya konmaktadır. Bulunan '201123_s_at' ID'li EIF5A geni, '244774_at' ID'li PHACTR2 geni, '209728_at' ID'li HLA-DRB4 genleri çalışmanın PKOS'lu hastalardaki gen yollarının baskınlığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda '244774_at' ID'li PHACTR2 geninin ekspresyon değeri 4.05 iken bizden önceki yapılan deney çalışmalarında kurkumin verilmiş hastalarda bu gen seviyesinde düşüş gözlenmiştir (South et al., 2008).

Çalışmamızda string analizi ile bulunan PIK3CG ve PIK3CA genleri birbirleriyle çok yakındırlar. Bu yakınlığın anlamı ise gen yolak olarak iletişimleri diğer genler ile olduğundan daha kuvvetli olmasıdır. Fakat X-Box Bağlayıcı Protein 1 (XBP1), Heme Oxygenase 1 (HMOX1), Tox High Mobility Group Box Family Member 3 (TOX3) dışında kurkumin ile ilişkili değildir (Şekil 11). XBP1, HMOX1, TOX3 genleri uzaktan kurkuminin inhibe edebileceği genler olabilir fakat etkin mekanizmaları direkt olarak etkileyici değildir (Şekil 17). Genler arasındaki bağlantıyı ve ilişkiyi ortaya çıkartabilmek için kullanılan veritabanı olan String analiz yöntemi PKOS'a sebep olan genlerin arasındaki ilişki kuvvetini ortaya çıkarmaktadır. Grafikselleştirme yöntemi ile logFc değerlerindeki anlamlı farkı ortaya koyarak istatistiksel analiz ile görselleştirilmiştir. Bu grafik analiz ile aşırı eksprese olmuş ve eksprese olmamış genlerin ortaya çıkışı kolaylaştırılmış ve ortaya konmuştur. Çalışma NCBI'dan alınan GSE34526 veri seti üzerinde R analizi ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlemde çıkan sonuç ise bize veri setinde bulunan gen örneklerinin PKOS'la ilişkisini açıklamaya yardımcı olmuştur. Bu analizler ışığında birbirleriyle ilişkide olduğu görülen Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) ve Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Gamma (PIK3CG) arasında aşırı kuvvetli bağ görülmektedir. Fakat bu 2 gende kurkuminle bağlantısı bulunamamıştır. Aynı şekilde PIK3CG ve PECAM1 genleri birbirleriyle anlamlı derecede yakınlık gösterse de logFC değerleride dahil olmak üzere anlamlı bütünlük sağlanamamıştır. Kurkuminle ilişkilendirilememiştir (Şekil 13). Bu genlerin kurkuminle ilişkisi olmayacağı gibi, bu alanda çalışma eksikliğinden kaynaklı olarak kurkumin-gen ilişkisi ortaya çıkmamış olabilir. Bu sebeple yapılacak yeni çalışmaları yakından takip etmek ve yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar da PKOS'un yolak

analizinde etkin mekanizmaları çıkartabilmek için kullanılan yöntemler çeşitli makalelerde yer edinmiştir (Nouri et al.,2022). Fakat farklı veri setleri kullanıldığı için ortak olanların yanında ortak olmayan ilgili birçok gen yolağı bulunmuştur. Bu bilgilerden yola çıkarak PKOS farklı yolların sonucunda farklı teknikler kullanarak tedavi edilebilmeye açık bir hastalıktır denebilir. Hasta çeşitliliğinde farklı yöntemlerle kurkumin miktarı değiştirilerek uygulanabileceği vurgulanmıştır (Abdel-Hamid et al., 2023).

İncelenen çalışmalar doğrultusunda ise kurkuminin PKOS üzerinde insülin direncini azaltıcı etkisinin olduğu da görülmüştür. (Calcaterra et al., 2021). Aynı zamanda glikojen seviyesini artırarak aktif rol oynadığı bulunan GLUT4 geninin kurkumin ile aktif edilerek aşırı eksprese olduğu bulunmuştur (Dumlu, 2021). Çalışmamızda direkt olarak GLUT4 geni PKOS ile ilişkilendirilmemiş olsa da literatürde bulunan çalışmalarla birlikte PKOS'a sebep olan insülin direncinin PKOS'u tetiklemesinden kaynaklı, kurkuminin GLUT4 genini aktifleştirerek insülini düşürmesi PKOS'da önemli rol oynayacağını düşündürmektedir (Tufekci ve Kaplan, 2023). Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında TNF- α , IL-6 gibi dna sinyallerinin hatalı ekspresyonunda iyileştirici etkiye sahip olduğu görülmüştür (Mohammadi et al., 2017). Etkilenen sinyal yollarının çoğu, hücre yapısı, hareketliliği ve işlevi ile ilgilidir. Aktin hücre iskeleti sinyal yolağına daha yakından bakıldığında, birçok genin etkilenmemesine rağmen, bazı genlerin kurkumin ile tedavi edilen ve uyarılmış hücrelerde sadece Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış hücrelere kıyasla önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (Güzel et al., 2021). Yapılan çalışmalar incelendiğinde kurkuminin, PKOS üzerine genel etkisinin olumlu olabileceği söylenebilir. Öte yandan çalışmaların yeterli sayıda olmaması kesin bir yargıya varılmasını engellemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde PKOS-kurkumin ile ilgili veri setlerinin az olduğu görülmektedir. Veri setinin az olması ise çalışmanın etkinliğini maalesef düşürmektedir. Deneysel ilaçlar ile yapılan çalışmada kurkumin sülfat kullanılarak PKOS'un etkilerinin hafifletilmesi hedeflenmiş fakat veri setinin az olması çalışmaya kesinlik kazandıramamıştır (Zanjirband et al., 2023).

Literatürde incelenen South ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada kurkuminin yüzey işaretleyici gen ifadesi üzerindeki etkisini ölçmek için, immünofloresan etiketleme ve akış sitometrisi incelenen araştırmada

kullanılmıştır. Hücreler iki konsantrasyonda kurkumin (20 uM ve 30 uM) ve üç immünostimulan (Lipopolisakkarit (LPS), Poly I: C ve TNF-a) için uygun bulunmuştur. Veriler, tüm donörlerden (n=8) pozitif hücrelerin yüzdesi veya ortalama floresan yoğunluğu (MFI) olarak sunulmaktadır. Birden fazla oranda konsantrasyon denenmiştir. Bu denemelerden 20 uM ve 30 uM gibi hatta daha da yüksek dozlar denendiği çalışmalar olmuştur. Fakat tek başına 20 uM kurkumin konsantrasyonunun etkili olmadığı araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. Bununla birlikte, 30 uM'lik bir kurkumin konsantrasyonu önemli sonuçlar göstermiştir. Üzerine daha fazla araştırılabileceğini göstermektedir. South ve arkadaşlarının yaptığı çalışma kapsamında ortaya konan '244774_at' ID'li PHACTR2 geni daha önce PKOS ile ilişkilendirilmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları ise PKOS tedavisi ile kurkuminin PHACTR2 genine etkisinin, PKOS tedavisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. PHACTR2 geni ile ilgili araştırmada bu genin kurkumin kullanımı ile deaktif olması üzerine çalışma yapılmıştır. PKOS'lu hastalarda etkili olmakla birlikte uygun beslenme yöntemiyle kurkumin tedavide önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada görüldüğü üzere '244774_at' ID'li PHACTR2 geninin biyoinformatik analizler sonucu PKOS ile ilişkisi ortaya konmuştur. South ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı *The Role Of Curcumin In Human Dendritic Cell Maturation And The Role Of Curcumin In Human Dendritic Cell Maturation And Function Function* adlı çalışmada günlük diyetek ek indirgenmiş halde 20 uM kurkumin + LPS alımının '244774_at' ID'li PHACTR2 geninin aktivasyonunun azalmasında önemli etki gösterdiği tespit edilmiştir (South et al., 2008). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise yüzey işaretleyici ekspresyonunun Dendritik Hücreler'ler (iDC) üzerindeki etkilerini incelemek için, hücreler 24 saat süreyle kurkumin ile muamele edilmiştir. Bu kültürlerde hiçbir uyarın eklenmediği gözlenmiştir. Hiçbir donörde yüzey işaretleyici ifadesinde önemli bir değişiklik olmamıştır. 30 uM kurkumin ile tedavi edilen uyarılmamış hücreler, azalmış farklılaşma Kümesi 86 (CD86) ekspresyonu göstermektedir. Human Leucocyte Antigen (HLA-DR) yüzey ekspresyonu, LPS- ve Tümör Nekroz Faktör A (TNF- α) ile uyarılmış hücrelerde yalnızca 30 μ M'lik bir kurkumin konsantrasyonunda belirgin şekilde inhibe edilirken, Poly I: Her iki C-stimülasyon konsantrasyonunda da Human Leucocyte Antigen (HLA-DR) yüzey ifadesinde önemli bir azalma gösterilmiştir

(Kunnumakkara et al., 2019). Bu veriler, kurkuminin anahtar sunum moleküllerinin ekspresyonunu etkileyerek şekil 14'te görülen Dendritik Hücreler'in (DC) antijen sunum mekanizmasını bozabileceğini düşündürmektedir. TNF- α ekspresyonu, kurkuminin insan DC'lerinde IL-10'u azalttığını bildiren ilk çalışmadır (South et al., 2008). TNF ekspresyonu, Nf-Kappa B (NF κ B) sinyallemesinden bağımsız olarak kurkuminden etkilenen lipopolisakkaritten türetilen TNF faktörü (LITAF) ve interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) (111) gibi diğer transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Bazı TNF- α 'nın transkripsiyonunu sağlar (Castaño et al., 2019). Yapılan başka bir çalışmada ise hatalı eksprese edilen IRE1 ve α -XBP1 genlerinin etkilerinin kurkumin alımıyla tedavi edildiği söylenebilir (ZHANG et al., 2021). IRE1 ve α -XBP1 genleri şekil 17'de gösterildiği üzere Endoplazmik Retikulumun (ER) çoğalması ve haberleşmesinde görev alır. Aynı zamanda bu genlerin bozulması kadın yumurta hücrelerinde PKOS'a neden olur. Zhang ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada ise kurkumin alımının bu süreci tedavi ettiği ve IRE1, α -XBP1 genlerinin tekrar sağlıklı ekspresyonuna katkı sağladığı ortaya konmuştur.

Literatürde tedavi için yapılan diğer çalışmalar da kurkuminin 300 mg/kg uygulanması insülin duyarlılığını artırdığını göstermiştir. Kurkuminin 300 mg/kg uygulanması insülin duyarlılığını artırdığı gözlemlenmiştir. Bu da GLUT4 geninin ekspresyonunda artış gözlenerek lipid metabolizmasında aktifleşerek insülin direncine etkisi ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında da etkili olduğu gözlemlenerek kurkumin kullanarak PKOS hastalarında insülini düşürebileceği sonucuna varılmıştır (Shojaei-Zarghani et al., 2022). PKOS'a sebep olan genler aynı zamanda lipid metabolizmasını da etkileyerek lipid metabolizmasının da bozulmasına sebep olmaktadır (Chang et al., 2021). Kurkumin tedavisinin düşük dozlarda bile olması aslında oosit sayısında artış olduğu literatürde yapılan güncel çalışmalarla ortaya konmuştur (Bari et al., 2021). Oosit sayısındaki artış ise PKOS'un sebep olduğu belirtilerden biri olan infertiliteye sebep olacağı düşünülmektedir (Mohammad and Seghinsara. 2017). Buradan anlaşılan aslında PKOS infertiliteye sebep olmakla birlikte oosit sayısında değişime neden olmaktadır. Fakat yapılan bir diğer çalışmada kurkuminin az miktarda olması bile fertilizasyona yardımcı olarak ciddi oranda döllenmiş oosit ve blastosit gözlenmiştir (Bari et al., 2021). Görüleceği üzere kurkumin PKOS'un

oluşturduğu birçok soruna cevap verebilmektedir. Ancak daha kesin bir sonuca varmak için güncel çalışmalar incelenmeli ve çalışma sayısı artmalıdır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

A. Sonuç

PKOS hormonal olarak kadınları etkileyen bir sendromdur (Ghanbarzadeh-Ghashti et al., 2023). Merkezi sinir sistemi, hipofiz bezi, yumurtalıklar, adrenal bez ve diğer dokularla olan bağın bozulmasından kaynaklanır (Jabczyk et al., 2021). Ayrıca genetik yatkınlık taşır ve bu yatkınlığı öğrenmenin en doğru yolu biyoinformatik analizlerdir (Kumar et al., 2018). PKOS'un bilinen bir tedavisi yoktur, hastalık olmadığı için sendromların neden kaynaklandığını bulmak mümkün değildir. Genetik nedenlerle hastalığa bazı genlerin neden olduğu düşünülmektedir (Chaturvedi et al., 2023). Gen yolağı bulunduğundan sonra uygulanacak tedavi ile PKOS'la etkin mücadele edilebileceği düşünülmektedir. Kullanılacak kurkumin ile ilgili genler inhibe edilerek PKOS'un etkilerinin azaltılabileceği ön görülmektedir (Chien et al., 2021). Bununla birlikte daha önce de çalışılmış ve uygun hastalara kurkumin verilerek denenmiş çalışmalar mevcuttur (Shojaei-Zarghani et al., 2022). Başka bir çalışmada ise kurkumin uygulanan hastalarda bu genin düşük ekspresyona sebep olduğu ispatlanmıştır. Bu fark ilerdeki tedavilerde PKOS'lu hastalarda kurkuminin uygun dozlarda verilerek etkin rol oynayan bazı genleri susturabileceği öngörülmektedir (Abdel-Hamid et al., 2023). Öte yandan bakıldığında ise İran ve Hindistan gibi kurkuminin diğer toplumlara göre fazla tüketildiği toplumlarda PKOS görülme sıklığı da diğer toplumlara göre fazladır (Unhapitpong et al., 2023). Kurkuminin etkileri ve faydaları günümüzde hala araştırma konusudur (Divyashree et al., 2023). Kurkuminin etkileri PKOS'a benzer şekilde henüz tam anlamıyla ortaya konmamış ve her geçen gün etkileri hakkında güncelleme almaktadır (Hao et al., 2023). Bunlar da PKOS ve kurkumin ilişkisini anlamak için henüz yolun başında olduğumuzu göstermektedir. Ancak şimdiye kadar gelinen noktada PKOS-kurkumin ilişkisinin tedavi açısından olumlu izlenimler verdiğini kabul etmek gerekir. Yaptığımız gen ve analizler sonucunda kurkuminin PKOS'a sebep olan metabolik ve genetik

sebepleri tedavi etmede yardımcı olabileceği ön görülmektedir. Ancak bu yargıya kesin ulaşabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kurkumin her ne kadar PKOS'u etkileyen birçok etmene olumlu cevap verse de bilinmelidir ki PKOS çok kompleks bir hastalıktır. PKOS metabolik ve genetik bir hastalıktır (Xue et al., 2018). Bu sebeple kurkumin hastalığın bütün etmenlerine cevap verebilse bile tedavide tek başına kurtarıcı olamayacaktır. PKOS üzerine birçok mikro ve makro besin ögesi ile çalışma bulunmaktadır (Abd-Alqader et al., 2023). PKOS'un kesin tanı ve tedavisi tanımlanana kadar bu tür araştırmalara mutlaka devam edilmelidir. Bunların yanı sıra unutulmamalıdır ki PKOS'un bilinen kesin bir tedavisi yoktur ve PKOS hala tedavi anlamında tanımlanma aşamasındadır (Bi et al., 2019).

B. Öneriler

Çalışmada, PKOS ve kurkumin tedavisine yönelik temel araştırmaların her geçen gün hızla arttığı belirtilmektedir. İlginç araştırma sorularını ortaya çıkarmak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Kadınlar için yaşı bir kriter olarak kullanan katılımcılar olarak örneklemelerin seçildiği çalışmalarda, yaş farklılıklarından kaynaklanan olası farklılıkları daha fazla araştırmak için yaşa özel raporlar sağlanmalıdır. Ayrıca örneklerde kurkumin ile deneyler yapılarak ileri araştırmalar yapılmalıdır. Literatürde kurkuminin PKOS üzerindeki etkisini ortaya koymak için yapılan alt grup analizi olarak sınıflandırılmış yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır. Araştırmaların sınırlı olmasına rağmen, ihtiyaç duyulan alanlarda yapılan araştırmaların, PKOS'u ve kurkuminin PKOS üzerindeki etkisini anlamaya katkı sağladığını görmekteyiz. Gelecekte kurkumin kullanılan popülasyonlardaki gen ifadelerinin, PKOS hastaları üzerindeki gen ifadelerine etkisini ortaya koymaya yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda bu tür analizlerin düzenli olarak tekrarlanması ve uluslararası karşılaştırmaların yayınlanması, bu alandaki bilimsel araştırmaların hem nicel hem de nitel olarak daha da geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

VII. KAYNAKÇA

KİTAPLAR

AŞÇI, Ö., & KOCAÖZ, S., Özkan A. (2019). Üreme organları tümörleri. **Hemşirelik ve Ebelik için Kadın Sağlığı ve Hastalıkları, Akademisyen Kitapevi, Ankara, 673-720.**

KOÇYİĞİT AG. (2020). Polikistik Over Sendromu, Kennedy Hastalığı ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. P. D. Şanlier içinde, Vakalarla Öğreniyorum: Yetişkin Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi-2 (s.331-348). **Ankara: Hedef CS Yayıncılık ve Mühendislik.**

KONUŞKAN, Z. G., YEŞİLBAŞ G. , ARSLANYÜREK G. , ÇİLOĞLU E. , KARATAŞ S. E. , BİGDELİ M. , DOĞAN S. (2021). Polikistik Over Sendromunda Beslenme Tedavisi (s. 256-266). **Efe Akademi Yayınevi** <https://www.researchgate.net/publication/352211871>

MAKALELER

ABD-ALQADER, S. M. , ZEARAH, S. A., & AL-ASSADİ, I. J. (2023). Effect of Curcumin (Standard and Supplement) with Zinc on Reproductive Hormones in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Rats. **Tropical Journal of Natural Product Research**, 7(3), 2540–2546. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i3.12>

ABDEL-HAMİD, H. A., MAQSUD, N. M. R. A., TONİ, N. D. M., AHMED, R. F., & ABDEL-HAKEEM, E. A. (2023). Leptin alleviated ovarian ischemia-reperfusion injury in rats via modulation of Sirt-1/Nrf2 and TLR4/NF-kB/caspase-3 signaling pathways. **Endocrine Regulations**, 57(1), 25–36. <https://doi.org/10.2478/enr-2023-0004>

ABDELAZEEM, B., ABBAS, K. S., SHEHATA, J., BARAL, N., BANOUR, S., & HASSAN, M. (2022). The effects of curcumin as dietary supplement for patients with polycystic ovary syndrome: An updated systematic

review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Phytotherapy Research**, 36(1), 22–32. <https://doi.org/10.1002/ptr.7274>

ADĪWĪDJAJA, J., MCLACHLAN, A. J., & BODDY, A. V. (2017). Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. In **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology** (Vol. 13, Issue 9, pp. 953–972). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1360279>

AHMAD, I., HOQUE, M., ALAM, S. S. M., ZUGHAIĪBĪ, T. A., & TABREZ, S. (2023). Curcumin and Plumbagin Synergistically Target the PI3K/Akt/mTOR Pathway: A Prospective Role in Cancer Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, 24(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076651>

AHMED, F. E., GOUDA, M. M., HUSSEĪN, L. A., AHMED, N. C., VOS, P. W., & MOHAMMAD, M. A. (2017). Role of melt curve analysis in interpretation of nutrigenomics' MicroRNA expression data. **Cancer Genomics and Proteomics**. <https://doi.org/10.21873/cgp.20057>

ALĪBRAHEEMĪ, N. A. A., BUSTANĪ, G. S., & AL-DHALĪMY, A. M. B. (2021). Effect of curcumin on lh and fsh hormones of polycystic syndrome induced by letrozole in female rats. **Latin American Journal of Pharmacy**, 40(Special Is), 179–183.

AKTAN, Ç. (2022). Laringeal Karsinomda Ferroptoz ile İlişkili Genlerin Biyoinformatik Yöntemler Kullanılarak Belirlenmesi. **İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi**, 17, 351–368. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1128423>

AYDOS, A., ÖZTEMUR, Y., & GÜR-DEDEOĞLU, B. (2016). Polycystic ovary syndrome and molecular approaches. **Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**, 73(1), 81–88. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.09327>

BARĪ, Y. N., BABAPOUR, V., AHMADĪ, A., KHEYBARĪ, M. Z., & AKBARĪ, G. (2021). The effect of curcumin on embryonic in vitro development in experimental polycystic ovary syndrome: An experimental study.

International Journal of Reproductive BioMedicine, 19(11), 997–1004. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i11.9915>

BATİ, B. , CELİK, I. , TURAN, A. , ERAY, N. , ALKAN, E. E. , & ZİREK, A. K. (2023). Effect of isgin (*Rheum ribes* L.) on biochemical parameters, antioxidant activity and DNA damage in rats with obesity induced with high-calorie diet. **Archives of Physiology and Biochemistry**, 129(2), 298–306. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1819338>

BÌ, X. , ZHAÌ, Z., & WANG, S. (2019). Identification of the key pathways and genes related to polycystic ovary syndrome using bioinformatics analysis. **General Physiology and Biophysics**. https://doi.org/10.4149/gpb_2018049

BOON, M. A., EÏNMAHL, J. H., & MCKEAGUE, I. W. (2013). Visualizing multiple quantile plots. **Journal of Computational and Graphical Statistics**, 22(1), 69-78.

CALCATERRA, V., VERDUCÌ, E., CENA, H., MAGENES, V. C., TODÌSCO, C. F., TENUTA, E., GREGORÌO, C., DE GIUSEPPE, R., BOSETTÌ, A., DÌ PROFÌO, E., DÌ PROFÌO, E., & ZUCCOTTÌ, G. (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: The role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. **Nutrients**, 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13061848>

CASTAÑO, P. R., PARWEEN, S., & PANDEY, A. V. (2019). Bioactivity of curcumin on the cytochrome P450 enzymes of the steroidogenic pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184606>

CHANG, G.-R., HSÌEH, W.-T., CHOU, L.-S., LÌN, C.-S., WU, C.-F., LÌN, J.-W., LÌN, W.-L., LÌN, T.-C., LÌAO, H.-J., KAO, C.-Y., KAO, C.-Y., & LÌN, C.-F. (2021). Curcumin improved glucose intolerance, renal injury, and nonalcoholic fatty liver disease and decreased chromium loss through urine in obese mice. **Processes**, 9(7). <https://doi.org/10.3390/pr9071132>

- CHATURVEDÍ, V., SHARMA, D., PANDEY, V., MISHRA, S., SHRÍ-VASTAVA, S. P., SHARMA, A., & MALVÍYA, R. (2023). Polycystic Ovarian Syndrome: Current Situation of Female Hormonal Disorder. **Current Women's Health Reviews**, 19(2), 17–25. <https://doi.org/10.2174/1573404818666220208110240>
- CHAVARRO, J. E., RICH-EDWARDS, J. W., ROSNER, B. A., & WILLETT, W. C. (2007). **Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility** 1-3. <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/85/1/231/4649371>
- CHEN, W., & PANG, Y. (2021). Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. **Metabolites**, 11(12). <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>
- CHIEN, Y. J., CHANG, C. Y., WU, M. Y., CHEN, C. H., HORNG, Y. S., & WU, H. C. (2021). Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in polycystic ovary syndrome: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Nutrients**, 13(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu13020684>
- COLLÉE J, MAWET M, TEBACHE L, NISOLLE M, BRÍCHANT G. (2021) Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. **Gynecol Endocrinol**; 37(10):869–74. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>
- ÇOBAN, Ö. E., & PATIR, B. (2010). Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı. **Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi**, 5(2), 7-19.
- DEHGHAN Z, MOHAMMADİ-YEGANEH S, SAMENİ M, MİRMOTALEBİSOHİ SA, ZALİ H, SALEHİ M. (2021). Repurposing new drug candidates and identifying crucial molecules underlying PCOS Pathogenesis Based On Bioinformatics Analysis. **DARU, J Pharm Sci**;29(2):353–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00413-9>

- DÍVYASHREE, S., SHARATH, J., JANHAVÍ, P., DEEPASHREE, S., & MUTHUKUMAR, S. P. (2023). Curcumin and its derivatives as nutraceuticals: an update. **In Studies in Natural Products Chemistry** (Vol. 77). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91294-5.00005-1>
- DUZ, S. (2016). Polycystic Ovary Syndrome. **Medicine Science | International Medical Journal**, 5(2), 583.
- FAGHFOORÍ, Z., FAZELÍAN, S., SHADNOUSH, M., & GOODARZÍ, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. In **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews** (Vol. 11, pp. S429–S432). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>
- FERNANDEZ, N. F., GUNDERSEN, G. W., RAHMAN, A., GRÍMES, M. L., RÍKOVA, K., HORNBECK, P., & MAAYAN, A. (2017). Clustergrammer, a web-based heatmap visualization and analysis tool for high-dimensional biological data. **Scientific Data**. <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.151>
- FRAGKOS, K. C., & FORBES, A. (2018). Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. **United European gastroenterology journal**, 6(2), 181-191.
- GHANBARZADEH-GHASHTÍ, N., GHANBARÍ-HOMAÍE, S., SHASEB, E., ABBASALÍZADEH, S., & MÍRGHAFOURVAND, M. (2023). The effect of Curcumin on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **BMC Endocrine Disorders**, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01295-5>
- GÜZEL, M., & AKPINAR, O. (2021). Hydroxychloroquine attenuates acute inflammation (LPS)-induced apoptosis via inhibiting TRPV1 channel/ROS signaling pathways in human monocytes. **Biology**, 10(10). <https://doi.org/10.3390/biology10100967>

- HAO, M., CHU, Y., LEI, J., YAO, Z., WANG, P., CHEN, Z., WANG, K., SANG, X., HAN, X., WANG, L., WANG, L., & CAO, G. (2023). Pharmacological Mechanisms and Clinical Applications of Curcumin: Update. **Aging and Disease**, 14(3), 716–749. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.1101>
- JABCZYK, M., NOWAK, J., HUDZIK, B., & ZUBELEWICZ-SZKODZIŃSKA, B. (2021). Curcumin in metabolic health and disease. **Nutrients**, 13(12). <https://doi.org/10.3390/nu13124440>
- KALGAONKAR, S., ALMARÍO, R. U., GURUSINGHE, D., GARAMENDÍ, E. M., BUCHAN, W., KIM, K., & KARAKAS, S. E. (2011). Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. **European Journal of Clinical Nutrition**, 65(3), 386–393. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.266>
- KENNEDY, D. O., & WIGHTMAN, E. L. (2011). Herbal extracts and phytochemicals: Plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. In **Advances in Nutrition** (Vol. 2, Issue 1, pp. 32–50). <https://doi.org/10.3945/an.110.000117>
- KUMAR, A., DOGRA, S., & PRAKASH, A. (2009). Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats. **Behavioural Brain Research**, 205(2), 384–390. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.07.012>
- KUMAR, N., HOQUE, M. A., & SUGIMOTO, M. (2018). Robust volcano plot: Identification of differential metabolites in the presence of outliers. **BMC Bioinformatics**. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2117-2>
- KUNNUMAKKARA, A. B., HARSHA, C., BANIK, K., VIKKURTHI, R., SAILO, B. L., BORDOLOI, D., GUPTA, S. C., & AGGARWAL, B. B. (2019). Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, 15(9), 705–733. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1650914>

- KUNNUMAKKARA, A. B., HEGDE, M., PARAMA, D., GİRİSA, S., KUMAR, A., DAİMARY, U. D., GARODİA, P., YENİSETTİ, S. C., OOMMEN, O. V., & AGGARWAL, B. B. (2023). Role of Turmeric and Curcumin in Prevention and Treatment of Chronic Diseases: Lessons Learned from Clinical Trials. **ACS Pharmacology and Translational Science**, 6(4), 447–518. <https://doi.org/10.1021/acspts.2c00012>
- LABBAN, R. S. M., ALFAWAZ, H. A., ALMNAİZEL, A. T., AL-MUAMMAR, M. N., BHAT, R. S., & EL-ANSARY, A. (2021). Garcinia mangostana extract and curcumin ameliorate oxidative stress, dyslipidemia, and hyperglycemia in high fat diet-induced obese Wistar albino rats. **Scientific Reports**, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86545-z>
- Lİ, Y., LIAN, Z., LI, Q., DİNG, W., WANG, W., ZHANG, L., MUHATAER, X., ZHOU, Y., YANG, X., & WU, C. (2023). Molecular mechanism by which the Notch signaling pathway regulates autophagy in a rat model of pulmonary fibrosis in pigeon breeder's lung. **Open Medicine (Poland)**, 18(1). <https://doi.org/10.1515/med-2023-0629>
- LİM, H. S., PARK, S. H., GHAFOOR, K., HWANG, S. Y., & PARK, J. (2011). Quality and antioxidant properties of bread containing turmeric (*Curcuma longa* L.) cultivated in **South Korea**. **Food Chemistry**, 124(4), 1577-1582.
- LİU, D., HUO, Y., CHEN, S., XU, D., YANG, B., XUE, C., FU, L., BU, L., SONG, S., & MEI, C. (2019). Identification of Key Genes and Candidated Pathways in Human Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by Bioinformatics Analysis. **Kidney and Blood Pressure Research**. <https://doi.org/10.1159/000500458>
- LU, C., LIU, X., WANG, L., JİANG, N., YU, J., ZHAO, X., HU, H., ZHENG, S., LI, X., & WANG, G. (2017). Integrated analyses for genetic markers of polycystic ovary syndrome with 9 case-control studies of gene expression profiles. **Oncotarget**. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13881>
- MALVASI, A., TINELLI, A., DELLINO, M., TROJANO, G., VINCIGUERRA, M., & MINA, M. (2022). Curcumin and Teupolioside attenuate signs

and symptoms severity associated to hirsutism in PCOS women: a preliminary pilot study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, 26(17), 6187–6191.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202209_29635

MANYAM, G., BİRERDİNC, A., & BARANOVA, A. (2015). KPP: KEGG pathway painter. **BMC Systems Biology**, 9(2), 1-4.

MARSH, K. A., STEINBECK, K. S., ATKINSON, F. S., PETOCZ, P., & BRAND-MILLER, J. C. (2010). Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**, 92(1), 83–92.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29261>

MEHRABANÍ, H. H., SALEHPOUR, S., MEYER, B. J., & TAHBAZ, F. (2012). Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled intervention study. **Journal of the American College of Nutrition**, 31(2), 117–125.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2012.10720017>

MOHAMMAD, M. B., & SEGHİNSARA, A. M. (2017). Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**.
<https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>

MOHAMMADÍ, S., BARDEÍ, L. K., HOJATÍ, V., GHORBANÍ, A., & NABIUNÍ, M. (2017). Anti-inflammatory effects of curcumin on insulin resistance index, levels of interleukin-6, C-reactive protein, and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced rats. **Cell Journal**, 19(3), 425–433.
<https://doi.org/10.22074/cellj.2017.4415>

MOHAMMADÍ, S., KAYEDPOOR, P., KARÍMZADEH-BARDEÍ, L., & NABIUNÍ, M. (2017). The effect of curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP expression in a model of polycystic ovary syndrome as an inflammation state. **Journal of Reproduction & Infertility**, 18(4), 352.

- MORGANTE G, MASSARO MG, DÌ SABATINO A, CAPPELLÌ V, DE LEO V. (2018) Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. **Gynecol Endocrinol**;34(1):4–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1370644>
- MYTHRÌ, R. B., VEENA, J., HARISH, G., SHANKARANARAYANA RAO, B. S., & BHARATH, M. M. S. (2011). Chronic dietary supplementation with turmeric protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-mediated neurotoxicity in vivo: Implications for Parkinson's disease. **British Journal of Nutrition**, 106(1), 63–72. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005817>
- NOURÌ, M., SOHAEÌ, S., SHALABY, M. N., MEHRABANÌ, S., RAMEZANÌ, A., & FAGHÌH, S. (2022). Effect of curcumin on body mass index and glycemic indices in females with PCOS: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. **Nutrition and Food Science**, 52(7), 1129–1141. <https://doi.org/10.1108/NFS-11-2021-0334>
- PANAHI, Y., HOSSEINI, M. S., KHALILÌ, N., NAIMI, E., MAJEED, M., & SAHEBKAR, A. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. **Clinical Nutrition**, 34(6), 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.019>
- PANDA, P. K., RANE, R., RAVICHANDRAN, R., SINGH, S., & PANCHAL, H. (2016). Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS. **Genomics Data**. <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2016.03.008>
- QIAN, X., WANG, J., CAI, M., SUN, H., XU, H., WEN, H., & ZHU, H. (2021). Estradiol valerate enhances cardiac function via the nrf2 signaling pathway to protect against oxidative stress by the nrf2 signaling pathway in an ovariectomized rat model. **Current Pharmaceutical Design**, 27(46), 4716–4725. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210927162612>

- RACZ, C.-P., RACZ, L. Z., FLOARE, C. G., TOMOAIA, G., HOROVITZ, O., RIGA, S., KACSO, I., BORODI, G., SARKOZI, M., MOCANU, A., ROMAN, C., & TOMOAIA-COTISEL, M. (2023). Curcumin and whey protein concentrate binding: Thermodynamic and structural approach. **Food Hydrocolloids**, 139. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.108547>
- RAJASEKARAN, S. A. (2011). Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, 2(1), 1. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v2.i1.1>
- RAMASUBBU, K., & DEVI RAJESWARI, V. (2023). Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: a perspective review. **Molecular and Cellular Biochemistry**, 478(6), 1307–1324. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04587-x>
- RAMLY, B., AFIAH-ALENG, N., & MOHAMED-HUSSEIN, Z. A. (2019). Protein–protein interaction network analysis reveals several diseases highly associated with polycystic ovarian syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**. <https://doi.org/10.3390/ijms20122959>
- ROSHANRAVAN, N., ASKARI, S. F., FAZELIAN, S., AYATI, M. H., & NAMAZI, N. (2023). The roles of quercetin in diabetes mellitus and related metabolic disorders; special focus on the modulation of gut microbiota: A comprehensive review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 63(17), 2990–3003. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1983765>
- ROSILAN, N. F., WAIHO, K., FAZHAN, H., SUNG, Y. Y., MOHD NOR, S. A., NOR MUHAMMAD, N. A., MOHAMED-HUSSEIN, Z.-A., & AFIAH-ALENG, N. (2023). Protein-protein interaction network analysis on the whiteleg shrimp *Penaeus vannamei* and *Vibrio parahaemolyticus* host-pathogen relationship reveals possible proteins and pathways involved during infection. **Aquaculture Reports**, 30. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2023.101583>

- SARIYER, E. T., & AKSU, B. M. (2021). Polikistik over sendromu ve ağırlık yönetimi arasındaki ilişkinin incelenmesi. **Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi**, 12(2), 241-249.
- SHOJAEİ-ZARGHANİ, S., MOLANİ-GOL, R., & RAFRAF, M. (2022). Curcumin and Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review. **Reproductive Sciences**, 29(8), 2105–2118. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00826-6>
- SHOJAEİ-ZARGHANİ, S., MOLANİ-GOL, R., & RAFRAF, M. (2022). Curcumin and Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review. In *Reproductive Sciences* (Vol. 29, Issue 8, pp. 2105–2118). **Springer Science and Business Media Deutschland GmbH**. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00826-6>
- SİMENTAL-MENDİA, L. E., SHAH, N., SATHYAPALAN, T., MAJEED, M., OREKHOV, A. N., JAMİALAHMADİ, T., & SAHEBKAR, A. (2021). Effect of curcumin on glycaemic and lipid parameters in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Reproductive Sciences**, 1-10.
- SOUTH, F., USF, T., GRADUATE, D., USF, G., THESES, D., & SHIRLEY, S. A. (2008). The Role Of Curcumin In Human Dendritic Cell Maturation And The Role Of Curcumin In Human Dendritic Cell Maturation And Function **Function**. <https://digitalcommons.usf.edu/etd>
- SØRENSEN, L. B., SØE, M., HALKIER, K. H., STIGSBY, B., & ASTRUP, A. (2012). Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**, 95(1), 39–48. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.020693>
- SZCZUKO, M., KİKUT, J., SZCZUKO, U., SZYDŁOWSKA, I., NAWROCKA-RUTKOWSKA, J., ZIĘTEK, M., VERBANAC, D., & SASO, L. (2021). Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—

narrative review. **Nutrients**, 13(7).
<https://doi.org/10.3390/nu13072452>

TUFEKÇİ, K. K., & KAPLAN, S. (2023). Beneficial effects of curcumin in the diabetic rat ovary: a stereological and biochemical study. **Histochemistry and Cell Biology**, 159(5), 401–430.
<https://doi.org/10.1007/s00418-022-02171-4>

UNHAPĪPATPONG, C., POLRUANG, N., SHANTAVASĪNKUL, P. C., JULANON, N., NUMTHAVAJ, P., & THAKKĪNSTĪAN, A. (2023). The effect of curcumin supplementation on weight loss and anthropometric indices: an umbrella review and updated meta-analyses of randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, 117(5), 1005–1016.
<https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.03.006>

ULUDAĞ, E. Ü. (2013). C-reactive protein level and obesity as cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. **Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi**, 40(3), 426–431.
<https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2013.03.0303>

WEĪ, L., XĪN, C., WANG, W., & HAO, C. (2018). Microarray analysis of obese women with polycystic ovary syndrome for key gene screening, key pathway identification and drug prediction. **Gene**.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.079>

XUE, Y., LV, J., XU, P., GU, L., CAO, J., XU, L., XUE, K., & LĪ, Q. (2018). Identification of microRNAs and genes associated with hyperandrogenism in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Cellular Biochemistry**.
<https://doi.org/10.1002/jcb.26531>

XUE, Z., LĪ, J., FENG, J., HAN, H., ZHAO, J., ZHANG, J., HAN, Y., WU, X., & ZHANG, Y. (2021). Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium. **Frontiers in Physiology**, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.788772>

- YU, K. L., ZHANG, X. L., TAN, X. M., JI, M. M., CHEN, Y., LIU, M. M., & YU, Z. L. (2019). Distinctive genes involved in steroidogenesis associated with follicular abnormal development in polycystic ovary syndrome model. **Reproductive and Developmental Medicine**. <https://doi.org/10.4103/2096-2924.268157>
- ZANJIRBAND, M., BAHARLOOIE, M., SAFAEINEJAD, Z., & NASR-ESFAHANI, M. H. (2023). Transcriptomic screening to identify hub genes and drug signatures for PCOS based on RNA-Seq data in granulosa cells. **Computers in Biology and Medicine**, 154. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106601>
- ZHANG, Y. L., WANG, R. C., CHENG, K., RING, B. Z., & SU, L. (2017). Roles of Rap1 signaling in tumor cell migration and invasion. In **Cancer Biology and Medicine**. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0086>
- ZHANG, Y., WANG, L., WENG, Y., WANG, D., WANG, R., WANG, H., WANG, L., SHEN, S., WANG, H., LI, Y., & WANG, Y. (2022). Curcumin Inhibits Hyperandrogen-Induced IRE1 α -XBP1 Pathway Activation by Activating the PI3K/AKT Signaling in Ovarian Granulosa Cells of PCOS Model Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2113293>
- ZHANG, Y., WENG, Y., WANG, D., WANG, R., WANG, L., ZHOU, J., ... & WANG, Y. (2021). Curcumin in combination with aerobic exercise improves follicular dysfunction via inhibition of the hyperandrogen-induced ire1 α /XBP1 endoplasmic reticulum stress pathway in PCOS-like rats. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2021, 1-22.

ELEKTRONİK KAYNAKLAR

URL-1: https://www.researchgate.net/figure/Ovary-ultrasound-image-a-Baseline-The-ovary-has-many-small-cysts-2-7-mm-diameter_fig1_283446690

URL-2: <https://www.Ncbi.nlm.nih.gov/geo/>

URL3:[https://david.ncifcrf.gov/kegg.jsp?path=hsa04612\\$Antigen%20processing%20and%20presentation&termId=520065207&source=kegg](https://david.ncifcrf.gov/kegg.jsp?path=hsa04612$Antigen%20processing%20and%20presentation&termId=520065207&source=kegg)

URL4:[https://david.ncifcrf.gov/kegg.jsp?path=hsa05417\\$Lipid%20and%20atherosclerosis&termId=520065373&source=kegg](https://david.ncifcrf.gov/kegg.jsp?path=hsa05417$Lipid%20and%20atherosclerosis&termId=520065373&source=kegg)

TEZLER

ATAKAN, A. (2017). Kilolu ve Obez Bireylerde Zerdeçal Tüketiminin Ağırlık Kaybı ve Kan Lipid Düzeyleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi (**Master's thesis, Eastern Mediterranean University EMU**).

DUMLU BİLGİN, G. (2021). Yüksek yağlı diyet ile obezite indüklenen sıçanlarda kurkumin ve poliaminlerin etkilerinin değerlendirilmesi.

MERDOL, T. K. (2019). Curcumin ve Meslektaşlarımızdan Beklediğimiz Editöre Mektuplar. **Beslenme ve Diyet Dergisi**, 47(3), 1-4.

ÖZKARA, B. A. (2015). Polikistik over sendromlu kadınlara uygulanan beslenme programının etkinliğinin değerlendirilmesi. **İstanbul: TC Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi**.

YAŞAR ÇEĞİL, (2009), “Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hormon Düzeyleri İle İnsülin Düzeylerinin Araştırılması” ,**Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı**.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi

EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

Sayı : B.30.2.AYD.0.00.00-050.06.04/55
Konu : Karar hk.

12.06.2023

Sayın, Dr. Öğr. Üyesi Ülkü DEMİRCİ

İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **12.06.2023** tarihinde yapılan olağan toplantısında danışmanlığını yürüttüğünüz "Muhammed Ali Polat" isimli öğrencinize ait "Polikistik Over Sendromunun Biyoinformatik Analizlerle Açıklanması ve Kurkuminin Polikistik Over Sendromuna Neden Olan Genlere Etkisi" konulu yüksek lisans tez çalışmanız ile ilgili alınan **2023/55** no'lu karar gereği; başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenerek etik yönden oy birliğiyle uygun bulunmuş olup tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

Prof. Dr.
Girişimsel

UNCER
Araştırmalar

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Muhammed Ali POLAT

Eğitim:

Derece Bölüm/Program Üniversite Yıl

Lisans Beslenme ve Diyetetik İ. Esenyurt Üniversitesi 2020

İş Deneyimi:

Şubat-2023/Devam Ediyor

Muhammed Ali POLAT Beslenme ve Diyet Danışmanlık Ofisi – İstanbul

Beslenme Uzmanı

Aralık-2021/Şubat-2023

Medaura Kliniği-Bakü

Beslenme Uzmanı

Eylül-2020/Kasım-2021

Estetisyen Pehan Eşiyok Güzellik Merkezi-İstanbul

Beslenme Uzmanı

Şubat-2020/Eylül-2020

Dr. Mesut ORHAN Muaynehanesi-İstanbul

Beslenme Uzmanı