

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
GIDA VE BESLENME ANABİLİM DALI
GIDA VE BESLENME BİLİM DALI

GIDA KAYNAKLI BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN
CROHN HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN *İN*
***SİLİKO, İN VİTRO* VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE**
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nesli Nur MERCAN

İstanbul
Haziran - 2022

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
GIDA VE BESLENME ANABİLİM DALI
GIDA VE BESLENME BİLİM DALI

GIDA KAYNAKLI BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN CROHN
HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN *İN SİLİKO*, *İN VİTRO*
VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nesli Nur MERCAN

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

İstanbul
Haziran – 2022

TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Gıda ve Beslenme Anabilim Dalı, Gıda ve Beslenme Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

Üye: Prof. Dr. Hasan YETİM

Üye: Doç. Dr. Seyfettin Arda ÖZTÜRKCAN

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Metin TOPRAK

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Gıda Kaynaklı Biyoaktif Bileşiklerin Crohn Hastalığı Üzerindeki Etkilerinin *İn siliko*, *İn vitro* ve Moleküler Yöntemler İle Araştırılması**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Nesli Nur MERCAN

ÖN SÖZ

Tez çalışmam süresince yardımcı olan ve mesleki bakışıma farklı uzak görüşlülük kazandıran tez danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER ve Dr. Leila MEHDIZADEHTAPEH'e, *in siliko*, *in vitro* ve moleküler tabanlı analizlerde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZBİL, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ABDİK ve Dr. Muhammet GÖKÇE'ye, eğitim ve öğretim hayatım boyunca desteklerini ve güvenlerini esirgemeyen ebeveynlerim Neslihan ve Mustafa Cengiz MERCAN'a, sevinç kaynağım olan kardeşim Nisanur MERCAN'a lisansüstü çalışmamda verdikleri destekleri ve daha emin adımlar atmam için ilham verdikleri için şükranlarımı sunarım.

Nesli Nur MERCAN

İstanbul-2022

ÖZET

GIDA KAYNAKLI BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN CROHN HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN *İN SİLİKO*, *İN VİTRO* VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI

Nesli Nur MERCAN

Yüksek Lisans, Gıda ve Beslenme

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

Haziran, 2022 –103 Sayfa

Bu çalışmanın amacı, gıda kaynaklı biyoaktif bileşiklerin Crohn Hastalığı (CH) üzerindeki etkilerini *in siliko*, *in vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırmaktır. Bu bağlamda, 24 adet biyoaktif bileşik seçilmiştir. Seçilen bileşiklerin Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ile etkileşimleri *in siliko* moleküler kenetlenme tekniği ile analiz edilmiş ve en yüksek ve en düşük afiniteye sahip ikisi seçilmiştir. Seçilen bileşiklerin farklı zaman (24.- 48.saat) ve dozlarda (25 µM – 400 µM) tek başlarına ve birlikte HCT-116 hücre hattı üzerindeki etkileri *in vitro* MTS testi ile ölçülmüştür. MTS testi sonuçlarına göre iki bileşiğin uygulandığı hücrelerden RNA izole edilmiş, cDNA'ya dönüştürülmüş ve CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve IDO2 genlerinin ekspresyon seviyelerini belirlemek için real-time PCR yöntemi ile analiz edilmiştir. *İn siliko* hesaplamalı bulgulara göre, AhR ile en yüksek ve en düşük afinite değerleri biotin (-5.3 kkal/mol) ve beta-karoten (-8.4 kkal/mol) için belirlenmiştir. *İn vitro* MTS bulguları, beta-karotenin 50-200 µM 24. saat ve 100-200 µM 48. saatte hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer arttırdığını göstermiştir. Diğer taraftan, biotin farklı dozlarının ve iki bileşiğin en yüksek dozu 400 µM'ın tek tek ve birlikte 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemedikleri belirlenmiştir. Gen ekspresyonu bulguları ise, beta-karotenin IDO1 ve IDO2 genlerini ve biotin ise yalnızca IDO1 genini downregüle ederken, iki bileşiğin birlikte dört hedef geni upregüle ettikleri belirlenmiştir. Özetle, CH ile gıda ve beslenme arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak açısından klinik bilimleri ile birlikte *in-vivo* incelemelere gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Crohn Hastalığı, AHR, HCT-116, Betakaroten, Biotin, *in siliko*, *in vitro*, Gen ekspresyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF EFFECTS OF FOODBORNE BIOACTIVE COMPUNDS ON CROHN DISEASE USING *IN SILICO*, *IN VITRO* AND MOLECULAR METHODS

Nesli Nur MERCAN

Master, Food and Nutrition

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. İsmail Hakkı TEKİNER

June, 2022- 103 Pages

The aim of this study is to investigate the effects of foodborne bioactive compounds on Crohn Disease (CD) using *in silico*, *in vitro* and molecular methods. For this, 24 bioactive compounds were selected. The interaction levels of each selected compounds with the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) were analyzed by *in silico* molecular docking technique, and two compounds having highest and lowest affinities were selected. Their effects on HCT-116 cell line viability at different times (24th - 48th) and doses (25 µM - 400 µM) were measured alone and together by *in vitro* MTS test. Based on MTS test results, RNA was isolated from the cells, converted to cDNA, and expression levels of CYP1A1, CYP1B1, IDO1 and IDO2 genes were analyzed by real-time PCR method. According to *in silico* findings, the highest and lowest affinities with AhR were determined for biotin (-5.3 kcal/mol) and beta-carotene (-8.4 kcal/mol), respectively. *In vitro* findings reveal that beta-carotene significantly increased cell viability at 50-200 µM at 24th h and 100-200 µM at 48th h compared to the control group. On the other hand, biotin and their highest dose (400 µM) did not influence cell viability significantly at 24th and 48th h compared to the control group. Gene expression analysis shows that beta-carotene downregulates IDO1 ve IDO2 genes and biotin does IDO1 gene only, whereas both upregulate four target genes together. Overall, it was concluded that *in vivo* studies together with clinical sciences are needed to better understand the relationship between CD, food and nutrition.

Keywords: Crohn's Disease, AHR, HCT-116, Beta-carotene, Biotin, *in silico*, *in vitro*, Gene expression

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	ii
ÖN SÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ	1
-------------	---

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	3
2.1.1 Ülseratif Kolit.....	5
2.1.2 Crohn Hastalığı.....	6
2.1.2.1 Tanımı	6
2.1.2.2 Tutulum Yeri ve Yaygınlığı.....	7
2.1.2.3 Tipleri.....	8
2.1.2.4 Semptomları	8
2.1.2.5 Komplikasyonları.....	9
2.1.2.6 Dünyada ve Türkiye’de İnsidansı	9
2.1.2.7 Etiyolojisi	10
2.1.2.8 Epidemiyolojisi	11
2.1.2.9 Genetik Yatkınlık	11
2.1.2.10 Tedavisi	13
2.2 Crohn Hastalığı, Gıda ve Beslenme İlişkisi	13
2.2.1 Dünyada ve Türkiye’de Yürütülen Araştırmalar.....	15
2.2.2 Crohn Hastalığı ve Gıda Kaynaklı Biyoaktif Bileşiklerin Etkileşimleri.....	17
2.2.2.1 Uluslararası Araştırmalar	18
2.2.2.2 Ulusal Araştırmalar	22

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Gereç	24
3.1.1 HCT-116 Hücre Hattı	24
3.1.2 Biyoaktif Bileşikler	24
3.2 Yöntem.....	24
3.2.1 <i>In siliko</i> Analizi	24
3.2.1.1 Biyoaktif Bileşiklerin Yapılarının Hazırlanması	26
3.2.1.2 Doking Yönteminin Validasyonunun Yapılandırılması: Agonist ve Antagonist	26
3.2.1.3 AutoDock Tools 1.5.7 ile Doking Hesaplamaları	27
3.2.1.4 Hedef Proteinin Hazırlanması: AhR Proteini.....	27
3.2.1.5 Ligandların Hazırlanması.....	27
3.2.1.6 AutoDock Vina ile Doking Hesaplamaları	28
3.2.2 <i>İn vitro</i> (Hücre Kültürü) Analizi	30
3.2.2.1 Kimyasal Maddeler ve Ticari Kitler	31
3.2.2.2 Hücrelerin Pasajlanması ve Dondurulması	31
3.2.2.3 Hesaplama	32
3.2.2.4 Hücre Sayımı.....	32
3.2.2.5 MTS Hücre Canlılık Testi.....	33
3.2.2.6 Hesaplama ve İstatistiksel Analiz	34
3.2.3 Gen Ekspresyonu Analizi	35

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR.....	38
4.1 <i>In siliko</i> Bulgular.....	38
4.1.1 Moleküler Kenetlenme (Docking) Analizi Bulguları.....	39
4.1.1.1 AhR'nin Kenetlenme Bulguları	41
4.2 <i>İn Vitro</i> (Hücre Kültürü) MTS Testi Bulguları	41
4.3 Gen Ekspresyonunda Analiz Edilen Bulgular	42

BEŞİNCİ BÖLÜM

DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMA	46
--	-----------

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER..... 59

KAYNAKÇA 61

EKLER..... 80

ÖZGEÇMİŞ..... 92



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları.....	20
Tablo 3.1. Primer Dizilimleri	37
Tablo 4.1: AhR İçin Karakteristik Özellikler Tablosu.....	39
Tablo 4.2: <i>İn siliko</i> Moleküler Kenetlenme Bulguları	40
Tablo 4.3: Gen Ekspresyonu Bulguları.....	45



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Betakaroten için örnek konfigürasyon dosyası	28
Şekil 3.2. Validasyon log dosyaları	29
Şekil 3.3. Validasyon dog dosyaları.....	30
Şekil 3.4: Çalışmada kullanılan kolon kanseri hücre kültür ortamı görüntüsü, HCT-116 (5X mikroskop objektifi).....	31
Şekil 4.1. Hedef protein yapısının (AhR) 3D gösterimi.....	39
Şekil 4.2: <i>In siliko</i> Moleküler Kenetlenme Bulguları	41
Şekil 4.3: Betakaroten, Biotin ve Kombine MTS Testi Bulguları	42
Şekil 4.4: CYP1A1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi	42
Şekil 4.5: CYP1B1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	43
Şekil 4.6: İDO-1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	43
Şekil 4.7: İDO-2 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	43
Şekil 4.8: GAPDH Housekeeping Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi	44
Şekil 4.9: Melt Peaks'e Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	44

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AB	: Avrupa Birliği
AhR	: Aril Hidrokarbon Reseptörü
CD	: Crohn Disease
cDNA	: Komplementer DNA
CH	: Crohn Hastalığı
ECCO	: Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü
G	: Gibbs Serbest Enerjisi
İA	: İntrinsik Aktivite
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
PDB	: Protein Data Bank
RT	: Gerçek Zamanlı (Real Time)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) nedeni tam olarak bilinmeyen ve temelde immün sistemin rol alarak; kronik karın ağrısı, gıdaların emilim ve sindirimini direkt etkileyen, kronik bir hastalıktır. Aynı zamanda İBH, bağırsakta iltihabın oluşmasına neden olarak, yapısında hasar meydana getiren bir inflamatuvar hastalık olarak da tanımlanmaktadır. İBH belirtileri bireyin beslenme alışkanlıklarına göre şiddetlenebilmekte veya hafifleyebilmektedir (Cohen-Mekelburg vd., 2018; Ede ve Yoldaş İlktaş, 2019).

İBH kapsamında esas alınan iki farklı klinik form mevcuttur. Bu formlar; Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olarak tanımlanmaktadır. Bu iki hastalığın oluşabilme nedenlerinin başında; genetik yatkınlık, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı aşırı immün yanıt geliştirme gibi faktörler yer almaktadır. Benzer özelliklerin dışında tamamen farklı özelliklere de sahip olmaları, hem tanı hem de tedavide sürecinde ayrılan yaklaşımların meydana gelmesine neden olmaktadır (Bakke ve Sun, 2018).

İBH prevalansının çevresel etkilere bağlı olduğu kadar, genetik yatkınlık, gastrointestinal sistem (GIS), immünolojik sistem, bağırsak florası, diyet bileşenleri ve gıda kaynaklı mikrobiyal enfeksiyonlar (*Mycobacterium avium* spp. *paratuberculosis*) açısından da değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Diğer taraftan ise, hastalığın gelişme seyri ve belirtileri kişiden kişiye göre değişmektedir (Mahan ve Raymond, 2016; Neavin vd., 2018; Lee vd., 2021). Dünya genelinde toplumlara göre %10-25 arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. En düşük frekans Güney Asya'da (%7) iken en yüksek frekans ise Güney Amerika'da (%25) görülmektedir (Lovell, 2012). Türkiye' de ise %6.2 ile %19.1 arasında değişmektedir. Kadınlarda İBH prevalansı erkeklere göre 1.5-3 kat daha yüksektir (Ede ve Yoldaş İlktaş, 2019).

Genel olarak 15-30 yaş grupları arasında görülen CH komplikasyonları arasında bağırsak tıkanıklığı, karın içi abse ve fistül gibi ciddi belirtiler yer almaktadır (Torres, Mehandru ve Colombel, 2017). Tipik belirtileri arasında; karın ağrısı, kronik ishal, kilo kaybı ve yorgunluk bulunmakta olup, terapötik kararların

alınmasında önemli roller oynamaktadırlar (Roda vd., 2020; Alexander vd., 2021; Cushing ve Higgins, 2021).

CH'nin nedeni net biçimde ortaya konulmamıştır. Buna karşın CH tanısı alan kişilerde nütrisyonel problemlerin artış gösterdiği saptanmıştır. Bu sebeple, araştırmaların gıda fitokimyasalları ve bağırsak arasındaki etkileşimler ile etki mekanizmalarının belirlenmesine yoğunlaşıldığı görülmektedir (Roda vd., 2020). Bu konuda, fitokimyasalların gıdalar ile alınması durumunda olumsuz belirtileri azaltma yönünde rol oynadığı belirtilmektedir (Jurjus vd., 2016; Forbes, 2017; Margolis vd., 2021; Kamel vd., 2021).

Benzer şekilde, lifçe zengin gıdaların kontrollü-sınırlı tüketilmesinin CH açısından olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (Xiong vd., 2015; Wedrychowicz vd., 2016; Chavoshi vd., 2021). Tersî şekilde ise, yüksek miktarda karbonhidrat (şeker) alımı CH olumsuz belirtilerini arttırmaktadır (Elmaliklis vd., 2021). Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO), CH tedavisi sürecinin de nütrisyonel problemleri arttırdığı ifade edilmektedir (Kamel vd., 2021; Lo vd., 2021).

Ülkemizde ve dünyada CH prevalansının yükseldiği bilinmektedir. Bu neden ile gıdaların ve beslenme alışkanlıklarının dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı ile artış gösteren CD üzerinde etkilerini belirlemeye dönük incelemelere gerek duyulmaktadır. CD tedavi stratejileri kapsamında yapılan çalışmaların azlığı dikkate alındığında, ileri de yapılması istenen araştırmaların gereksinimini aynı doğrultuda arttığı görülmektedir (Gonczi vd., 2021).

Ülkemizde CH ve gıdalar arasındaki etkileşimlerine yönelik gerçekleştirilen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu sebeple, *in siliko* modelleme, *in vitro* (hücre kültürü) ve hedef genlerin ekspresyon seviyelerini ortaya koyacak araştırmalara gerek duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, gıda kaynaklı biyoaktif bileşiklerin CH üzerindeki etkilerini *in siliko*, *in vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırmaktır.

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), gastrointestinal sistem içerisindeki kanalda tutulum gösteren, nedeni tam olarak aydınlatılamamış, inflamasyonun eşlik ettiği kronik inflamatuvar hastalıkları olarak bilinmektedir. Bunlar farklı özellik gösteren klinik bulgular ile oluşum gösterebilmektedir (Roda ve ark., 2020; Alexander vd., 2021). İntestinal sistemi ilgilendiren bulguların yanı sıra sistemik ve ekstraintestinal bulgular da İBH tanısı alan kişilerde görülebilir. İBH, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki farklı sınıfa ayrılmaktadır. Bu iki formun klinik ve prognostik olarak birbirinden ayrılması, İBH'nin farklı iki ana başlıkla altında incelenmesine neden olmaktadır (Cushing ve Higgins, 2021).

Son yıllarda çocuk ve ergenler üzerinde yapılan çalışmaların sonucunda, İBH'nin morbiditede önemli bir artışa neden olduğu saptanmıştır. İBH tanısı alan kişilerin daha çok pediyatrik popülasyondaki çocukları kapsadığı ve çoğunlukla 5-16 yaş arasındakileri etkilediği tespit edilmiştir. Hastaların büyük bir bölümüne, erginlik çağında teşhis konulmaktadır (Jurjus vd., 2016; Forbes, 2017).

Gastrointestinal (GI) olarak seyreden belirtiler arasında genellikle ateş ile birlikte oluşan abdominal kramplar, ağrı, bulantı ve ishal yer almaktadır (Margolis vd., 2021). Hastalığa bağlı olarak gelişebilen beslenme bozuklukları kişilerde öncelikle; vücut ağırlığı kaybına ve aneminin oluşmasına yol açmaktadır. Nutrisyonel problemlerin artması aynı zamanda kişilerde, büyüme ve gelişmenin yavaşlamasına da neden olmaktadır (Kamel vd., 2021).

İBH teşhisi alan kişilerde malnütrisyon ve mikro besin öğelerinin eksikliği sık görülmektedir. İBH başlığı altında incelenen CH'nın akut atakları nedeni ile hastaneye yatırılan kişilerin %60-85'inde protein enerji malnütrisyonu görülmektedir (Xiong vd., 2015; Wedrychowicz vd., 2016). Hastalığın belirtilerini tam olarak göstermeyen hastalarda bile %20-30 gibi çok yüksek oranlarda malnütrisyon görülebildiği saptanmıştır (Chavoshi vd., 2021).

İBH'nin iki alt türü olan CH ve ÜK, yaygın olarak genç ve genç yetişkinlerin tanı aldığı hastalıklar olup, her yaşta ortaya çıkabilme ihtimalinin de olduğu belirtilmiştir (Matsuda vd., 2022). İBH'nin, yaşam süresinde etkisinin oldukça az olduğu bu neden ile tanı alan yaşlı hastaların (genellikle >65 yaş bireyler) sayısının giderek arttığı tespit edilmiştir (Elmaliklis vd., 2021).

İBH yakalanma sıklığı, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu faktörler arasında; kişi, yer, zaman, sosyo-ekonomik faktör gibi değişkenler yer almaktadır (Abbasnezhad vd., 2016). İBH başlığı altında incelenen CH ve ÜK'in coğrafik olarak dağılımı incelendiğinde, Kuzey Amerika, Kuzeybatı Avrupa, özellikle İskandinavya ve İngiltere'de daha sık görüldüğü ancak Güneydoğu Avrupa, Güney Afrika ve Avustralya'da daha az sıklıkta rastlanıldığı saptanmıştır. İBH aynı zamanda bölgesel olarak kırsal kesimden çok, kentsel kesimde görülen bir hastalıktır (Kayar vd., 2019).

İBH insidansının %15'lik bölümünü, 65 yaşından sonra tanı alan kişilerin oluşturduğu saptanmıştır. İleri yaşta İBH tanısı alan kişilerin aile öyküleri incelendiğinde, perianal hastalık ve ekstraintestinal bulguların bulunma olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Roda ve ark., 2020; Alexander vd., 2021). Hastalığın sıklık oranı kişilerin etnik gruplarına göre de farklılık göstermektedir. Örneğin; beyazlarda, zencilere göre, Yahudilerde ise orta Avrupa kökenli Yahudi olmayan gruplara göre daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir (Cushing ve Higgins, 2021).

İBH'nin alt türü olan CH insidansının; Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu ve glikojen depo tip 1B tanısı alan kişilerde yüksek olduğu, Tip 1 diabetes mellitus ve kistik fibroziste bu oranın daha da arttığı görülmüştür (Thavamani ve ark., 2015). CH ortaya çıkış nedenleri oldukça karmaşık olup, konuya ilişkin yapılan çalışmaların sonuçlarında da net olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın gelişiminde tek bir faktör değil, birçok kompleks sebebin etkili olduğu bildirilmiştir (Owczarek vd., 2016). Bu karmaşık sebeplerin İBH oluşumunda yer alan neden ve sonuç ilişkisinin saptanmasında oldukça önemlidir (Mahan ve Raymond, 2016).

İBH oluşumunda çevresel etkilerin önemi olduğu kadar, genetik yatkınlık, gastrointestinal sistem (GIS), immünolojik sistem, bağırsak florası, diyet bileşenleri ve gıda kaynaklı mikrobiyal enfeksiyonlar (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*) açısından da değerlendirilmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir (Kayar vd., 2019). Diğer taraftan ise, hastalığın gelişme seyri ve belirtileri kişiden kişiye göre değişiklik gösterebileceği bildirilmiştir (Neavin vd., 2018; Lee vd., 2021).

Etkili olan faktörlerden biri olarak bağırsak florasının bileşimindeki değişiklikler, İBH patogeneizde önemli bir role sahiptir (Abbasnezhad vd., 2016). Genetik faktörler ve bağırsak mikroflorasındaki proinflamatuvar değişikliklerin yaşanması, intestinal immünite üzerindeki bir etki oluşturarak; intestinal homeostazisin bozulmasına neden olmaktadır. Oluşan bozulma, epitelyal bütünlüğün kaybolmasına, bağlantıyı sağlayan proteinlerin etkilenmesine neden olarak immün cevabın oluşmasını sağlamaktadır (Carvalho vd., 2020).

2.1.1 Ülseratif Kolit

Ülseratif Kolit (ÜK), kolonu rektumdan proksimale doğru tutan ve bu bölgede bulunan mukoza yapısında inflamasyon oluşturma ile karakterize gerçekleşen bir kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Dünyada ÜK'nin prevalansı 25.5/100.000 olarak, insidansı ise 2.6/100.000 şeklinde hesaplanmıştır. Ülkemizde ÜK'nin görülme sıklığı 1,4/100.000 olarak bildirilmiştir. En sık olarak 15-25 yaş aralığında görüldüğü, ikinci sık görülmenin ise 55-65 yaş aralığında olduğu belirtilmiştir (Lhalabi ve Abbas, 2022).

ÜK tanısı alan hastalarda kolon mukozasındaki oluşan inflamasyonun başlangıç yeri rektumdur. Daha sonra bu inflamasyon, proksimal kolon bölgesine doğru bir yayılım göstermektedir. İnce bağırsak bölgesinde yer alan mukozanın yapısında inflamasyon oluşumu görülmez. Ancak bazı hastalarda ÜK farklı tipte yayılım gösterebilmektedir. Farklı tip bir yayılım oluşmuş ise, kolon mukozasındakine benzer şekilde yüzeysel inflamasyon bulguları ortaya çıkmaktadır (Hu vd., 2022)

ÜK tanısı alan kişilerde en sık görülen semptomlar arasında ishal, rektal kanama, bunlara mukus eklenmesi, tenezm, ani dışkılama hissi ve karın ağrısı bulunmaktadır. Hastalarda daha şiddetli olarak oluşum göstermiş ise, ateş ve kilo

kaybı da semptomlar arasına eklenmektedir. ÜK görülen semptomlar, oluşum dönemlerine göre farklı şekilde kategorize edilmektedir. Semptomların başlangıç aşaması aktif dönem içerisinde değerlendirilirken, orta ve şiddetli aktivite gösteren ÜK türleri farklı sınıfta incelenmektedir (Ashburn, 2022).

Orta ve şiddetli aktivite gösteren ÜK hastalarında ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi farklı sistemik semptomlar meydana gelirken, aktif dönemde daha çok karın ağrısı görülmektedir. Hastalarda tüm bu semptomlarla birlikte, kan kaybına bağlı olarak gelişen demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi ya da otoimmün hemolitik anemi de oluşabilmektedir (Ebrahimzadeh vd., 2021).

ÜK tanısı alan hastalarda diyare semptomunun süresinin uzaması; kilo kaybı ve malnütrisyona ek olarak, kas kitlesinde azalma, subkutan yağ dokusu kaybı ve periferik ödemin oluşması gibi problemleri beraberinde getirmektedir (Niu vd., 2021). ÜK tanısının konulabilmesi için, 8 haftadan daha uzun süre olan kronik diyare durumunun oluşması ve endoskopide aktif inflamasyon gelişiminin tespit edilmesi gerekir. Biyopsi sonuçlarında incelenen bölgelerde kronik değişikliklerin oluşmuş ÜK tanısı konulmaktadır (Alsoud vd., 2021).

ÜK tanısı alan hastaların %10'luk bölümünde oluşan semptomlar ciddi boyuta ulaştığı ve beraberinde kanamanın görüldüğü tespit edilmiştir. %3 oranındaki bölümde ise, hemoraji nedeniyle acil kolektomi gereksiniminin olduğu bildirilmiştir (Zeng vd., 2021). ÜK hastalarının günlük olarak dışkılama sayısının 10'u geçmesi halinde fulminan kolit oluşumu görülmektedir. Hastalarda böyle bir tablo oluşmuş ise, sürekli devam eden kanama, karın ağrısı, şişkinlik hissi ve ateş ile kilo kaybını içeren akut ve ciddi toksik semptomlar beraberinde eşlik etmektedir (Tsai vd., 2021).

2.1.2 Crohn Hastalığı

2.1.2.1 Tanımı

Crohn Hastalığı (CH), tarihsel süreçteki alanyazında ilk kez 1932 yılında yerini alan bir hastalıktır. CH temel olarak nüks ile seyreden, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutarak, kronik transmural inflamasyonla karakterize bir bağırsak hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Lichtenstein vd., 2009).

Gastrointestinal sistem dahilinde incelenen tüm bölümler, CH'ndan etkilenebilmektedir. Etkilenme olasılığı en fazla olan bölümler arasında terminal ileum ve kolon bulunmaktadır. Çoğunlukla hastaların ekstraintestinal bulgulara bağlı olarak hastaneye başvurdukları bildirilmiştir (Amiot vd., 2016).

CH belirtileri arasında gösterilen; kilo kaybı ve yorgunluk, ishal, karın ağrısı, rektal kanama ve ateş başlıcaları olarak sayılmaktadır (Lichtenstein vd., 2018). CH sindirim kanalının herhangi bir yerini etkileyerek; inflamatuvar kitle ve abse oluşumuna neden olan bir hastalık türüdür. Oluşan terminal ileit varlığı ile akut apandisiti taklit eden bir klinik tablo ile de ortaya çıkabilmektedir (Abbasnezhad vd., 2016).

Hastalığın tutulum gösteren bölgeleri, %27-42 ileal, %28-35 kolon ve %23-33 oranında ileokolon olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda hastaların %30'unda sadece ince bağırsak tutulumu tespit edilirken, %20'lik bölümünde sadece kolon tutulumunun olduğu saptanmıştır (Passarella vd., 2021). Diğer kalan %50'lik kısımdaki hastaların ise rektum bölgesinin korunduğu görülmüştür. Hastaların 1/3'lük bölümünde perianal hastalıkların olduğu bildirilmiştir. Nadiren görülen tutulum yerleri arasında özofagus ve proksimal ince bağırsak bölgeleri yer almaktadır (Chandrakumar vd., 2019).

CH; endoskopik, histolojik, radyolojik ve biyokimyasal olarak yapılan klinik değerlendirmeler sonucunda teşhisi konulabilen bir hastalıktır. Bu konuya ilişkin uygulanan metotlar, Lennard-Jones tarafından geliştirilmiş uluslararası kıstaslar dâhilinde tanımlanmıştır. Bu hastalıkta ortaya çıkan belirtiler, hastalığın fenotipi ve olduğu yer ile ilişkili olabilmektedir. CH hastalığının tanısı konulmadan önce kişilerde belirtiler görülebilmektedir (Lennard-Jones, 1989; Wehkamp vd., 2016).

2.1.2.2 Tutulum Yeri ve Yaygınlığı

CH, sindirim kanalında herhangi bir yerinde tutulum göstererek, hastalarda distal antrum ve duodenum sıklıkla etkileyen ve üst gastrointestinal alanları kapsayan bir hastalık türüdür (Sturm vd., 2019). Derin ülserleri ve intestinal tutulum ile kendisini gösteren CH, çok şiddetli, sınırlı ya da hafif derecede semptomlar ile kendisini göstermektedir. CH tanısı alan hastaların üst gastrointestinal tutulumu

oluşmuş ise, semptomlu ya da semptomsuz bir şekilde oluşmaktadır. Üst gastrointestinal kanala uzanım gösteren tutulumların tespit edilmesi, hastalığın daha şiddetli özellikler taşıma eğiliminin olduğunu göstermektedir (Seyedian vd., 2019).

2.1.2.3 Tipleri

CH, kendi başlığı altında klinik olarak üç sınıfa ayrılarak incelenmektedir. Bu sınıflar; inflamatuvar, obstrüktif-stenozan ve fistülizan (penetran) olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Her üç tipin ortak özelliği ise, perianal hastalığın eşlik edebilir olmasıdır (Chandrakumar vd., 2019). İnflamatuvar tipte görülen CH belirtileri arasında; ishal, karın ağrısı ve görülmesidir. Penetran (fistülizan) tipte ise sıklıkla intraabdominal kitle, abse ve fistül gibi belirtiler oluşmaktadır (Erol ve Algin, 2022; Chiarello vd., 2021).

Rekto-vajinal, entero-vezikal ve kolo-vezikal şeklinde sınıflandırılan farklı fistüller de oluşmaktadır. İnflamasyon oluşması, hastaların çevre doku ve organlarına yayılım gösterebilmektedir (Veauthier ve Hornecker, 2018). İnflamasyon oluşan kısmın kapalı kalması halinde, abse gelişimi meydana gelmektedir. Bununla birlikte mide delinmesi riski de yüksek olmaktadır (Sakamoto vd., 2022).

2.1.2.4 Semptomları

CH'da oluşan klinik semptomların başında; karın ağrısı, kanama, anemi ve kilo kaybı gibi belirtiler yer almaktadır (Mozaffari vd., 2021). Anal kanal üzerinde oluşan derin fissürler, anal ve perianal fistüllerin de oluşması sık rastlanan belirtiler arasında gösterilmektedir (Haddad vd., 2021). Kramp tarzında oluşabilen karın ağrısı da CH tanısı alan kişilerde yaygın görülen semptomlardandır. İnflamasyon oluşumu tüm bölgeyi etkileyen özellikte kendisini göstermiş ise, bağırsakların daralması gibi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bağırsak daralmaları sıklıkla ince bağırsak bölgesinde görülerek, daha az oranda ise kolonda tıkanmalara ve ağrıya neden olduğu bildirilmiştir (Marsilio vd., 2021).

Diyarenin görülme sıklığı oldukça yüksek olup, bazen hastalığın periyoduna göre azalma da yaşanabilmektedir. Diyare kanama olmadan devam ederek, İBH belirtilerini de içeriyor ise kişilerin CH için risk altında oldukları düşünülmektedir. CH'nın tespitinde, dışkıda mikroskopik düzeylerde kan varlığının olup olmamasına bakılmaktadır. ÜK'ye göre bazı Crohn hastalarında bu kanama daha az görülmektedir (Matsuda vd., 2022).

CH tanısı almış kişilerin ortak özelliği yorgunluk hissi yaşamalarıdır. Bu hastalarda kilo kaybının sık görülmesinin nedeni, oral alımın süreç içerisinde azalmasıdır. Kilo kaybının yaşanmasının bir diğer nedeni ise emilim bozukluklarının ortaya çıkmasıdır. Ateşin bir belirti olarak hastalarda görülmesi daha az sıklıkta yaşanan bir gelişmedir. CH bir sonucu olarak meydana gelen inflamasyon, bağırsak çevresinde delinmelere neden olabilmektedir (Gilna vd., 2022).

2.1.2.5 Komplikasyonları

CH özgü olarak yaşanan komplikasyonların başında; darlık, fistül, flegmon, abse, sindirim sisteminde delinmeler yer almaktadır. İnflamasyon sonrasında oluşan fistüller; epitel ile örtülü iki organ arasındaki trakt ya da bağlantıları şeklinde oluşmaktadır. Tüm bölgeyi etkileyen formda oluşan bağırsak inflamasyonu sinüs traktlarının gelişimine neden olmaktadır (Lee vd., 2021).

CH sürecinde oluşan fistüller; enteroenterik, enterovezikal, enterovajinal, enterokutan ve retroperitondaki fistüller olarak farklı şekilde kategorize edilmektedir. Bağırsakların iki farklı bölümü arasında oluşan fistüller; asemptomatik olarak gelişim gösterebildiği gibi, dokunarak hissedilen bir kitle olarak da kendini belli edebilir (Lundgren vd., 2021). Bu fistüller, üriner sistemde ciddi görülen enfeksiyonların oluşumuyla birlikte idrarda hava veya gaz bulunması gibi sorunlara da yol açabilmektedir (Torres vd., 2021; Yang vd., 2017).

2.1.2.6 Dünyada ve Türkiye'de İnsidansı

Niteliksel bir özellik olan sosyoekonomik durum bakımından ülkeler incelendiğinde, gelişmiş ülkelerin daha güçlü bir ekonomiye sahip olmalarına

bağlı olarak İBH'ye yakalanma riskinin de arttırdığı saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik güce sahip gelişmekte olan ülkelerde ise, İBH'nin görülme oranının daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. İklim koşulları ile birlikte bölgesel olarak İBH oranı incelendiğinde, soğuk ve kentsel bölgelerde daha yüksek olduğu görülmüştür Amiot vd., 2016).

Tüm dünyada İBH insidansı verilerine bakıldığında, ÜK için yaklaşık 0.5-24.5/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 0.1-16/100.000 kişi/yıl oranında olduğu belirtilmiştir. Prevelans verileri incelendiğinde, 396 vaka/100.000 kişi şeklinde olduğu bildirilmiştir. Dünya çapında ülkeler açısından saptanan en düşük insidans değeri ÜK için; 0.69/100.000 kişi/yıl ve CH için 0.09/100.000 kişi/yıl olarak Sri Lanka'ya ait olduğu saptanmıştır. Saptanan en yüksek değerlere sahip olan ülkenin ise; ÜK için 11.2/100.000 kişi/yıl ve CH için 17.4/100.000 kişi/yıl olarak Avusturalya olduğu bildirilmiştir (Çakır, 2019).

Ülkemizde ise 2001-2003 yıllarını kapsayan, çok merkezli bir epidemiyolojik bir çalışmanın sonuçlarına göre; ÜK insidansı 4.4/100.000 kişi/yıl, CH insidansı 2.2/100.000 kişi/yıl olarak bulunmuştur. Elde edilen bu verilere göre ülkemizde İBH insidansının Kuzey ve Batı Avrupa'dan daha az olduğu, Ortadoğu insidansına daha yakın verilerin elde edildiği bildirilmiştir. ÜK için bir karşılaştırma yapıldığında; Doğu bölgelerimizde, CH ise Marmara Bölgesinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (Dündar, 2021).

2.1.2.7 Etiyolojisi

İBH başlığı altında tanımlanan CH ve ÜK'nin ortaya çıkış nedeni hala net olarak belirlenememiştir. Ancak hastalığın oluşmasında öncü rol oynayan inflamasyonun hem başlamasında hem de sürdürülmesinde mukozal immün sistemin etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ellinghaus vd., 2015). Son yıllara ait yapılan çalışmalarda, bağırsakta immünolojik reaksiyonların olumsuz olarak etkileyebilen, bakteriyel mikroflora türevli antijenlerin olduğu bildirilmiştir (Örtqvist vd., 2019). CH ve ÜK hakkındaki bilgilere bakıldığında her iki hastalık türünün etiyolojisi ve patogenezinin hala tam olarak bilinmediği tespit edilmiştir. Ancak her iki hastalığında ortaya

ıkmasında etkili olarak birçok patojenik faktörün olduğu belirtilmiştir (Wedrychowicz vd., 2018).

Temel olarak hem CH hem de ÜK gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler, kalitatif ve kantitatif olarak anormal bağırsak mikrobiyatası, immunolojik dengesizlik arasındaki kompleks ilişkinin etkili olduğu saptanmıştır (Cleynen vd., 2016). Belirtilen tüm faktörlerin dışında sadece CH tanısı alan kişilerde, immun sistemin doğal olarak insan vücudunda bulunan luminal bakterilere hücum ettiği ve bu neden ile normal floranın bozulduğu görölmüştür. Oluşan bu durum nedeni ile CH, otoimmun hastalıklar başlığı altında değerlendirilmektedir (Haddad vd., 2021).

2.1.2.8 Epidemiyolojisi

İBH'ye yakalanma sıklığı öncelikle; kişi, yer, zaman, sosyo-ekonomik etken, çevresel faktörler gibi birçok farklı etkene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hem CH hem de ÜK görölme sıklığının dünyadaki dağılımı benzerlik göstermektedir. Dağılım ölkeler kapsamında incelendiğinde; Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, özellikle İskandinavya ve İngiltere'de daha sık göröldüğu bildirilmiştir. Buna sonuca paralel olarak; Güneydoğu Avrupa, Güney Afrika ve Avustralya'da daha az göröldüğu belirtilmiştir (Erculiani vd., 2021).

İki farklı hastalık formunun cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde ise; CH insidansı kadınlarda, ÜK insidansı erkeklerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sosyo ekonomik durumu iyi olan kişilerin uzun süre kapalı alanlarda çalışma zorunluluğu olan kişilere göre görölme sıklığı arttığı belirtilmiştir (Tsai vd., 2021). Epidemiyolojik olarak belirtilen genetik ve immünolojik faktörlerin sonuçlarına bakıldığında İBH'nin, kalıtsallık ve çevresel faktörler ile ilişkili olarak gelişim gösterdiği bildirilmiştir. Etkili olarak gösterilen faktörlere ilişkin veriler incelendiğinde, hem CH hem de ÜK'in etiyolojisinde bu etkenlerin heterojen bozukluklara neden olduğu sonucuna varılmıştır (Ruiz vd., 2021).

2.1.2.9 Genetik Yatkınlık

İBH başlığı altında incelenen CH ve ÜK gelişiminde etkili olan immun regölasyon şeklindeki bozulmalarda öncelikle hastaların genetik yatkınlığa sahip

olması muhtemel sebep olarak görülmektedir. Şimdiye kadar tanımlanan birçok genin CH tanısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bildirilen bu genlerin doğuştan hastalarda bulunan patern tanımlı reseptörlerle, epitel bariyer homeostazi faaliyetleriyle, otofaji ve lenfosit farklılaşmasında ve epitel bariyer bütünlüğün sağlanmasında etkili olduğu saptanmıştır (Choi vd., 2021). Bu neden ile İBH için en güçlü risk faktörü, aynı hastalığa sahip akraba ilişkilerinin bulunmasıdır. CH tanısı alan kişilerin, birinci derece akrabalarında bu hastalık bulunuyor ise, benzer yaş gruplarındaki insanlara göre 12-15 kat daha fazla yakalanma riskinin olduğu sonucuna varılmıştır (Sandall vd., 2021). Ailesel kümelenme olarak tanımlanan bu durum, hastalığa ilişkin ortak çevresel risk faktörlerine sahip olmalarından dolayı kaynaklanmaktadır (O'Rourke vd., 2021).

CH tanısı olan hastaları önemli derece ilgilendiren, genlerin rolü birçok farklı çalışmaya konu olmuştur. Şimdiye kadar yapılan araştırmaların sonucuna bakıldığında, çoğu genin CH seyrini belirlediği bildirilmiştir (Pernomian vd., 2020). CH genetik profilini uygun olarak sınıflandırmanın yapılabilmesi için sayısız denemeler yapılmıştır. Bu bağlamda CARD15 geni üzerinde yapılan araştırmada; CH için hastalık modifiye edici bir gen olarak tanımlanmıştır. CARD15 geni üzerindeki mutasyonların klinik açıdan CH tanısı için önemli olduğu ile ilgili yayınlanmış birçok çalışma bulunmaktadır (Margolis vd., 2021). Genin mutasyon sonrasında bulunduğu bölge, hastalığın gelişmesi ile ilişkili olduğunda dair birçok veriler sağlanmıştır. Bu verilerin içeriği koloniklokasyonun yokluğu ile CH arasındaki bağlantıları gösterirken, ileal hastalık alanı ile CARD15 mutasyonlarının paralellik gösterdiği bilgisi desteklenmiştir (Iqbal Siddique vd., 2021). Başka bir araştırmada ise İBH'nin gelişimi ile ilişkilendirilmiş 200'den fazla gen olduğu bildirilmiştir (Okobi vd., 2021; Passarella vd., 2021).

CH'na farmakogenetik olarak etki eden faktörlerin, hastalığın terapötik mekanizmasında ve prognozunda önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir. Genlerin, alınan ilaçların etkinliğinde ve yan etkilerinin oluşmasında rolleri bulunmaktadır. Aynı zamanda; emilme, taşınma ve atılma ile ilgili karmaşık mekanizmalardaki etkileşimin oluşumunda da görevleri bulunmaktadır (Tsianos vd., 2012). Bu bakımdan gelecekte yapılması planlanan çalışmaların tek tip

fenotipli hastalar üzerinde geniş ve ileriye dönük olması amaçlanmıştır. Fonksiyonel olarak elde edilen veriler ile genetik ilişkiler arasında farklı birçok bağlantı bulunmuş olup, bu konuya ilişkin çalışmaların derinlemesine incelenmesi gerektiği fark edilmiştir (Zoheir vd., 2022).

2.1.2.10 Tedavisi

CH'nin tanımlanan net bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın kapsamında uygulanan tıbbi yönetimin temel prensibi; klinik ve endoskopik nüksü, daha sonrasında ise bağırsakta oluşan iltihaplanmayı tedavi etmektir. Bu tedavi için kullanılan her türlü cerrahi müdahalenin en aza indirmesi ise en önemli amaç olarak belirtilmiştir. Geleneksel şekilde sınıflandırılan tedavi yöntemlerine koşullara uygun olarak başvurulmaktadır (Campos vd., 2016; Pudipeddi vd., 2019).

2.2 Crohn Hastalığı, Gıda ve Beslenme İlişkisi

CH ve kişilerin diyet tercihleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Buna örnek olarak CH tanısı alan kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada; rafine karbonhidrat, hayvansal protein ve toplam yağ oranı daha yüksek diyet tüketiminin hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir. Aşırı şekilde işleme tabii tutulmuş gıdaların fazla tüketildiği toplumlarda ise, CH'nın daha yaygın şekilde rastlanıldığı görülmüştür. Batı tarzı beslenme alışkanlığına sahip ülkelerde yaygın olarak tüketilen çoklu gıda katkı maddelerinin, kişilerin doğal mikrobiyotasında bulunan konakçı bariyerin fonksiyonunu bozduğu veya bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebildiği bildirilmiştir. Bu bağlamda kişilerin yeme alışkanlıklarındaki düzenin ve endüstriyel gıdalara olan talebin değişiklik göstermesi, doğru orantılı olarak CH'nın görülme sıklığının dünya genelinde yükselmesine neden olmuştur (Torres vd., 2017; Lewis vd., 2018).

Lei vd. (2012)'nin yapmış bir çalışmada, *Nigella sativa* (Çörek Otu) ve bileşeni olan timokinonun, T hücreleri tarafından immun cevaba karşı bir ajan olarak kullanılabileceği, bu sayede fagositik hücrelerde anlamlı bir artış sağladığı tespit edilmiştir. Artış sonrasında immun sistem mekanizmada çörek otu immunmediyator bir etki göstermiştir. Bu etki ile çörek otu, İBH'de oluşan akut

ve kronik yangının başlaması ve ilerlemesi evrelerini kapsayan inflamatuvar hücrelerinin tedavisinde kullanılabilecek bir gıda bileşeni olabileceği belirtilmiştir.

Essafi-Benkhadir vd. (2012) tarafından Ayva (*Cydonia oblonga*) elde edilen hidroalkolik özüt incelenmiş olup, trinitro benzenin neden olduğu ÜK hastalığına olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda uygun dozda uygulanan ayva suyu ve ayvanın hidroalkolik özütünün, ÜK sonrasında oluşan bağırsak lezyonlarını önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda ayva özütünün polifenolik içeriğinin İBH'de oluşan inflamasyonu anlamlı derece azalttığı tespit edilmiştir.

Lenoir vd. (2012) yılında, Limon Mineçiçeği (*Aloysia triphylla*) elde edilen çayın etkisi üzerine gerçekleştirilen çalışmada, bağırsak düz kaslarında bir gevşemenin sağlandığı tespit edilmiştir. Bu gevşeme ÜK tanısı alan hastaların yakınmalarında gerilemeye neden olarak olumlu bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Oluşan etki mekanizması sonucunda limon mineçiçeği ile hazırlanan bitki çaylarının, ÜK hastalığına karşı koruyucu bir etkisinin olduğu bildirilmiştir.

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisinin anti-ülser aktiviteye sahip olduğu, bu sayede gastrointestinal sisteme karşı olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Sarı kantaron müsilajı kullanılarak, gastrointestinal sistem ağrısı olan insanlar üzerinde çalışma yapılmıştır. Çalışmada ÜK tanısı alan kişilerin semptomlarından; mide yanması, bulantı, iştah kaybı gibi durumlarda iyileşme gözlenmiştir (Mozaffari vd., 2011).

Kenevir (*Cannabis sativa*) bitkisinden elde edilen bir grup aromatik hidrokarbon bileşikleri, kannabinoid adı verilen ortak bir isim kapsamında incelenmektedir. Kannabinoid ve ÜK hastalığını ilişkin Koca vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, bu grupta bulunan bileşiklerden en yaygın bulunan tetrahidrokannabinoid (Δ^9 -THC) ve kannabidiol (CB) mekanizması sıçanlar üzerinde incelenmiştir. Sonuç olarak immün fonksiyonlarla ilişkili olan ve periferik dokular içerisinde yer alan kannabinoid reseptörü tip-2 (CB2)'nin immünmodulator etkisi bulunduğu tespit edilmiştir. Esrar bitkisinin immünmodulator etkisi, ÜK gelişimi olan sıçanlarda inflamasyonu inhibe ettiği

bu sayede, immün fonksiyonların iyileştirilmesinde etkili olduğu saptanmıştır (Koca vd., 2020).

Isırgan otu (*Urtica dioica*) geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılması ile ilgili olarak Kikut vd. (2021)'nin yapmış olduğu bir çalışmada, CH tanısı alan kişilerin semptomlarından olan ağrı ve inflamasyonun anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu sayede ısırgan otunun gastrointestinal sistemde koruyucu bir etkisinin olduğu bildirilmiştir. Isırgan otunun tüketiminden sonra salgılanan anti-TNF-  antikorlarının, antienflamatuar, antioksidan, sitotoksik ve antibakteriyel etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Morsalkım (*Withania somnifera*), CH tanısı alan kişilerin plazmasında oluşan inflamatuvar yanıtlarının düzenlenmesinde etkili olduğu, bu sayede hastalığın klinik seyri üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Morsalkımdan elde edilen reçinede ilk kez görülen beyaz kan hücreleri lenfositlerince ifade edilirken gizli sinyalleme molekülleri olarak tanımlanmıştır. Bu grupta olan sitokinlerin bir grubu olan interlökin-6 (IL-6) etkinlik endeksi ile plazma seviyelerini ve aktif Crohn hastalığı taşıyan hastalardaki Creaktif proteinini (CRP)  nemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Pawar vd., 2011).

Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) yapraklarından elde edilen flavonoidler, en yüksek konsantrasyona sahip bileşikler olarak tanımlanırken, bu bilgiye ek olarak polifenoller ve terpenlerinde bulunduğu bildirilmiştir. Biberiye ile ilgili olarak, Minaian vd. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada ise biberiyeden elde edilen hidroalkolik özü ve uçucu yağın, kolon dokusu lezyonlarını ve kolit sıklığını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Bu da biberiyenin antiinflamatuvar aktivitesinin olduğunu göstermektedir.

2.2.1 Dünyada ve Türkiye'de Yürütülen Araştırmalar

CH oluşumu kapsamında değerlendirilen patogeneze faktörlerinden olan mevcut çevresel etkenler, hastalığa olan genetik yatkınlık ve bağırsak mikrobiyomundaki değişikler ile karakterize olarak ilerleme gösteren bir hastalık olarak görülmektedir (Sartor ve Wu, 2017).

Lewis ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, kişilerin uzun süreli olarak steroid kullanımına maruz kalması, antitümör nekroz faktör (TNF) ajanlarının sekresyonunda artışa neden olduğu saptanmıştır. Artışa bağlı olarak CH hastalığının ilerlemesine neden olabilecek yan etkilerin arttığı, bu kapsamda kişilerde mortalite oranının yükseldiği tespit edilmiştir. Mortalitede yaşanan artış nedeni ile güncel, güvenilir ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Gajendran ve ark. (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada, kişilerdeki lif alımının CH riskini düşürdüğü tespit edilmiştir. Çoklu gıda katkı maddeleri ile kombine edilebilen bazı besinlerin içerisinde bulunan etken maddelerin CH riski ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (Pudipeddi vd., 2019). CH yönetimi için yapılan güncel çalışmalarda, bazı etken gıda bileşenlerinin hariç tutulması gerekliliği, önemli bir kriter olarak belirtilmiştir (Jurjus vd., 2016).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde CH tanısı olan çocuklarda üzerinde yapılan bir çalışmada 70 yıl önce CH’nın tedavisinde geleneksel bir yöntem olan “spesifik karbonhidrat diyeti” nin uygulanmasına ilişkin dikkat çeken sonuçlar elde edilmiştir (Lichtenstein vd., 2009). Diyet programı; badem, fındık, hindistan cevizi ve unları içerirken, tahıllardan (buğday, pirinç, mısır) gibi bazı besin maddeleri, fermente yoğurt dışında kalan süt ürünlerinin çoğunun tüketimi kısıtlanarak oluşturulmuştur. Şeker kaynağı olarak ise sadece fruktozun tüketimine izin verilmiştir. CH tanısı alan çocuklar üzerinde yapılan bu retrospektif çalışmada, spesifik olarak uygulanan karbonhidrat diyeti sonrasında laboratuvar inflamatuvar belirteçleri değerlendirildiğinde kişilerin bağırsak mukozal sisteminde iyileşmelerin olduğu görülmüştür (Vrdoljak vd., 2022). Bu neden ile hastalığın klinik tablosunda olumlu etkilerin arttığı tespit edilmiştir. Ancak bu sonuçların tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Yapılan araştırmalarda gıda bileşenlerinin bağırsak hastalıklarının bir formu olarak tanımlanan CH ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Batı diyetlerinin içeriği incelendiğinde, L-karnitin, bazı yağ asitleri ve yağca zenginleştirilmiş olan ürünlerin sıkça tüketildiği görülmüştür. Tüketilen besinlerin içeriğinin yağdan

daha zengin olması, kronik bağırsak hastalıklarından biri olan CH'nı ve diğer atardamarları etkileyen hastalıkların oluşmasını desteklediği belirtilmiştir.

Buna zıt bir etki olarak arbazoller veya triptofan açısından zenginleştirilmiş proteinlerin diyetle yer almasının ise, CH oluşum riskini azalttığı saptanmıştır. CH tedavi planının belirlenebilmesi için, “mikrobiyom-bağıışıklık-diyet” etkileşiminin sonuçları incelenmeli ve buna uygun olarak gıda kökenli yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir.

CH açısından meyve kaynaklı ürünlerin içeriğindeki lifin, tahıl veya baklagiller kaynaklı olanlardan daha az yarar gösterdiği bildirilmiştir. Kişilerde gerçekleşen koruyucu etkinin oluşumunda, lifin bağırsak bakterileri tarafından proinflatuar mediatörlerin transkripsiyonunu engelleyen kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA) metabolize edilmesinden dolayı olduğu varsayılmıştır.

Omega-3 yağ asitleri tüketiminin incelendiği bir çalışmada, Omega-3 yağ asidi alımının omega-6 yağ asidi alımı ile dengeli bir biçimde alınmasının, inflamatuvar yanıtın kontrol edilmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Ancak oluşan antiinflamatuvar etki mekanizmasının, CH' nın seyri açısından tam olarak koruyucu bir rol oynaması hakkında görüş birliğine varılamamıştır (Sabino, Lewis ve Colombel, 2019).

2.2.2 Crohn Hastalığı ve Gıda Kaynaklı Biyoaktif Bileşiklerin Etkileşimleri

Spagnuolo vd., (2017) yılında yapmış oldukları bir çalışmada, beta-glukan, inositol ve bazı sindirim enzimlerini bulunduran Mesalamin isimli takviye karışım, CH üzerine uygulanmıştır. Uygulama sonrasında CH tanısında yer alan belirtilerden özellikle; şişkinlik, gaz ve karın ağrısı gibi durumların hafiflediği ve hastaların genel klinik tablosunda iyileşmelerin olduğu gözlemlenmiştir. CD tanısı alan kişilerde betakaroten takviyesi verilmesinin terapötik etki oluşturup oluşturmayacağına dair yapılan bir çalışmada, bağırsaklarda oluşan inflamasyonun nedeni olarak mikroRNA'lar (mRNA'lar) ve global DNA metilasyonunun mekanizması araştırılmıştır. Araştırmada sonucunda betakaroten takviyesi yapılarak tedavi edilen grupta, istenmeyen hücre çoğalması durumu analiz edildiğinde proliferasyon seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (Gok, 2022). Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, CH tanısı alan

kişilerin betakaroten takviyesi kullanmasının, mRNA metilasyonunun regüle olmasına, bu sayede hastalığın semptomlarında hafifleme sağlanabileceği kaydedilmiştir (Naqvi vd., 2021). Kurkumin sarı kökten alınarak elde edilen aktif bir bileşendir. Özellikle İBH sınıfına dâhil edilen ÜK ve CH gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisine eşlik edebilen iyi bilinen bir anti-enflamatuvar madde olarak tanımlanmaktadır. Kurkuminin bu anti-inflamatuvar etkisi, sindirim sisteminde meydana gelen inflamatuvar yanıtın engellemesinden dolayı oluşmaktadır. Kurkaminin oluşturduğu olumlu yanıt, bağırsak bariyerinin iyileşme sürecini de desteklemektedir (Nair ve Paliwal, 2021). Bununla ilgili olarak *in vivo* ortamda sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, peritoneal nötrofillerinde 5-lipoksijenaz aktivitesinin inhibe olduğu, böylece CH belirtilerinin alevlenmesine karşı anti-inflamatuvar yanıt oluşmasını sağladığı bildirilmiştir (Marsilio vd., 2021). Bu yanıt ile bağırsak bariyerinin korunduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda kurkaminin insan trombositlerinde 12-lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivitelerini inhibe ettiği bu sayede antioksidatif aktivite sergilediği saptanmıştır. Kurkaminin bu etki mekanizması, CD teşhisinden sonra sindirim sisteminde bulunan mukoza zarındaki inflamatuvar süreçleri rahatlattığı belirtilmiştir (Goulart vd., 2021).

2.2.2.1 Uluslararası Araştırmalar

Spagnuolo vd., (2017) yılında yapmış oldukları bir çalışmada, inositolün CH hastalığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya göre CH hastalığı olan iki farklı gruba Mesalamin adı verilen inositol etken maddeli ilaç tedavisi yapılmıştır. Sonuç olarak inositol varlığında tedavi gören hasta grubunun, hiçbir müdahale edilemeyen kontrol grubuna göre, karın ağrısı ve şişkinlik gibi şikâyetlerinin büyük oranda azaldığı saptanmıştır. Yapılan bu tez kapsamında elde edilen bulgular ve bu çalışmanın sonucuna göre; yüksek inositol dozun sitotik etkiyi azaltarak, hücre canlılığının inhibe etmesi, CH hastalığının semptomlarını hafiflettiği sonucunu göstermektedir. Beta-karotenin kolon kanseri dahil olmak üzere diğer CH gibi inflamatuvar bağırsak hastalarının önlenmesine dair terapötik etkilerin incelenmesine yönelik, Kim ve ark., (2019) yılında yapmış oldukları çalışmaya göre, moleküler mekanizmanın anlaşılması için kolon kanseri kök hücrelerinde mikroRNA'lar (mRNA'lar), histon

asetilasyonu ve global DNA metilasyonu araştırılmıştır. Bu kapsamda Beta karotenin kolon kanser açısından değerlendirilen HCT116 hücre hatlarının dizilimi akış sitometrisi ile incelenmiştir. Hücre çoğalması sonuçlarına bakıldığında, betakaroten ile tedavi edilen grubun inflamasyon seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu kaydedilmiştir. Bu sonuçlar bağlamında, kolon kanseri ve diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarına sahip bireylerin mRNA metilasyonu regüle olarak, semptomların hafiflediği bildirilmiştir.

CH ve bazı gıda kaynaklı ürünlerin içeriğinde bulunan önemli biyoaktif bileşiklerin etkileşimlerini irdeleyen ve alanyazında taranan Uluslararası ve Ulusal seviyede öne çıkan araştırmalar üzerinde durulmaktadır. CH ve biyoaktif bileşikler arasındaki etkileşimleri belirlemeye dönük alanyazından çıkarılan araştırmaların sonuçları Tablo 2.1’de gösterilmektedir. Buna göre; Mersingiller, Papatyagiller, Turpgiller, Kadıntuzlugiller, Patlıcangiller ve Ballıbabagiller familyalarına ait bitkilerin İBH üzerine antiinflamatuvar etkiye sahip biyoaktif bileşikler içerdikleri görülmektedir. Ayrıca zambakgiller familyasından Tıbbi sarısabır (*Aloe vera*) bitkisinin immünsitimülatör ve kadıntuzlugillerden Bodur Kadın Tuzluğu (*Berberis*) bitkisinin ise, CH karşı koruyucu özellikleri olduğu dikkat çekmektedir.

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları

Besin Adı	Familyası	Etkisi	Etken Madde	Referans
Yeni Bahar	Mersingiller	Anti-inflamatuar	Beta-Phellandren-6-ol	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Phellandren-6-ol .
Tıbbi sarısabır (<i>Aloe vera</i>)	Zambakgiller	İmmün sitimül atör	Antrakinonlar: (barbaloin, aloin, emodin, aloe-emodin, antranol, krizofanik asit gibi serbest antrakinonlar)	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Barbaloin . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aloin . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emodin . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aloe-emodin . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/SE-8605289-D0
Enginar (Fransız)	Papatyagiller	Anti-inflamatuar	Sinnamik asitler	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cinnamic-acid .
Roka	Turpgiller	Anti-inflamatuar	İndolilglukozinolat.	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indolylglucosinolate .
Patlıcan	Patlıcangiller	Anti-inflamatuar	Antioksidanlar, Saponin, Acidum Klorojenik asit	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acidum-gadobenicum . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/198016 https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1794427
Bodur Kadın Tuzluğu (<i>Berberis</i>)	Kadıntuzluğugiller	CH koruyucu/önleyici	Berbamin, Palmatin, Oksiberberin, Kolumbamin, Lambertin-hidroksit	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxyberberine . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Berbamine https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Columbamine . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Palmatine . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lambertine-hydroxide .
Fesleğen	Ballıbabagiller	Anti-inflamatuar	Trans-Izoeugenol, Linalool, Eugenol	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isoeugenol https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linalool . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eugenol

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları (devamı)

Besin Adı	Familyası	Etkisi	Etken Madde	Referans
Pancar	Ispanakgiller	CH koruyucu/önleyici	Betasiyanin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betacyanin
Kara Turp	Turpgiller	Anti-inflamatu ar	Desulfo-glukorafanin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71776964
Karabuğday	Kuzukulağı giller	Anti-inflamatu ar	Kolin, Klorojenik asit, Fagopirin, 1-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-D-myo-inositol(1-)	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorogenic-acid https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Choline https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fagopyrin https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-D-myo-inositol_1
Kabak	Kabakgiller	Anti-inflamatu ar	Askorbik stearat, Betakaroten	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-Ascorbic-acid-monostearate https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Carotene
Kızılcık Suyu	Kızılcık giller	Anti-inflamatu ar	Salisilik asit, proantosiy anidi, triterpenoidler	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Salicylic-acid https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Proanthocyanidin https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triterpenoids
Üzüm	Asmagiller	Anti-inflamatu ar	Resveratrol	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol
Zeytin	Zeytingiller	Anti-inflamatu ar	Oleuropein	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oleuropein
Antep Fıstığı	Sakızağacı giller	Anti-inflamatu ar	Kuersetin, Luteolin, Eriodiktyol, Apigenin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Luteolin https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eriodictiol https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin
Biberiy e	Ballıbabagiller	CH koruyucu/önleyici	Karnosol, Rosmarinat, Rosmanol	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carnosol https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosmarinate https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosmanol
Aspir Yağı	Papatyagiller	İmmün sitimülato r ve sitokin arttırıcı	Oleik asit	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oleic-acid

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları (devamı)

Besin Adı	Familyası	Etkisi	Etken Madde	Referans
Susam	Baharat	Anti-inflamatu ar	Palmitik asit Stearik asit Oleik asit Linoleik asit	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Palmitic-acid . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Stearic-acid . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oleic-acid https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linoleic-acid .
Demirhindi	Baklagiller	Anti-inflamatu ar	Pektin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pectin .
Çay	Çaygiller	CH koruyucu/önleyici	L-tanin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-Theanine .
Kekik	Ballıbabagiller	CH koruyucu/önleyici	Timol, Karvakrol	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thymol . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvacrol .
Su Teresi	Turpgiller	CH koruyucu/önleyici	Apigenin, Betakaroten, Biotin, Retinol	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Carotene . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Biotin . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Retinol .
Maydan oz	Maydanozgiller	Anti-inflamatu ar	Apigenin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin .
Biber (siyah)	Patlıcangiller	Anti-inflamatu ar	Piperin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Piperine .
Trabzon Hurması	Abanozgiller	Anti-inflamatu ar	Betakaroten Kuersetin	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Carotene . https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin
Ananas	Ananasgiller	Anti-inflamatu ar	Linolenik asit	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linolenic-acid .

Kaynak: NCBI, 2021

2.2.2.2 Ulusal Araştırmalar

Dünyada ve Türkiyede çok çeşitli besin ve besin öğelerinin tüketimi, sağlık üzerinde olumlu etkilerin oluşmasına, böylece kronik hastalıklardan korunmaya katkısının olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla ilgili olarak domateste bulunan likopen, somon balığında bulunan omega-3 yağ asitleri ve soyada bulunan fitoöstrojenler gibi fonksiyonel özelliğe sahip bileşenlerin

düzenli olarak tüketiminin, CD ve ÜK'in semptomlarını hafiflettiği tespit edilmiştir (Altınok vd., 2021).

Ülkemizde Kuzey Anadolu'da doğal olarak rezene bitkisi yetiştiriciliği yapılmaktadır. Aynı zamanda Ege ve Akdeniz bölgelerinde kültürü de yapılmaktadır. Rezene bitkisinin bütün organları uçucu yağ bakımından zengin bir içeriği sahiptir. İçeriğinde bulunan bu uçucu yağın %60'ından fazlasını (%50-75) transanetol, %15'inden fazlasını fenkon (%12-33) ve %5'den az kısmını (%2-5) ise östragol bileşikleri oluşturmaktadır. Türkiye'de birbirinden farklı 8 bölge içerisinden toplanan tatlı rezene tohumlarından elde edilen uçucu yağlar incelenmiştir. Bu uçucu yağlar arasında bulunan; trans-anetol, limonen, östragol, fenkon, γ -terpinen ve α -pinen bileşiklerinin dispeptik rahatsızlıklar başta olmak üzere, İBH sempoalarında hafifletici etkisinin olduğu saptanmıştır. Özellikle ÜK tanısı alan bebeklerde ve küçük çocuklarda oluşan gaz ve kolik tarzındaki gastrointestinal şikâyetlerin, rezeneden elde edilen çayın tüketilmesi halinde azaldığı bildirilmiştir (Özen, 2019).

CD yönelik tıbbi tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. CD tıbbi tedavisi, gıdalardan faydalanılarak ve doğru beslenme yaklaşımları ile birlikte yönetilmelidir. CD, kişide nütrisyonel sorunları arttırdığı gibi, beslenme alışkanlıkları ve besinler hastalığın seyrini olumlu veya olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple, besinlerin içerdikleri etken bileşiklerin hastalığın belirtileri üzerindeki etkilerini belirlemeye dönük araştırmalara gerek duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, gıda kaynaklı biyoaktif bileşiklerin CH üzerindeki etkilerini *in siliko*, *in vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırmaktır. Bu şekilde, CD ile ilgili ulusal/uluslararası nütrisyonel araştırmalara katkıda bulunmak, gıdalar ve beslenme ile CD arasındaki olumlu veya olumsuz etkileşim iddialarına, yapısal biyoloji, hücre kültürü ve gen ekspresyonu yöntemlerini kullanarak deneysel bulgulara dayalı yanıtlar ortaya koymak hedeflenmiştir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 HCT-116 Hücre Hattı

Bu araştırmada kullanılan HCT116 (ATCC® CCL-247) yetişkin erkek kolon kanseri hücre soyları İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi (İZÜ) Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarı hücre hattı koleksiyonundan temin edilmiştir. Kriyovial kaplar içerisinde bulunan HCT116 hücre hattı, 80 °C’den alınıp çözündürülerek kültüre edilmiştir. Elde edilen kültür, *in vitro* analiz çalışmasında kullanılmıştır.

3.1.2 Biyoaktif Bileşikler

Crohn Hastalığı (CH) ile ilişkili olan besinler ve içerdikleri biyoaktif bileşikler hakkındaki detaylı bilgi, Nutrition in Immune Balance (Nimbal) (www.nimbal.org), PubMed/PubChem (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) ve Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics A Curated Database (IMPPAT) (<https://cb.imsc.res.in/imppat/basicsearchauth>) gibi farklı platformlarından taranarak elde edilmiştir. Kapsamlı olarak taranan bileşiklerden Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ile en yüksek ve en düşük kimyasal skor (afinite) gösteren, biotin (Solgar, New Jersey, USA) ve betakaroten (BASF, Darmstadt, Almanya) İstanbul piyasasındaki tedarikçilerden temin edilmiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 *In siliko* Analizi

In siliko moleküler modelleme analizleri, laboratuvar ortamında gerçekleştirilmesi planlanan ancak deneysel çalışmalarda izlenmesi mümkün olmayan, proteinlerin fonksiyonel özelliklerinden sorumlu, bunların üç boyutlu katlanmaları ve kimyasal yapılarına bağlı hedef ligand moleküller ile interaksiyon potansiyellerini net ve detaylı bir şekilde belirleyen bir yöntemdir. *In siliko* analiz yöntemlerinin kullanılması, bilgisayar programları ve oluşturulan simülasyonlar

yardımı ile yapılmaktadır. *In siliko* analiz yönteminde bulunan veriler, deney sonuçlarının muhtemel tespitlerinin yapılmasına olanak vermektedir (Vivona vd., 2008). *In siliko* yönteminde kullanılan protein parçalama simülasyonu sayesinde, hücre davranış modellemeleri ve biyoproses optimizasyonlarının analizi gerçekleştirilir (Lescot, 2002; Wishart, 2006).

In siliko yöntemi etkileşimi tahmin edilmesi istenen hedef proteinin yapısal analizini yapmaktadır. Hedef proteinin yapısal olarak benzediği diğer protein yapıları belirlenir. Bu sayede protein-protein etkileşimleri hedef protein içinde geçerli kabul edilir. Hedef protein ve diğer protein yapıları arasındaki kimyasal afinite değeri, *in siliko* yöntem algoritmaları kullanılarak hesaplanır. Sonuç olarak, protein moleküllerinin birbiri ile uyum derecesi, fonksiyonları ve bağlanma enerjileri değerlendirilmiş olur (Lengauer ve Rarey 1996; Kitchen vd., 2004; Thavamani vd., 2015).

Bu aşamada, hedef protein olarak Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000106546-AHR>) ve seçilen biyoaktif bileşikler (Ligand) arasındaki etkileşim *in siliko* moleküler kenetlenme yazılımı kullanılarak incelenmiştir. Burada amaç, biyoaktif bileşiklerin AhR ile oluşturdukları etkileşimleri tahmin etmektir (Lescot, 2002).

Protein ve ligand kenetlenme modelleme sonuçları AutoDock yazılımı ile üç boyutlu simüle edilerek, yapısal özelliklerine ilişkin veriler kaydedilmiştir. Protein yapılarına ait dört karakterli ID (Identity) bilgileri <https://www.proteinatlas.org/> web sayfasındaki kodlar ile belirlenmiştir. Kodun içerisinde yer alan veriler Chimera 1.15 programına yüklenmiş ve dosya uzantısı Protein Data Bank (.pdb) formatında dosya olarak indirilmiştir (Berman vd., 2000). Pdb dosyası, moleküler etkileşimlerine ait bağlanma enerjilerinin hesaplanmasında ve makromolekül yapısına ait atomik koordinatlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Koordinatlarının belirlenmesi, ligand konformasyonunun bağlanma bölgelerine ait geometrisini, pozisyonunu ve oryantasyonunun belirlenmesini sağlar (Wishart, 2006).

AutoDock yazılımında kullanılan .pdb formatı Chimera 1.15 yazılımı ile elde edilmiştir. Veri dosyası Autodock programına girdi (input) olarak kopyalanmıştır.

Kopyalamadan sonra yeni formatlı dosyadaki protein ve ligand yapılarına ait olmayan amino asitlerin rezidüleri (ligandlar, iyonlar ve su) ligand ve protein yapılarına ait tek ve kararlı bir zincir elde etmek için uzaklaştırılmıştır. Bu bağlamda hedeflenen tek zincir protein yapısına ait aktif bölgelerin; x, y ve z koordinatları belirlenmiş ve protein-ligand yapılarına; polar hidrojen ve Kollman şarj unsurları dâhil edilmiştir. Son olarak, protein-ligand kenetlenme dosyasına ilişkin veriler Protein Data Bank, Partial Charge (Q), & Atom Type (T)) format (.pdbqt) formatında kaydedilmiştir (Kitchen vd., 2004).

3.2.1.1 Biyoaktif Bileşiklerin Yapılarının Hazırlanması

Biyoaktif bileşiklerin (Ligand) PubMed/PubChem (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) veri tabanından ID numaraları alınmıştır. ID verileri, Simulation Description Format (.sdf) uzantısı olarak indirilmiştir. ID numaraları Chimera 1.15 programına aktarılmış, üç boyutlu yapı formatı .pdb dosyasına çevrilmiş ve en kararlı hal (minimum enerjili) konformasyonunu bulmak için optimize edilmiştir. Bu işlem sonucunda elde edilen en kararlı hal konformasyonunun, AutoDock Tools (ADT) programında yapılan moleküler kenetlenme işlemi sonuçları ile aynı çıkması gerekmektedir (Thavamani vd., 2015).

3.2.1.2 Doking Yönteminin Validasyonunun Yapılandırılması: Agonist ve Antagonist

Kenetlenme için ligand hazırlanmasında optimizasyon işlemi tamamlanan bileşiklerin .pdb formatı, ADT kullanıcı ara yüzüne girdi olarak aktarılmıştır. Bu format üzerinden torsiyon kökü ve ligand molekül yapısında bulunan torsiyon sayısı belirlenmiştir. Son aşama olan doking işlemi için, bileşiklerin molekül yapıları .pdbqt formatında ayrı bir dosya halinde kaydı yapılarak hazır hale getirilmiştir. Ligand molekülünün optimize hali olarak değerlendirilen .pdbqt formatının tasarımı, polar hidrojen ve Kollman şarj eklenme işlemleri gerçekleştirilmiştir (Zoheir vd., 2022).

3.2.1.3 AutoDock Tools 1.5.7 ile Doking Hesaplamaları

Ligand yapısına ait koordinatlar ve aktif bölge seçimi, grid parametreleri kullanılarak Dell Precision T3600 Intel Xeon E5-1620 sistemi üzerinden gerçekleştirilmiştir. Seçim işleminden sonra gridbox haritası oluşturulmuş ve yeni veriler grid parameter file (.gpf) uzantısı şeklinde kaydedilmiştir. Dosyadaki kartezyen koordinatları ve boyut değerleri, kenetlenme hesaplamaları için tek girdi dosyasıdır. Bu aşamada karakteristik boyut, 20 olası konformasyon eşleştirmesi simüle edilmiş ve eşleştirme sayıları belirlenmiştir. Komut sonuçları ligand yapılarına ait konformasyon skorlama fonksiyonlarını ve skor sonuçlarına göre bağlanma afinite değerleri hesaplanmıştır (Thavamani vd., 2015).

3.2.1.4 Hedef Proteinin Hazırlanması: AhR Proteini

AhR ile eşleştirilecek ligandlar ADT yazılım programı protokolleri uygulanarak optimize edilmiş, komut sistemi üzerinden işlemlere tabii tutulmuş, parametreler .pdb formatında Chimera 1.15 programı kullanılarak kaydedilmiştir. Yapılar ADT yardımıyla açılmış, aktif bölgede yer alan rezidüler silinmiş ve hidrojen bağı ve Kollman şarj eklenmesi gerçekleştirilmiştir. Kenetlenmede kullanılacak .pdbgt formatına bu aşama da geçilmiş ve yeni yapıya ait veriler .pdbgt formatında indirilerek kenetlenme süreci başlatılmıştır (Vivona vd., 2008).

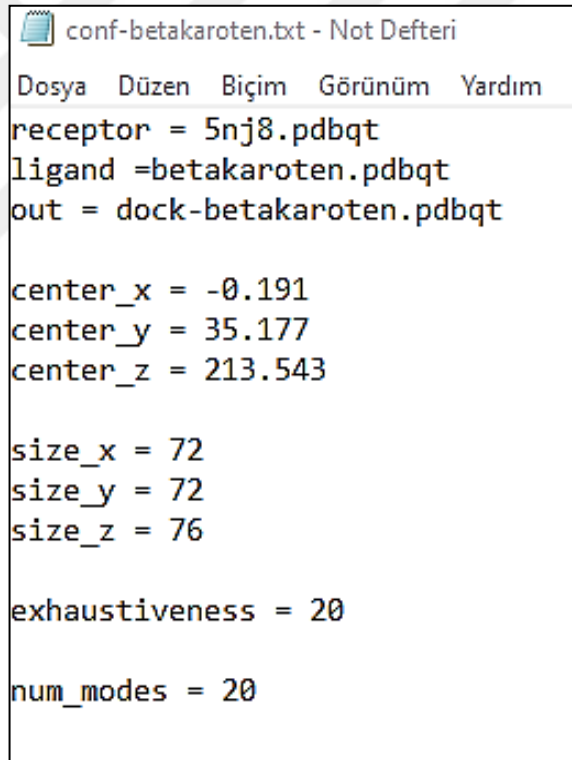
3.2.1.5 Ligandların Hazırlanması

Ligand yapılarının, optimize koşulları sağlayıp sağlamadığı kontrol edilir. Optimize koşulları sağlayan ligand yapılarının doklama işlemi sırasında kullanılabilmesi için tüm veriler Windows komut sistemine işlenmiştir. Chimera 1.15 yazılımına log. txt dosyası formatında bulunan ligand yapıları aktarılır ve elde edilen yeni yapının bilgileri. pdb dosyası halinde kaydedilir. Bu sayede vina AutoDock yazılım sistemlerinde gerçekleştirilecek docking işlemi için ligand yapıları hazırlanmış olur. Bu programın öncesinde gerçekleşen ligand yapısının hazırlanma işleminde ADT ara yüzü kullanılmış olup, öncelikle torsiyon kökü belirlendikten sonra dönebilen bağ sayısı belirlenmiş ve dosya. pdbgt formatında kaydedilmiştir (Thavamani vd., 2015).

.

3.2.1.6 AutoDock Vina ile Doking Hesaplamaları

Protein ve ligand yapılarının ADT ile hazırlanan formatlar, .pdbqt dosyası şeklinde indirilmiştir. AutoDock Vina ile doking işlemi için protein-ligand dosyalarına ilişkin bilgiler ayrı bir dosya olarak indirilmiştir. Dosyada, hedef alınan proteinin kartezyen koordinatları ve kenetleme bölgesine ait konfigürasyon bilgileri bulunmaktadır. Grid haritası ile elde edilen kartezyen koordinatları, text file (.txt) uzantısı ile kaydedilerek “conf” adında kaydedilmiş olup, ligand ve makromolekülün formatını oluşturur. Kartezyen koordinatları ve grid kutusunun boyut değerlerinin bulunduğu konfigürasyon dosyası Vina hesaplamaları için tek girdi dosyası olarak kabul edilir (Wishart, 2006). Bu dosyanın betakaroten için hazırlanan örneği Şekil 1.’de betakaroten için örnek konfigürasyon dosyası gösterilmektedir.



```
receptor = 5nj8.pdbqt
ligand =betakaroten.pdbqt
out = dock-betakaroten.pdbqt

center_x = -0.191
center_y = 35.177
center_z = 213.543

size_x = 72
size_y = 72
size_z = 76

exhaustiveness = 20

num_modes = 20
```

Şekil 3.1. Betakaroten için örnek konfigürasyon dosyası

AutoDock Vina ile doking aşamasının tamamlanması kullanılacak olan dosya, ADT yazılımının arayüzünde AhR proteini için oluşturularak değerler ile aynı tutulmuştur. AutoDock Vina üzerinden gerçekleştirilecek olan kenetleme işlemi için komut sistemi kullanılmıştır. Bu aşamada komut sistemi üzerinden yapılacak olan dosya çağırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Dosyalar çağırma işleminden hemen sonra Windows komut sistemine işlenip; yapıların vına AutoDock üzerinden moleküler kenetleme süreci başlatılmıştır. Burada yapıların enerjileri skorları dahil olmak üzere; birçok önemli bilgileri içeren analiz sonuçları log.txt ve dock.txt formatında dosya olarak indirilmiştir. Chimera 1.15 yazılımında elde edilen pdbgt dosyaları komut sistemine aktarılarak, interatomik yakın ve uzak bağ etkileşimlerinin detaylı analizi sağlanmıştır. İlgili analiz detaylarına ait log dosyasının görüntüsü Şekil 3.2’de gösterilirken, ilgili verilerin sonuçlarının yer aldığı dock dosyası Şekil 3.3’de gösterilmiştir.

```
log-5nj8-betakaroten.txt - Not Defteri
Dosya  Düzen  Biçim  Görünüm  Yardım

WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -198297896
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
   | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.4   |    0.000   |    0.000
  2   |    -7.8   |    1.254   |    2.161
  3   |    -7.8   |    4.886   |   19.394
  4   |    -6.9   |    5.126   |   19.510
  5   |    -6.6   |    7.801   |    9.309
  6   |    -6.5   |    7.593   |   18.944
  7   |    -6.5   |   20.247   |   22.826
  8   |    -6.4   |   14.939   |   17.029
  9   |    -6.3   |    5.646   |   19.723
 10   |    -6.3   |   14.545   |   16.844
 11   |    -6.3   |   15.409   |   19.133
 12   |    -6.3   |   20.300   |   22.972
 13   |    -6.2   |   20.067   |   22.447
 14   |    -6.2   |    6.169   |   18.980
 15   |    -6.2   |   19.797   |   23.498
 16   |    -6.2   |   15.518   |   17.557
 17   |    -6.2   |   14.116   |   16.068
 18   |    -6.2   |   10.405   |   12.291
 19   |    -6.2   |   22.438   |   28.098
 20   |    -6.0   |   15.723   |   19.068

Writing output ... done.
```

Şekil 3.2. Validasyon log dosyaları

hct-betakaroten.pdf - Not Defteri

Dosya Düzen Ekleme Görünüm Yardım

MODEL 1

REMARK VINA RESULT: -8.4 0.000 0.000

REMARK 10 active torsions:

REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)

REMARK 1 A between atoms: C7_7 and C17_17

REMARK 2 A between atoms: C8_8 and C18_18

REMARK 3 A between atoms: C21_21 and C23_23

REMARK 4 A between atoms: C22_22 and C24_24

REMARK 5 A between atoms: C27_27 and C29_29

REMARK 6 A between atoms: C28_28 and C30_30

REMARK 7 A between atoms: C31_31 and C33_33

REMARK 8 A between atoms: C32_32 and C34_34

REMARK 9 A between atoms: C37_37 and C39_39

REMARK 10 A between atoms: C38_38 and C40_40

ROOT

ATOM	1	C1	UNK	1	-0.554	39.070	207.687	1.00	0.00	0.018	C
ATOM	2	C3	UNK	1	-0.870	37.608	207.486	1.00	0.00	0.004	C
ATOM	3	C5	UNK	1	-0.878	36.874	206.431	1.00	0.00	0.004	C
ATOM	4	C7	UNK	1	-2.097	39.155	207.752	1.00	0.00	-0.030	C
ATOM	5	C9	UNK	1	-2.342	36.818	206.842	1.00	0.00	0.022	C
ATOM	6	C11	UNK	1	-2.895	38.118	207.390	1.00	0.00	-0.048	C
ATOM	7	C13	UNK	1	-0.037	39.937	206.516	1.00	0.00	0.004	C
ATOM	8	C14	UNK	1	0.112	39.563	208.996	1.00	0.00	0.004	C
ATOM	9	C19	UNK	1	-4.404	38.096	207.472	1.00	0.00	0.026	C

ENDROOT

BRANCH 4 18

ATOM	10	C17	UNK	1	-2.639	40.428	208.200	1.00	0.00	-0.005	C
ATOM	11	C21	UNK	1	-2.899	41.449	207.368	1.00	0.00	-0.004	C

BRANCH 11 12

ATOM	12	C23	UNK	1	-3.445	42.754	207.744	1.00	0.00	-0.022	C
ATOM	13	C25	UNK	1	-2.549	43.959	207.571	1.00	0.00	0.031	C
ATOM	14	C27	UNK	1	-4.687	42.941	208.239	1.00	0.00	-0.004	C

BRANCH 14 15

ATOM	15	C29	UNK	1	-5.322	44.184	208.641	1.00	0.00	-0.001	C
ATOM	16	C31	UNK	1	-6.553	44.224	209.181	1.00	0.00	-0.004	C

BRANCH 16 17

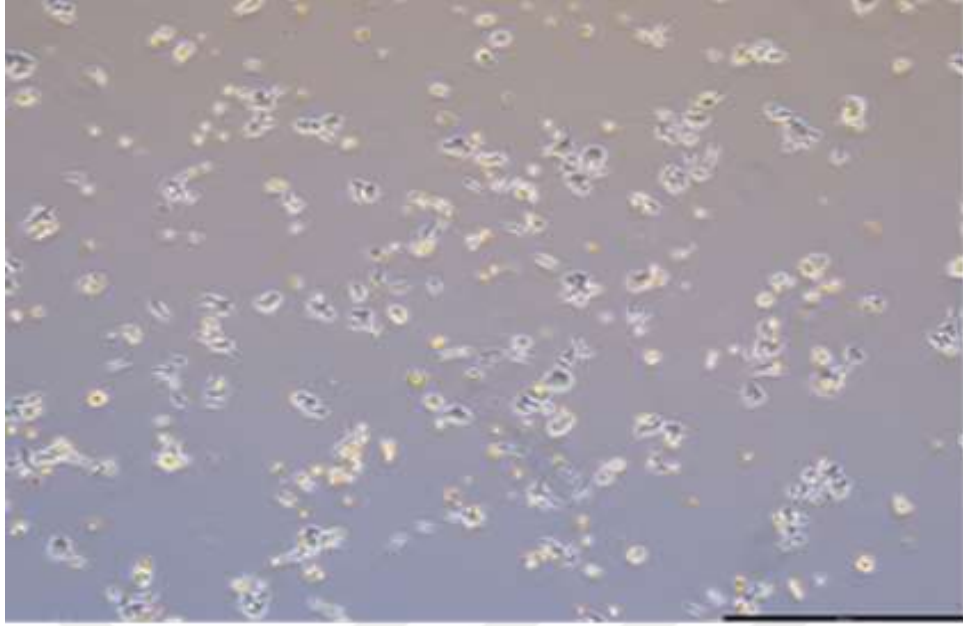
Şekil 3.3. Validasyon dog dosyaları

protein-ligand yapıları arasında oluşan etkileşimlerin izlenmesine olanak sağlamıştır. Elde edilen *in siliko* analiz sonuçlarından sonra; ikinci aşama olarak *in vitro* deneysel çalışmalar yapılarak, etki potansiyelleri doğrulanmıştır.

3.2.2 *In vitro* (Hücre Kültürü) Analizi

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi (İZÜ) Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarı hücre hattı koleksiyonundan HCT116 (ATCC® CCL-247) yetişkin erkek kolon kanseri hücre soyları 80o C'den alınıp çözünme işlemine tabii tutulduktan sonra *In vitro* (Hücre Kültürü) analizi için kullanılmıştır. *In vitro* analiz, İZÜ Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Analiz aşamaları; hücrelerinin çoğaltılmasını, pasajlanmasını, dondurulmasını, çözülmesini ve sayılarak istenen flask ya da plaklara ekilmesi işlemlerinden oluşturulmuştur.

Şekil 3.4. 'de *in vitro* çalışmasında kullan HCT-116 kolon kanseri hücre hattına ait kültür ortamı görüntüsü sunulmaktadır.



Şekil 3.4: Çalışmada kullanılan kolon kanseri hücre kültür ortamı görüntüsü, HCT-116 (5X mikroskop objektifi)

3.2.2.1 Kimyasal Maddeler ve Ticari Kitler

Kullanılan deney malzemeleri ve araçları: cam şişe, falkon tüpler (10,15 ml), cell culture flask (75 cm²), filtreli steril pipet uçları (10, 200 ve 1000 µl), santrifüj tüpleri (1, 5 ve 10 ml), serolojik pipetler (5, 10 ve 20 ml), steril filtre (0,2 µm), Trypsin/EDTA, DMEM, LEICA DMi1 Mikroskop, NUVE NF 800 Santrifüj cihazı, MN 120 Biyogüvenlik Kabini, Vorteks, 6'lı pipet, Buzdolabı, İnkübatör Cihazı, Elisa Micropleyt okuyucu (MTS), Biotin ve Betakarotendir.

3.2.2.2 Hücrelerin Pasajlanması ve Dondurulması

İlk kez çözülen hücreler 25 cm² flasklara 5 ml büyüme ortamı içerisinde ekilmiştir. Hücreler konfluent olduktan sonra 75 cm² flasklara 13 ml büyüme ortamı içerisine pasajlanmış ve denemeler için bu flasklarda çoğaltılmıştır. Tüm deneyler 96 kuyucuklu pleytlerde gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin büyüme ortamı üç dört günde bir yeni büyüme ortamı sağlamak için değiştirilmiştir. Hücreler konfluent olduklarında 1:4 ya da 1:5 oranında seyreltilerek pasajlama işlemi uygulanmıştır. Hücreler 4-5 pasajda bir dondurularak (%40 FBS, %10 DMSO, %50 büyüme ortamı) 3-4 hafta içerisinde çözülecekse -80 °C'de saklanmıştır. Hücreler EGCG ya da etoposid ile muamele edilirken, hücrelerin yaşam

döngüsünün aynı fazına geçmelerini sağlamak amacı ile FBS düzeyi %1'e düşürülmüştür. Flaskın içerisindeki besin ortamı (DMEM) atılımı sağlanmıştır. (Umar vd., 2021). Flask steril PBS solüsyonu ile yıkanmış ve 25 cm² flask için 1-2 ml, 75 cm² flask için 3-5 ml önceden 37 °C'ye ısıtılmış tripsin/EDTA ilave edilmiştir. Flask inkübatörde 3-5 dk bekletilmiştir. Flask yüzeyinden ayrılan hücreler 10 ml'lik tüplere toplanmış ve üzerlerine 5'er ml besin (DMEM) ilave edilmiştir. Tüpler santrifüj cihazında 1.300 rpm de 5 dk santrifüj edilmiştir. Tüplerin içerisindeki süpernatant atılmış, pelletin istenen miktarı önceden 37 °C'ye getirilmiş büyüme ortamı içerisinde süspanse edilmiştir. Dondurulacak hücre süspanسیونuna 1:1 oranında soğuk %80 FBS %20 DMSO ilave edilmiştir. Bu şekilde tüpteki son derişimler: %40 FBS, %10 DMSO, %50 büyüme ortamı olmuştur. Elde edilen süspanسیون kriyo tüplere paylaştırılarak -18 °C'ye kaldırılmış ve bir saat bekletildikten sonra kriyo tüpler -80 °C'de saklamaya alınmıştır (Jubeen vd., 2020).

3.2.2.3 Hesaplama

Ters-faz ışıık mikroskopunda 10x büyütmede sayım yapılmıştır. Hemositometre lamının her biri 16 küçük kare içeren 4 farklı alanı sayılarak ortalaması alınmıştır. Dışta kalmış olan ve çizgi üzerine gelen hücreler sayıma dâhil edilmemiştir. Hücre sayısı/ml= Ortalama sayım değeri x seyreltme faktörü x10⁴ formülünden bir hücre süspanسیونunun bir mililitresindeki hücre sayısı belirlenmiştir. Hücre süspanسیونu seyreltilerek istenen derişimde hücre süspanسیونu elde edilerek ekim yapılmıştır (Reed, 2005).

3.2.2.4 Hücre Sayımı

Tüpteki pellete dokunmadan dipte kalan sıvı mikropipet yardımıyla alınmıştır. Çöken pelletin üzerine her bir µl solüsyonda 1.000 hücre bulunacak şekilde 4,425 µl taze medya konularak pipetaj işlemi uygulanmıştır. Homojenize olan solüsyon 96 kuyucuklu pleytlere dağıtılmıştır. Pleytin kenar kısımlarındaki kuyucuklar inkübatörde kuruma olasılığı olduğundan dolayı solüsyon pipetlenmemiştir. Pleytin toplam 72 kuyucuğuna ekim gerçekleştirilmiştir. Pleytte 1 sütun kontrol grubu, kalan 5 sütun ise her bir bileşen için deney grubu olarak seçilmiştir. 24. Ve 48. saatlerde olmak üzere her birinden 2 adet farklı pleyt içine hücre ekimi yapılmıştır. Her bir kuyucuğ 5.000 hücre ve 100 µl medya konulmuştur. Bir gün

boyunca hücrelerin kuyulara tutunması beklenmiştir. Deney gruplarına farklı derişimlerde konsantrasyonda bileşenler konuldu. Kuyulara eklenecek bu bileşen solüsyonlarını sterilize edebilmek için 0,22 mikrometre çapında porları olan filtrelerden solüsyonlar geçirilmiş ve pelytler 24 ve 48 s inkübatöre konulmuştur. (Tokur ve Aksoy, 2017).

3.2.2.5 MTS Hücre Canlılık Testi

MTS, tetrazolyum tuzu ile yapılan bir hücre canlılık testidir. Bu testte proliferasyona uğrayan hücreler artan mitokondriyel dehidrojenaz enzim aktivitesi ile MTS'i koyu pembe-kırmızı formazan kristallerine dönüştürmekte ve oluşan formazanın verdiği absorbans 492 nm'de ölçülmektedir. Ucuz, kolay uygulanabilirliği, performansının diğer testler kadar iyi olması, doğru, hızlı ve kesin sonuçlar vermesi gibi avantajları bulunmaktadır (Phan vd., 2018).

Deney plan doğrultusunda elde edilen sayıya bağlı olarak ekim/pasajlama işlemine geçilmiştir. Hücrelerin 1×10^4 hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültürü petrisine ekimi gerçekleştirilmiştir. Gece aşırı 37 °C' de inkübasyonu takiben hücrelere 0- 40 µM doz aralığında niasin ve inositol ayrı ve kombine şekilde pipetlenmiş ve pleytler 24 ve 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası hücreler 4 saat niasin ve insitol ile formazan tuzunda çözündürülmüş ve 570-655 nm dalgaboyu aralığında çalışan mikropleyt okuyucuya aktarılmıştır (Jubeen vd., 2020).

.MTS testi için 24 ve 48 saat inkübate edilen pleytler çıkarılmıştır. Alikotlanan 1 ml'lik MTS buzlukta çıkarılmış ve çözünmesi beklenmiştir. Her bir kuyuya 100 µl PBS %4,5 glikoz ve 10 µl MTS solüsyonu karanlık ortamda pipetlenmiş ve sterilizasyon için 0,22 µm şırınga filtreden geçirilmiştir. Çoklu pipet yardımı ile 10 µl solüsyon bulunan kuyulara 110 µl karışım eklenmiştir. Pleytler sonra karanlık ortamda 37 °C/1 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon bitiminden 1 s sonra platytlar Elisa mikropleyt okuyucuya yerleştirilmiş ve 590 nm dalgaboyunda absorbans okumaları alınmıştır. Okuma sonuçları Excel'e katarılmış, bulguların ortalaması, standart sapması, normalize ortalaması ve normalize standart sapması hesaplanmıştır (Tokur ve Aksoy, 2017).

3.2.2.6 Hesaplama ve İstatistiksel Analiz

Absorbans değerlerinden köre ait absorbans değerlerinin ortalaması çıkartılarak asıl absorbans değerleri elde edilmiştir. Her örnek için iki paralel ekim yapılmıştır. Elde edilen üçlü asıl absorbans değerlerinin ortalaması alınarak ortalama absorbans değeri (ABS ortalaması) elde edilmiştir. Örneklerin ortalama absorbans değerleri, kontrol hücrelerinden elde edilen ortalama absorbans değerine bölünmüş ve kontrol hücrelerine karşı rölatif absorbans oranı elde edilmiştir. Bu oran 100 ile çarpılarak her bir örnek için yüzde (%) canlılık değeri hesaplanmıştır ve ortalama değer +/- standart sapma olarak ifade edilmiştir (Kuenzi ve Ideker, 2020).

$$\text{Yüzde Canlılık (\%)} = (\text{Örnek ABS}_{\text{ortalama}} / \text{Kontrol ABS}_{\text{ortalama}}) \times 100$$

Hücreler büyümeleri için %10 Sığır Fetüsü Serumu (FBS) (Gibco 10500, Massachusetts, ABD), %1 L-glutamin (Gibco 25030149) ve %1 penisilin/streptomisin içeren McCoy's 5A (Gibco 16600082) modifiye besiyeri içeren hücre büyüme kaplarına pipelenmiş ve %5 CO₂'li nemlendirilmiş ortamda 37 °C inkübe edilmiştir. Gelişimini tamamlayan hücrelerin pasaj işlemi hücrelerin bulundukları kültür kaplarında tek tabaka haline geldiklerinde ve yoğunluğu %80'i aştığında yapılmıştır. Hücrelerin yetiştirildikleri kültür kabı içinden kaldırılabilmesi için hücreler, hücre kültürü petrisi içerisine fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) (Lonza BE17-51-5F, Basel, İsviçre) ile yıkandıktan sonra PBS uzaklaştırılmıştır. %0.25 EDTA-Tripsin (Gibco 25200-056) ile 37 °C/3 dk inkübatörde (Thermo Scientific Fisher Heracell 1150) bekletilmiştir. İnkübasyon sonunda (hücrelerin zarar görmemesi) için petri kabına aynı miktar DMEM besiyeri (Gibco 11960044) eklenmiş, bu şekilde tripsinin aktivitesi durdurulmuş ve hücreler santrifüj tüpüne alınmıştır. Tüpler 2000 rpm/ 5 dk santrifüj (Eppendorf 5417R, Hampton, ABD) santrifüj edilmiştir. İşlemin ardından süpernatant uzaklaştırılmış ve hücrelerin üzerine 1 ml yeni besiyeri eklenmiştir. Pipetaj yapıp homojen hücre süspansiyonu hücre sayımına götürülmüştür (Tokur Hücre süspansiyonundan 10 µl alınmış, hemositometreye aktarılmış ve üzeri lamel ile kapatılarak 25 karedeki hücre sayısı belirlenmiştir. Bu sayı 10⁴ ile çarpılarak 1 ml'deki hücre sayısını bulunmuştur (Tokur ve Aksoy, 2017).

İnositol ve niasinin HCT 116 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini tespit için 2 farklı etken maddenin 6 farklı dozu sırasıyla 0 μ M, 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M, 200 μ M, 400 μ M final konsantrasyonlarında olacak şekilde HCT 116 hücrelerine uygulanmış olup, 24 ve 48 saat süresince inkübe edilmiştir. Koloni oluşum yetenekleri bakımından her bir örnek doz ve zaman bağımlı muamelesine bakılmıştır. Bu yapılan analize sonucuna göre, kontrol grubu hücrelerine göre koloni oluşturma yetenekleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Jubeen vd., 2020).

3.2.3 Gen Ekspresyonu Analizi

IDO-1, IDO-2, CYP1A1, CYP1B1 genlerinin; HCT-116 hücre hattı üzerindeki ifadenme düzeyini belirlemek amacıyla RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, innuPREP RNA Mini Kit 2.0 kiti kullanılmıştır. Kit içerisinde yer alan protokole uygun olarak RNA'lar izole edilmiştir. RNA izolatların miktar analizi için spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır. Protokol aşamalarının izlenerek cDNA sentezi için, 1 μ g RNA örnekleri alınmıştır. Bu işlem için homojenize edilen hücre pelleti üzerine 500 μ l Lysis Solution RL eklenmiş ve oda sıcaklığında 30 dk inkübe edilmiştir. Bekleme süresince 5 dk aralıklarla resüspanse edilme işlemi gerçekleştirilmiştir. Lizis işleminin tamamlanmasının ardından lizat içeriği, vorteks cihazında karıştırılmış ve 2 ml'lik tüplerin içerisinde bulunan 'D' kodlu filtre içerisinde aktarılmış, filtreye bağlanan genomik DNA'yı uzaklaştırmak için 11.000 rpm/2 dk santrifüj edilmiş ve örneğin filtreyi geçerek 2 ml'lik tüp içerisinde toplanması sağlanmıştır. Süzüntüde RNA bulunduğu için üzerine, 500 μ l %70'lik (v/v) etanol ilave edilerek pipetaj yapılmıştır (Phan vd., 2018). Pipetaj işleminin ardından karışım, 2 ml'lik tüp içine yerleştirilmiş 'R' kodlu filtre üzerine aktararak tekrar 11.000 rpm/2 dk santrifüj edilmiştir. Süzüntüyü içeren tüp atılmış ve RNA'nın bağlanmış olduğu 'R' kodlu filtre başka bir tüpe yerleştirilmiştir. Yeni filtre üzerine, 500 μ l 'HS' kodlu yıkama solüsyonu eklenerek 11.000 rpm/1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında süzüntü içeriği kalan tüp atılarak, tekrar aynı filtre kullanılmak üzere, yeni bir 2 ml'lik tüp içine yerleştirme işlemi yapılmıştır. Oluşan yeni filtrenin üzerine, kit içerisinde bulunan 'LS' kodlu yıkama solüsyonundan 700 μ l eklenmiştir. Solüsyon tekrardan 11.000 rpm/ 1 dk santrifüj yapılmış, santrifüjün

bitmesinin ardından, aynı filtre yeni bir 2 ml'lik tüp içine alınmıştır. Tüm etanol kalıntılarını uzaklaştırmak için 11.000 rpm/3 dk tekrar santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminin ardından, filtre içerisine 1,5 ml'lik elüsyon tüpü yerleştirilmiştir. Miks içeriği; 4 µL Buffer (4 µL x 35 (hücre) = 140 µL) olarak ve 1 µL reverse transkriptaz enzimi (1 µL x 35 (hücre)= 35 µL) koyularak hazırlanmıştır. Filtre içerisine bağlanan RNA'nın saf bir şekilde eldesi için, filtre üzerine 35 µl RNaz içermeyen su ilave edilmiş ve 5 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda, filtre üzerine tekrar 35 µl RNaz içermeyen su ilave edilerek oda sıcaklığında ikinci kez 5 dk bırakılmıştır. Ardından örnekler, 11.000/1 dk santrifüj edilerek elüsyon ile tüp içerisinde toplanan süzütünün içerdiği RNA miktarı (ng/µl) ve Shimadzu BioSpec-Nano spektrofotometre cihazı kullanılarak 280 nm dalga boyunda belirlenmiştir. Total olarak RNA içeren örnekler, çalışma yapılncaya kadar -80 °C'de saklanmıştır (Reed, 2005).

RT- PCR aşamasına geçmeden önce konvansiyonel RT-PCR' da GAPDH derişimi en düşük olan numune seçilerek, IDO-1, IDO-2, CYP1A1 ve CYP1B1 genine ait primerlerinin çalışıp çalışmadığı kontrol edilmiştir. Oluşan bu primerlerin bağlanma derecesinde istenen optimizasyonun gerçekleşmesi amacıyla, primer titrasyonları her gen için ayrı ayrı yapıldı. NTC ve NAC örnekleri, toplam enzim ve kullanılan su içeriğinin miktarına uygun olarak hazırlanmıştır. Bu örnekler dışında hazırlanan miks karışımı ile totalde bulunan RNA'dan ne kadar cDNA sentezlendiği hesaplanmıştır (Tokur ve Aksoy, 2017).

RT-PCR ile yapılacak olan mRNA ekspresyon çalışmaları için; özgül olmayan floresan işaretli Syber green boyası kullanılmıştır. RT-PCR çalışmaları için Light Cycler 485 (Roche Diagnostic) cihazı kullanıldı. 100 ng/µl forward ve reverse primerlerinden 0,5'er µl, 1 µg olacak şekilde 1 µl hacimde cDNA, 5 µl SYBR® Green PZR Master Mix ve 3 µl dH2O kullanılacak şekilde belirlenerek; son hacim 10 µl olarak belirlenmiştir. Bu sonuç ile RT-PZR gerçekleştirildi. mRNA'nın kullanıldığı ve çalışması planlanan genlerin ekspresyon düzeylerinin incelenmesi amacıyla primerler kullanıldı. Belirlenen primerler için ortak bağlanma sıcaklığı 60 °C olarak belirlenmiştir Primer dizilimine ait sonuçlar, Tablo 3.1. 'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Primer Dizilimleri

Primer	Dizilimi	T _m (°C)	%GC
CYP1A1 (f)	CACAGACAGCCTGATTGAGCA	57.5	
CYP1A1 (r)	GTGTCAAACCCAGCTCCAAAGA	57.6	120
CYP1B1 (f)	ATGTCCTGGCCTTCCTTTATGA	56.0	
CYP1B1 (r)	AGACAGAGGTGTTGGCAGTG	57.2	90
IDO1 (f)	GGCACACGCTATGGAAACT	55.8	
IDO1 (r)	GAAGCTGGCCAGACTCTATGA	56.3	164
IDO2 (f)	CTGATCACTGCTTAACGGCA	55.2	
IDO2 (r)	TGCCACCAACTCAACACATT	55.2	281
GAPDH (f)	CCTGACCTGCCGTCTAGAAA	56.5	
GAPDH ®	TACTCCTTGAGGCCATGTG	56.7	276

IDO-1 ve diğer genler için; 25 °C bağlanma (annealing) sıcaklığı altında, 10 dk boyunca bekletilerek ilk aşama gerçekleştirilmiştir. İkinci aşama da 42°C’de, 15 dk ters (reverse), 85 °C sıcaklığında 5 dk süre de inaktivasyon oluşumu sağlamıştır. Son aşama da ise; 40 °C sıcaklığı altında primerin soğutulması için bekletilme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, primer dimerden kurtulduğu için istenen optimizasyon gerçekleştirilerek primer tasarımı yapılmıştır (Reed, 2005).

NAC olarak belirlenen kontrol örneğinde 15 µM su bulunurken, enzim içermemektedir. NTC de ise; 15 µM örnek yerine su ve total mix içeriği bulunmaktadır. Bu aşamada temel prensip ise, RNA’yı optimum seviyede çoğaltmaktır. Toplam mix karışımı 15 µl primer 18 adet sentez için gerekli örnek için (15 µLx18) toplam 280 µl mix hazırlanmıştır. Bu mix içeriği nükleik asit ve su içermektedir. Her bir örnek için su miktarları farklı olması, total de RNA’dan cDNA sentezleme miktarını değiştirebileceği için; en düşük derişim örneği baz alınmıştır. Miks dışında; her bir örneğe buffer 4 µl ve reverse transkriptaz enzimi 1 µl kullanılmıştır. Bu karışım her bir örneğe 5 µm koyularak, analiz için bekletilmiştir. Life Technologies (ABI) marka Stepone Plus cihazı ile RT-PCR analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarını standardize etmek amacı ile GAPDH “housekeeping geni” referans (kontrol) olarak alınmıştır (Phan vd., 2018).

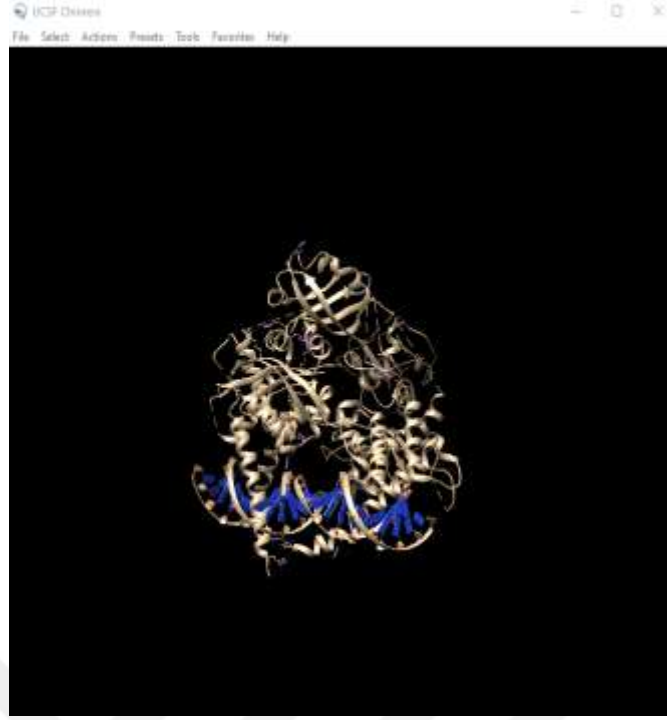
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

Bu çalışmada, gıda kaynaklı biyoaktif bileşiklerin Crohn Hastalığı (CH) üzerindeki etkilerini araştırma amacı ile *in siliko*, *in vitro* ve moleküler yöntemler kullanılmıştır. *In siliko* hesaplamalı bulgulara göre, AhR ile en yüksek ve en düşük afinite değerleri biotin (-5.3 kkal/mol) ve betakaroten (-8.4 kkal/mol) için belirlenmiştir. *In vitro* MTS bulguları, betakarotenin 50-200 µM 24. saat ve 100-200 µM 48. saatte hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer arttırdığını göstermiştir. Diğer taraftan, biotinin farklı dozlarının ve iki bileşiğin en yüksek dozu 400 µM’ın tek tek ve birlikte 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemedikleri görülmüştür. Gen ekspresyonu bulguları ise, betakarotenin IDO1 ve IDO2 genlerini ve biotinin ise yalnızca IDO1 genini azaltırken, iki bileşiğin birlikte dört hedef geni arttırdığı tespit edilmiştir.

4.1 *In siliko* Bulgular

Aril hidrokarbon reseptörü (AhR) için belirlenen katalitik bölgelerden aminoasit sekans dizilim bilgileri elde edilmiştir. Aril hidrokarbon reseptörü (AhR) ait aminoasit dizilimi, Leu 272, Pro 271, Thr 270, Ala 269, Phe 266, Leu 265, Ala264, Leu 263, Gln 262, Pro 261, Lys 250 olup, Protein Data Bankasındaki (PDB) veriler ile karşılaştırılmıştır. AhR'nin özelliklerinden iyi çözünürlük kistaslarına dikkat edilerek, Protein Data Bank verilerinde bulunan ve %100 benzerlik gösteren AhR yapısının .pdb formatındaki adı “5NJ8” olarak kodlanmıştır. Seçilen protein içeriği Tablo 4.1 ‘de sunulmuştur. Hedef olarak seçilen protein yapısı, Discovery Studio 2020 Client (Biovia Inc.) ile tasarlanmış olup, uygun koordinatların seçimi sayesinde yapının optimizasyonu sağlanmıştır. Pdb formatında bulunan molekül yapıları ADT programındaki arayüz kullanılarak .pdbqt formatına dönüştürüldükten sonra gerekli hesaplamalar için AutoDock Vina programı kullanılmıştır (Keiser vd., 2010; Umar vd., 2021). Çizilen hedef protein (AhR) yapısının 3D formu ise Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Hedef protein yapısının (AhR) 3D gösterimi

Tablo 4.1: AhR İçin Karakteristik Özellikler Tablosu

PDB Kodu	Enzim Adı	Bulunduğu Organizma	Aminoasit Sekans Uzunluğu
5NJ8	AhR	Homo sapiens	MNM

Kaynak: (PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>. Erişim Tarihi: 11.03.2022)

4.1.1 Moleküler Kenetlenme (Docking) Analizi Bulguları

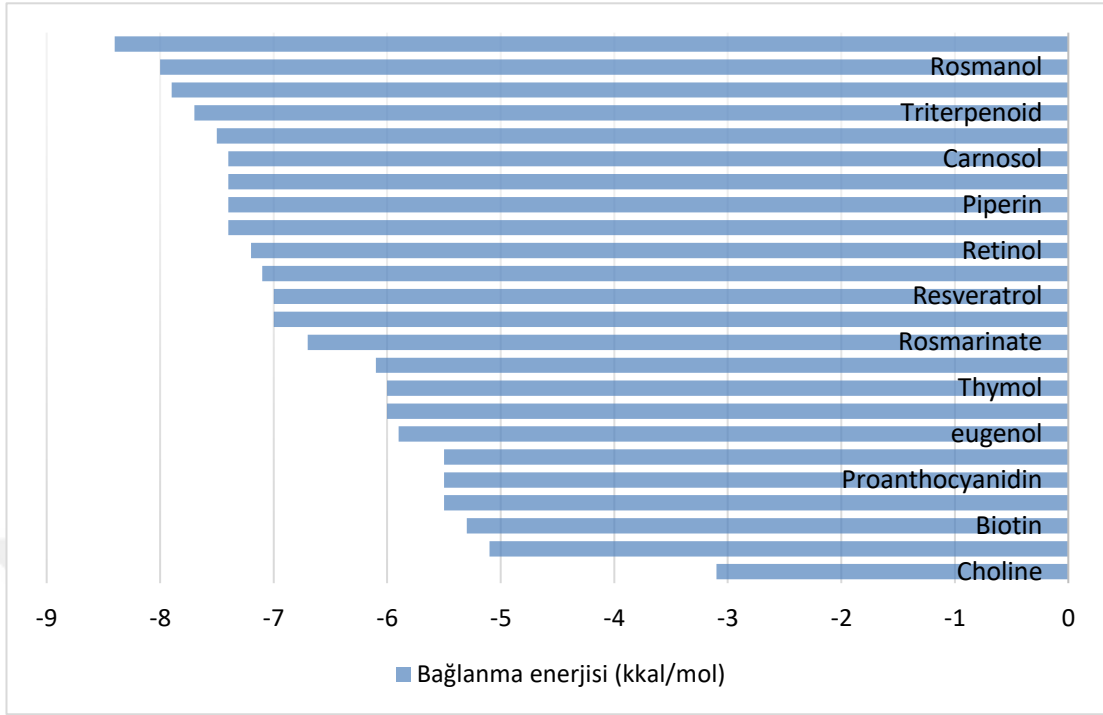
AutoDock Vina yazılım sistemi kullanılarak AhR proteini ile doking işlemi yapılmıştır. Doking işlemine ait tüm hesaplamalar, Dell Precision T3600 iş istasyonunda 2 dual core Intel Xeon E5-1620 sistem gereksinimleri ile gerçekleştirilmiştir. Doking için oluşturulan konfigürasyon dosyası Şekil 4. 1.'de gösterilmiştir. Analiz öncesinde gerekli olan eşleştirme için öncelikle AhR protein yapısının konformasyonu tespit edilmiştir. Bu konformasyonun yüzey analizi için DiscoveryStudio 2017 programı kullanılmıştır. Böylece AhR proteini için hedef bağlanma bölgelerinin ara yüzü ve koordinatları oluşturulmuştur. Koordinatların belirlenmesinden sonra istenen yüzey analizi gerçekleştirilmiştir. Bu yüzey

analizi AhR ile 12 adet ligand yapılarının docking işlemleri AutoDock programı ile yapılmıştır. AhR proteinin toplam çözünürlüğü 3,30 olarak bulunmuştur. Docking işleminde toplamda A ve C zinciri alınmıştır. Koordinatları; x (-13,750), y (11.639), z (4.944) şeklinde bir alınarak bir konformasyon yakalanmıştır. Leu 272, Pro 271, Thr 270, Ala 269, Phe 266, Leu 265, Ala264, Leu 263, Gln 262, Pro 261, Lys 250 aminoasitlerine uzak bağ yapma kapasitesinin olduğu gözlemlenmiştir. Docking işlemi sonucunda oluşan her bir ligand için bağlanma enerjileri (ΔG) değerleri hesaplanmıştır. Bu analiz verilerinin sonuçlarına göre AhR proteinin bağlanma enerjisi; betakaroten için (-8.4 kkal/mol), biotin için ise, (-5.3 kkal/mol) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, AhR ile toplam 24 adet biyoaktif bileşik (ligand) moleküler kenetlenme (docking) işlemine alınmış ve her bir yapı için etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

In siliko hesaplama ile elde edilen bulgulara göre, AhR ile en düşük bağlanma enerjisi betakaroten (-8.4 kkal/mol) ve en yüksek bağlanma enerjisi biotin (-5.3 kkal/mol) için gözlenmiştir (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

Tablo 4.2: *In siliko* Moleküler Kenetlenme Bulguları

No	Etken madde	Bağlanma enerjisi (kkal/mol)
1	İzotiyosiyanat (glukosinolat)	-7,0
2	Betakaroten	-8,4
3	Biotin	-5,3
4	Retinol	-7,2
5	Oleuropein	-7,1
6	Resveratrol	-7,0
7	Salisilik asit	-5,5
8	Proanthokyanidin	-5,5
9	Triterpenoid	-7,7
10	Kolin	-3,1
11	Kaempferol	-7,4
12	Piperin	-7,4
13	Lutein	-7,9
14	Kuersetin	-7,4
15	Beta-pheallan-dren-6 ol	-6,0
16	Cis-anetol	-5,5
17	Apigenin	-7,5
18	Linalool	-5,1
19	Eugenol	-5,9
20	Karnosol	-7,4
21	Rosmarinat	-6,7
22	Rosmanol	-8,0
23	Timol	-6,0
24	Karvakrol	-6,1



Şekil 4.2: *İn siliko* Moleküler Kenetlenme Bulguları

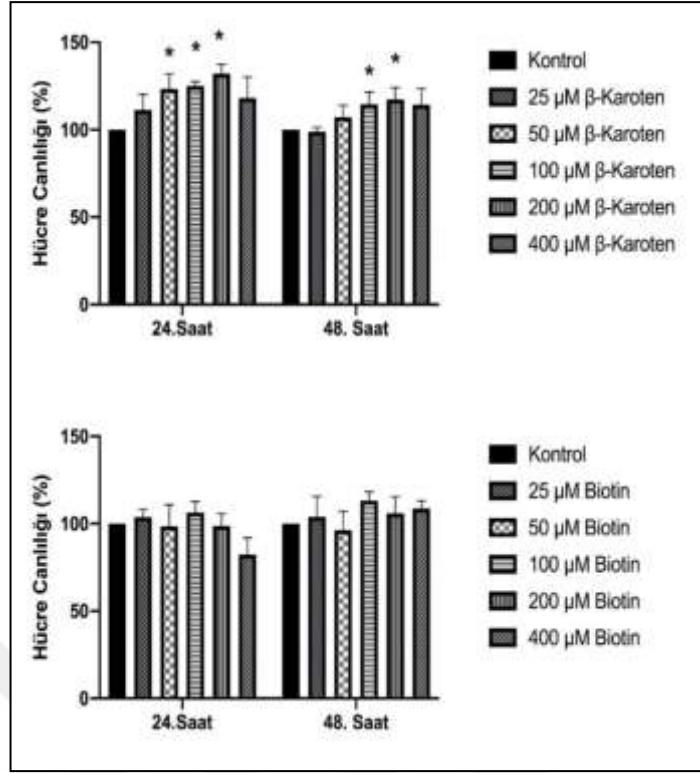
4.1.1.1 AhR'nin Kenetlenme Bulguları

AhR'nin moleküler kenetleme bulgularına göre; Leu 272, Pro 271, Thr 270, Ala 269, Phe 266, Leu 265, Ala264, Leu 263, Gln 262, Pro 261, Lys 250 aminoasitleri ile uzak bağ yaptığı ve bağlanma enerjisinin (ΔG) (-7.6 kkal/mol) olduğu tespit edilmiştir.

4.2 *İn Vitro* (Hücre Kültürü) MTS Testi Bulguları

İn vitro bulgularına göre, betakaroten uygulamalarının, 50-200 μM 24. saatte ve 100-200 μM 48. saatinde hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer arttırdığı görülmüştür.

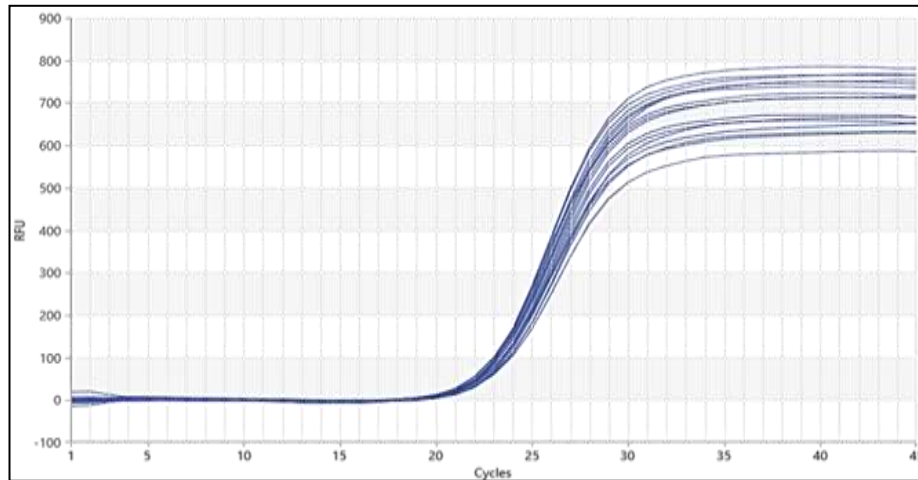
Biotinin ise, 24. ve 48. saatlerde farklı doz uygulamaları sonucunda, hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemediği kaydedilmiştir. Ayrıca iki bileşiğin en yüksek dozunun (400 μM) hücrelere tek tek ve birlikte uygulanmasının 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemediği saptanmıştır. (Şekil 4.3).



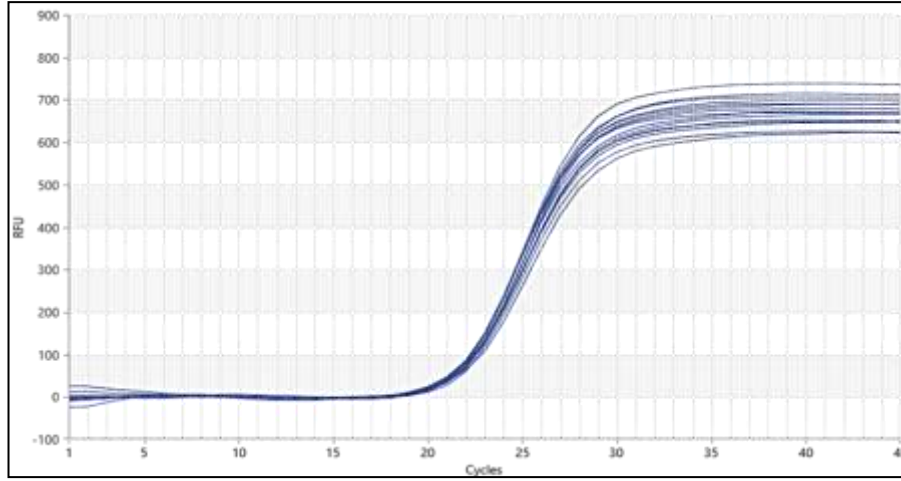
Şekil 4.3: Betakaroten, Biotin ve Kombine MTS Testi Bulguları

4.3 Gen Ekspresyonunda Analiz Edilen Bulgular

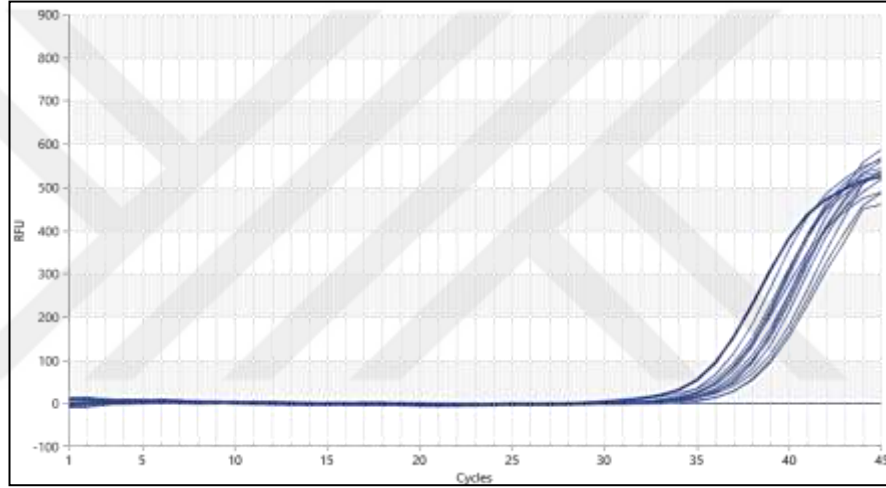
Tüm amplifikasyonlara ait Ct değerleri 18-25 °C arasında yükselme göstermiştir. İlgili gene göre tek bir dissociation curve eğrisi ile başarılı sıcaklık aralığı 83.5 ile 91 °C arasında gerçekleşmiştir. Amplifikasyon eğrileri Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



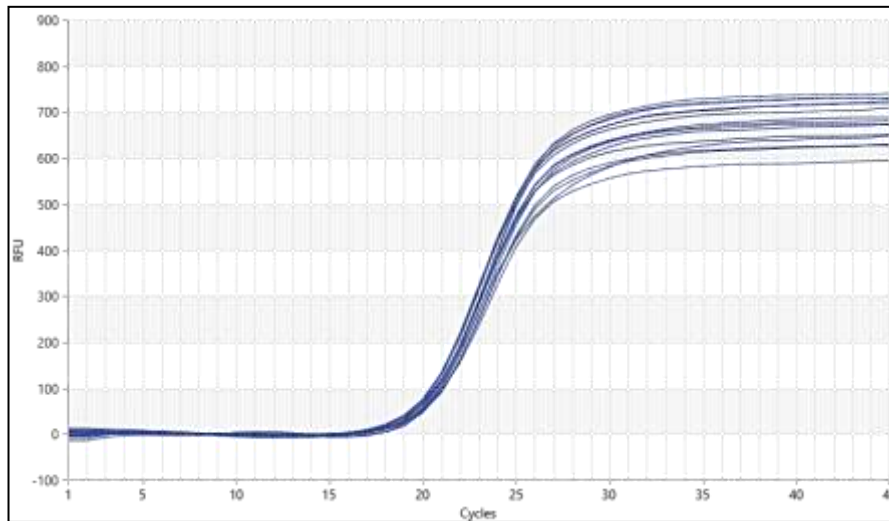
Şekil 4.4: CYP1A1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



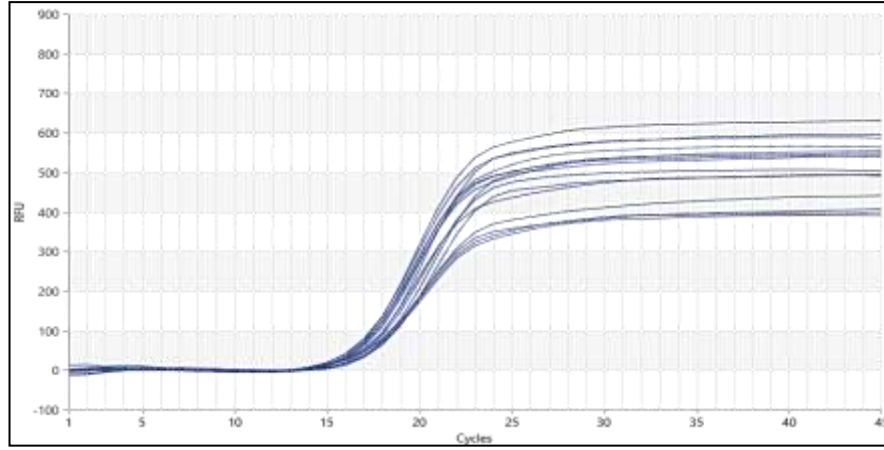
Şekil 4.5: CYP1B1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



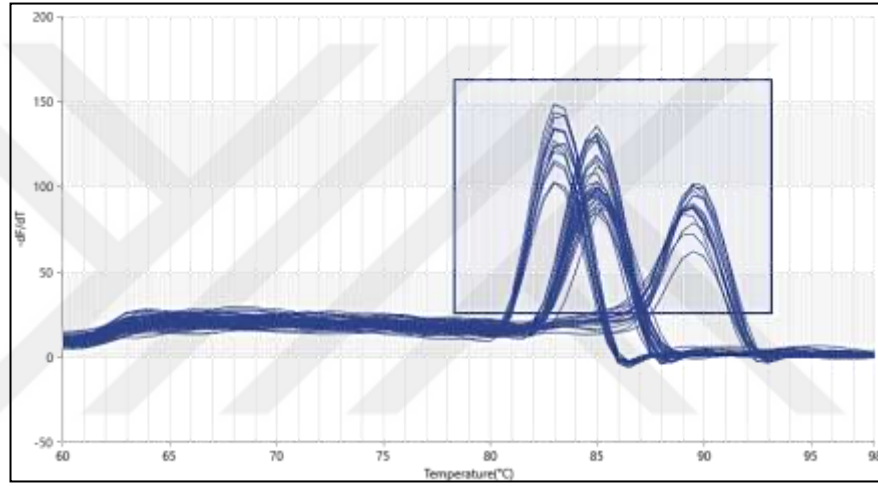
Şekil 4.6: İDO-1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



Şekil 4.7: İDO-2 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



Şekil 4.8: GAPDH Housekeeping Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



Şekil 4.9: Melt Peaks'e Ait Amplifikasyon Eğrisi

Gen ekspresyonu analizine göre, betakaroten; CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin ekspresyon seviyelerini arttırırken, IDO1 ve IDO2 genlerinin ekspresyon düzeylerini azalttığı görülmüştür. Biotin ise yalnızca IDO1 genin ekspresyon seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. İki bileşiğin birlikte dört hedef genin ekspresyon düzeylerini arttırdığı görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Gen Ekspresyonu Bulguları

Örnek	CYP1A1			CYP1B1			IDO2			IDO1		
	NORM	ddCT	FOLD	NORM	ddCT	FOLD	NORM	ddCT	FOLD	NORM	ddCT	FOLD
Kontrol	5.18	0.00	1.00*	4.18	0.00	1.00*	2.45	0.00	1.00*	19.80	0.00	1.00*
Biotin	5.85	0.66	1.59**	4.90	0.72	1.65**	3.26	0.81	1.76**	19.29	-0.51	0.70***
Beta-	5.99	0.80	1.75**	4.94	0.76	1.69**	2.35	-0.10	0.93***	18.39	-1.40	0.38***
Biotin+Betakaroten	5.89	0.71	1.63**	4.74	0.55	1.47**	3.26	0.81	1.76**	20.56	0.77	1.70**

*Kontrol

**Gen ekspresyonu artışı

*** Gen ekspresyonu azalışı

BEŞİNCİ BÖLÜM

DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, biyoaktif özelliklerinin olduğu bilinen betakaroten ve biotinin Crohn Hastalığı (CH) üzerine etkileri *in siliko*, *in vitro* ve gen ekspresyonu yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen bulgularda, betakarotenin CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin ekspresyon düzeylerini arttırdığı, ancak IDO1 ve IDO2 genlerin ekspresyon düzeylerini ise azalttığı görülmüştür. Biotin ise yalnızca IDO1 genin ekspresyonu seviyesini azaltmıştır. İki bileşiğin birlikte dört hedef genin ekspresyon düzeylerini arttırdığı görülmüştür.

Betakaroten, ince bağırsakta parçalandıktan sonra A vitaminine dönüştürülebilen bir provitamin çeşididir. A vitaminin öncü maddesi olarak, provitamin şeklinde karaciğerde depolanmaktadır. A vitamini aktivitesini taşıyan moleküller, temel olarak iki grupta toplanmaktadır (Zumaraga vd., 2021). Betakaroten havuç ve farklı birçok sebze meyvenin turuncu-sarı renk oluşumundan sorumludur. Aynı zamanda betakaroten, fotosentez için önemli bir fotosentetik pigment olarak da görev almaktadır (Honarbakhsh vd., 2022). Son yıllarda insan sağlığı açısından büyük ölçüde önem taşıdığı belirtilen betakarotenin kronik kolitte oluşan apoptozu inhibe ettiği bu sayede bağırsak mukozal bütünlüğünü koruduğu belirtilmiştir (Sandhiya ve Zipse 2022).

Biotin, suda eriyen ve insan sağlığı için vazgeçilmez olarak tanımlanan bir vitamin çeşididir. Biotin eksikliği, gelişme geriliğine, immün yetmezliğe, saç dökülmesine, dermatite ve konjonktivite neden olabilmektedir (Salazar vd., 2021). Biotinin adaptif immün sistemde bulunan T hücrelerinin fonksiyonlarını etkilediği de gösterilmiştir. Bu neden ile biotin eksikliğinin, bağırsakta oluşan inflamasyona aracılık eden mekanizmalarda aktifleştirici bir etkisinin olduğu bildirilmiştir (He vd., 2022).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH); Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı'nı (CH) kapsayan kesin olarak etyolojisi bilinmemesine rağmen, oluşumunda; genetik, çevresel mikrobiyal ve immün faktörlerin etkili olduğu kronik iltihabi bir hastalıktır. Bu bağlamda İBH gastrointestinal sistemde kronik değişikliklere neden olan bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. İBH'nin

patogenizinde özellikle bağırsak epitel bariyerinin bozulması en önemli etken olarak gösterilmiştir (Lewis vd., 2018). Patogeneizde yer alan immun sistem bozuklukları, intestinal inflamasyon ve mukozada doku hasarı oluşumundan sorumludur. (Schmidt ve Stallmach, 2005). İBH, kronik bir şekilde oluşan alevlenmeler ile ilerleme gösteren ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık grubudur. İBH belirtilerinin şiddetlenmesinde nutrisyon tipi önemli olup, Hill, (2016) tarafından ÜK hastalarında yapılan bir çalışmanın sonucuna göre et, yumurta gibi protein içeriği yüksek besinlerin ve alkol tüketimi ile birlikte ÜK'nin tekrarlaması ihtimalinin arttığı bildirilmiştir.

Son yıllarda likopenin İBH semptomlarında oluşturmuş olduğu etkileri araştıran, birkaç çalışma bulunmaktadır. von Lintig vd., (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, likopenin İBH sonrasında oluşan inflamasyonu ve oksitadif stresi azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca do Nascimento vd., (2021) tarafından yapılan çalışmada; azoksimetanin kolon tümörleri üzerindeki etkisi, likopen üzerinden değerlendirilmiş olup, inflamasyonu azaltıcı bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda analizleri gerçekleştirilen 24 biyoaktif bileşikten elde edilen bulguların İBH için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde öncülük edebileceği kanısına varılmıştır. Gıda ve beslenme bilimi açısından ise, potansiyel olarak geliştirilen stratejilerde ilerleme kaydedilmesi, bu çalışma sonucunun önemini arttırmaktadır.

İBH'nın tedavisi için günümüzde net olarak kabul edilen ve geçerli sayılan bir yöntem bulunmamaktadır. Bununla birlikte, immunsupresif ve antiinflamatuvar şekilde uygulanan tedaviler ile de uzun süreli remisyonu sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu neden ile, hem ÜK hem de CH'nin seyrinde oluşabilecek alevlenmeler için daha etkin ve güvenli olan koruyucu seçeneklerinin geliştirilmesine duyulmaktadır (Malafosse, 2007). Son yıllarda yapılan çalışmalar kapsamında, alisin, kardomonin, boehmeria niva, kızılçık, askorbik asit gibi bitkisel kaynaklı bileşenlerin ve vitaminlerin İBH şiddetini azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Abraham, 2015). ÜK ve CH için oluşan olumlu yanıt, bu besin bileşenlerinin antioksidan ve antiinflamatuvar rollerinin olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, bu besin kaynaklarından elde edilen bileşenlerin İBH tedavisinde kullanılan bir ilaç olarak sulfazaline benzer etkilere

sahip olduğunu belirtmiştir. Bu kapsamda gıda bileşenlerinin antiokidant özelliklerinin, CH’nda inflamasyonu kontrol altına almak amacı ile daha tolere edici ve etkili diyet arayışı araştırmacıların artan şekilde ilgisini çekmeyi başarmıştır (Ray ve Sagar, 2020). Bununla ilgili olarak, son yıllarda insan sağlığı açısından büyük ölçüde önem taşıdığı belirtilen betakarotenin kronik kolitte oluşan apoptozu inhibe ettiği bu sayede bağırsak mukozal bütünlüğünü koruduğu belirtilmiştir (Sandhiya ve Zipse 2022). Betakarotene ilişkin araştırma sonuçları ile bu çalışmada elde edilen bulgular arasında bir ilişki olup, farklı genler ile birlikte betakarotenin kullanımının tam tersi bir etki oluşturabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte yapılan güncel çalışmalar incelendiğinde, CH için uygulanan tedavi stratejilerinin nütisyonel seçeneklere göre şekillendiği ve bu yöntemlere karşı ilginin arttığı fark edilmektedir. Hastalığın insidans oranındaki yükselme göz önüne alındığında, hem sayıca hem de doyurucu nitelikte olan bilimsel çalışmalara duyulan gereksinim de artmaktadır (Forbes vd., 2017; Gonczi vd., 2021). Ülkemizde ise Beslenme ve Gıda Bilim dalında CH’nın, gıda ve beslenme arasındaki ilişkiye çok yönlü disiplinler ile olan ilişkine bu çalışma kapsamında ele almak, elde edilen bulguların alanyazına ışık tutmasında etkili olmuştur. Gıda, Beslenme, Diyetetik, Kimya, Biyoenformatik ve Moleküler Teknikler ile multidisipliner yaklaşımı benimseyen bilim dallarından Gıda ve Beslenme Bilimi içerisinde ileriye dönük disiplinler arası ve modern yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara rastlanmamış olması da bu çalışmada elde edilen verilerin diğer bilimsel araştırmalarda değerlendirilebileceği varsayılmıştır.

AhR ile etken bileşikler olan zotiyosiyanat (glukosinolat), betakaroten, biotin, retinol, oleuropein, resveratrol, salislik asit, proanthokyanidin, triterpenoid, kolin, kaempferol, piperin, lutein, kuersetin, beta-pheallan-dren-6-ol, cisanetol, apigenin, linalool, eugenol, karnosol, rosmarinate, rosmanol, timol, karvakrol etkileşimleri incelenmiştir. *In siliko* analizi sonucuna göre AhR ile en düşük ve en yüksek afinite skoru değerini veren biotin ve betakaroten etken bileşiklerinin, *in vitro* HCT-116 hücre hattı ile etkileşimleri MTS testi ile ölçülmüştür. MTS testi hücre canlılık sonuçlarına göre seçilen zaman ve dozlarda iki bileşiğin uygulandığı hücrelerden RNA izole edilmiş, izolatlar cDNA’ya dönüştürülmüş

ve seçilen dört hedef gen üzerindeki (CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve IDO2) ekspresyon seviyesini belirlemek için real-time PCR yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, betakarotenin; CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin ekspresyonlarını arttırırken, IDO1 ve IDO2 genlerin ekspresyon düzeylerini azalttığı, biotin ise yalnızca IDO1 genin ekspresyonu seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir. İki bileşiğin dört hedef genin ekspresyon düzeylerinde yükseltici etkisi olduğu görülmüştür. Özetle, CD ile gıda ve beslenme arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak açısından klinik bilimleri ile birlikte in-vivo incelemelere gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

İn siliko analizler, temel olarak hedef şeklinde gösterilen protein yapısının, interatomik seviyede bağlanma afinitesi ve diğer seçilen ligand yapıları ile etkileşim ihtimallerinin öngörülmesini sağlayan bir tekniktir. Hesaplamalı moleküler kenetlenme (molecular docking) aracı olarak değerlendirilen *in siliko* analizi yöntemi, potansiyel etkileşimlerin bağlantılı olduğu durumların tespiti için geliştirilmiştir. Analizler, farklı ligand yapılarına ait konformasyonların tanımlanan hedef reseptörün aktif bölgesi için çıkan bağlanma enerjilerinin skorlanması ile ilerlemektedir. AutoDock, AutoDock Vina, GOLD, FLEX, MOE-Dock gibi farklı altyapıya sahip yazılımlar, bu skorlama fonksiyonların tahmin edebilmesi için tercih edilen güvenilir yazılımlardır (Seyedi vd., 2016). *İn siliko* ve *in vitro* yöntemler eşliğinde tasarlanan bu tez çalışmasında CH ilişkili seçili biyoaktif bileşiklerin AutoDock Tools-1.5.7, PyMOL 2.4.1 ve Discovery Studio v20 yazılımları kullanılarak, liganda bağlı transkripsiyonel aktivite gösteren Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ile olası bağlanma ihtimallerinin modellenmesi ve aday komponentlerin zamana ve doza bağlı olarak HCT-116 hücre hattına, gen ekspresyon profili değişimi ve CH prognozlarındaki rollerinin aydınlanması ve irdelenmesi amaçlanmıştır.

AhR, belirli endojen ve eksojen ligandlarla birleştğinde çekirdekte yer değiştirerek, DNA'yı bağlayan ve gen ekspresyonunu düzenleyen bir nükleer proteindir. Triptofan metabolitleri, en önemli endojen AhR ligandları biridir. Bağırsak mikrobiyotası ve homeostazında AhR ligandları önemli bir yere sahiptir. Bu neden ile AhR'nin aktivasyonu inflamatuvar İBH sonuçları ile ilişkilidir. AhR ekspresyonu mukozal immün yanıtları dâhil sitokinler,

adipokinezler ve hücrel stres yanıtlarını etkilemekte ve düzenlemektedir. Ayrıca AhR, yaygın olarak immün ve immün olmayan gut hücrelerinde eksprese olmaktadır. CD'de, yüksek oranda kronik inflamasyon vardır. Bu inflamasyon durumu gutta yüksek oranda lökosit birikimi ile karakterize edilir (Margolis vd., 2021). Diyet bileşiklerinin, ksenobiyotiklerin ve bazı kimyasallar ile metabolitler AhR'yi aktive edebilmekte ve inflamatuvar yanıtları düzenlemektedir (Pernomian v2020; Dong ve Perdew, 2020).

AhR temel olarak, diyet kaynaklı alınan besinlerin veya mikrobiyota tarafından metabolize edilen ligandların metabolizması ile açığa çıkan etki sonrasında bağırsak homeostazının korunmasında oldukça önemlidir. AhR, İBH dâhil olmak üzere çeşitli mide-bağırsak hastalıkları, şiddetli disbiyoz ve tüketilen besinlerin değişimi sonrasında bağırsakta oluşan inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde etkili olan bir reseptördür (de Juan ve Segura, 2021). Bu inflamatuvar süreçte meydana gelen sonuçlardan birisi de triptofan metabolitleri gibi AhR ligandlarının daha az düzeyde ekspre edilmesidir. Yapılan bir çalışmada İBH'li hastaların, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum triptofan düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (Sun vd., 2020). Benzer şekilde, bağırsak rezeksiyonundaki inflamasyonun artması, düşük serum triptofan seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. ÜK belirtileri sırasında oluşan inflamatuvar yanıttaki şiddetlenme sürecinde ise triptofan metabolitlerinden olan AhR ligandı seviyesindeki düşüş, bu iki mekanizma arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Örtqvist vd., 2019).

AhR, aynı zamanda, eksojen ligandlardan olan bitki flavonoidleri, polifenolikler ve indoller ile de bağlanmaktadır. Bu sayede oluşan ligand-aktif transkripsiyon faktörü yapısı, AhR'nin inflamasyon sürecine dâhil olmasında ve bakteriyel infeksiyonlara karşı koruyucu rol oynamasında etkili olmaktadır. Ancak, bu reseptörün endojen ve eksojen ligadlar ile bağlanma etkileşimlerinin yapısal biyoloji modellerin arayüzü kullanılarak araştırılması gerekmektedir (Barouki vd., 2012). Son yıllarda, seçici AhR ligandlarına dönük araştırmalar artış göstermektedir. Çoğu AhR ligandları parsiyel agonist veya yarışmalı antagonisttir (üzüm başta olmak üzere pek çok farklı bitkide varolan doğal bir fitoaleksinin resveratrol). Poulíková vd. (2020), dereotu, kimyon ve nane uçucu

yağlarının ana bileşeni olan ve aromaterapi ve alternatif tıpta kullanılan karvonun (monosiklik monoterpenoid) önleyici ve terapötik potansiyeli ile yeni bir AhR non-kompetitif allosterik antagonist sınıfı olduğunu göstermiştir. (Costa, Hirsch ve DeKrey, 2019). Reseptör kavramı yaklaşık bir asır önce terminolojiye girmiştir. Günümüzdeki ilaç etki mekanizmalarının temelini oluşturan kavramdır (Buchwald, 2019). Ligandların bağlanma yeri ile etkileşimine bağlanma afinitesi ile tanımlanır. Ekseriyetle, ligand ile reseptör arasında daha yüksek güçlerin oluşması yüksek afiniteli ligand bağlanmasına yol açar. Bu tip bağlanmalarda, ligad, bağlanma yerinde daha uzun kalırken, düşük afiniteli bağlanmalarda bağlı kalınan zaman kısalmır. Reseptör-ligand etkileşimleri moleküller arasındaki diğer non-kovalent etkileşimlerden yüksek afiniteleri ile ayrılırlar (Attie ve Raines, 1995). Bir ligand bir reseptöre bağlanır ve reseptörün fonksiyonunu değiştirirerek fizyolojik bir tepkiye yol açarsa, o'na reseptörün "agonist"; fizyolojik tepkiyi kısmen etkinleştirirse "kısmi agonist" ve reseptöre bağlanır ancak reseptörün fizyolojik tepki vermesini sağlayamaz ise "antagonist" adı verilir (Mohan, 2019). Toplam 24 adet biyoaktif bileşiğin yapısı 3 boyutlu hale dönüştürülmüş, ardından androjen reseptör olan AhR' ine yerleştirilmiştir. Gibbs enerji (ΔG) değeri verileri, ligand ve androjen reseptör kalıntıları arasındaki stabilite etkileşiminde oluşan skorları göstermiştir. Bulgular AhR hedef reseptörü ile en düşük bağlanma enerjisi potansiyeline biotin (-5.3 kkal/mol) ve en düşük bağlanma enerjisine sahip olan bileşiğin ise betakaroten (-8.4 kkal/mol) için tespit edilmiştir. Bu nedenle, betakaroten ve biotin AhR reseptörünü aktive etmedikleri, ancak sinyal amacı ile verilen uyarı yokluğunda AhR'nin göstermiş olduğu etkinliği baskıladıkları söylenebilir. Ancak, *in siliko* analiz teorik olarak bağlanma potansiyeli olan aday ligandlar hakkında ön bilgi verdiği için, bir sonraki aşamada *in vitro* MTS testine başvurulmuştur.

In vitro yöntemler, çok hücreli organizmalara spesifik olarak gösterilen hücrelerin, laboratuvar koşullarında özel olarak hazırlanmış kaplar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem içerisinde ısı, nem, besin gibi ortam şartlarının sağlanmış olma kriteri, kontaminasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir (Tokur ve Aksoy, 2017). Araştırmanın *in vitro* yöntemi olarak, MTS hücre kültürünün uygulandığı bu bölümde, betakaroten ve niasinin, HCT-116 hücresi üzerinde toksisite etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu araştırma, in

vitro araştırmalara başlamadan önce, izotiyosiyanat (glukosinolat), betakaroten, biotin, retinol, oleuropein, resveratrol, salislik asit, proanthokyanidin, triterpenoid, kolin, kaempferol, piperin, lutein, kuersetin, beta-pheallan-dren-6-ol, cisanetol, apigenin, linalool, eugenol, karnosol, rosmarinate, rosmanol, timol, karvakrol kaynaklı bazı biyoaktif bileşiklerin AhR ile olan afinitesini ve etkileşimini incelemeyi amaçlamıştır.

HCT-116, insan kolon doğal (wild) tip hücre hattı olup, kanser hücre biyolojisi, intestinal immünite ve inflamasyon araştırmalarında rağbet görmektedir (Jubeen vd., 2020). Bu çalışmada, bu hücre hattında betakaroten uygulamalarının, 50-200 μ M 24. saatte ve 100-200 μ M 48. saatinde hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer arttırdığı görülürken, biotin ise, 24. ve 48. saatlerde farklı doz uygulamaları sonucunda, hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemediği kaydedilmiştir. Ayrıca iki bileşiğin en yüksek dozunun (400 μ M) hücrelere tek tek ve birlikte uygulanmasının 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemediği saptanmıştır. Betakaroten önemli bir antioksidandır. Palozza vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada kolon kanserinin tedavisi için kullanılan betakarotenin, HCT-116 hücrelerinde farklı zaman periyotları (24–72 saat) için 5 μ M'deki etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak betakarotenin düşük doz ve sürede uygulanmasının, HCT-116 hücrelerinin apoptoza girme yeteneğinin arttırdığı saptanmıştır.

Düşük dozun uygulandığı araştırmalarda, doz ve srenin azalmasına bağlı olarak hücre canlılığında azaldığı bildirilmiştir (Skupsky vd., 2020). Yaptığımız çalışmada düşük dozdaki betakaroten alımının hücre canlılığını düşük dozdaki biotin seviyesine göre daha daha çok inhibe etmesi bu sonucu doğrulamıştır. Diğer taraftan, bu çalışmada, MTS bulguları, biotin 24. ve 48. saatte en yüksek dozda hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı seviyede azaltırken, diğer uygulama gruplarında ise canlılık üzerine etkili olamadığını göstermiştir. Özetle, bu çalışmada elde edilen betakaroten ve biotine ait *in vitro* bulguların diğer çalışmaların sonuçları birbirlerini destekler nitelikte oldukları görülmektedir.

Bu araştırmanın nc aşamasında *in vitro* hücre kültürü işleminden elde edilen HCT-116 hücre hattında CH ile ilişkili dört hedef genin (CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve IDO2) ekspresyonu düzeyleri real-time PCR yöntemi ile analiz

edilmiştir. Gen ekspresyonu analizine göre, betakarotenin CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin ekspresyon düzeylerini arttırdığı, ancak IDO1 ve IDO2 genlerin ekspresyon düzeylerini ise inhibe ettiği görülmüştür. Biotin ise yalnızca IDO1 genin ekspresyonu seviyesini downregüle etmiştir. Araştırmalar, AhR aktivitesi ile CYP1A1 geni ifadesi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu kanıtlamaktadır (Harrow vd., 2018). AhR aktivasyonu, CYP1A1/CYP1B1 gibi genlerinin ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde yükseltmektedir (Jin vd., 2017). AhR, sitokrom P450 enzimleri CYP1A1 ve CYP1B1'in ekspresyonunu direkt/doğrudan regüle etmektedir. CYP1A1 intestinde immün yanıtları düzenlemekte ve intestinal inflamasyona karşı koruma sunmaktadır (Ye vd., 2019). Yapılan farklı araştırmalarda, İBH'li kişilerden alınan ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan villus hücrelerinde CYP1A1 ekspresyonunun normal kişilere göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Artan CYP1A1 aktivitesinin intestinde reaktif metabolitlerin fazla birikmesine, düzensiz immün yanıtın gelişmesine ve mukozada geri dönüşü zor hasar ile sonuçlanacağı düşünülmektedir (Delescluse vd., 2000; Zhu vd., 2019). Bu tez çalışmasında hem betakarotenin hemde biotin kullanılması IDO-1, IDO-2, CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin ekspresyon düzeylerini arttırdığı görülmüştür. Özetle, iki biyoaktif bileşiğin birlikte kullanılmasının CH tanısı alan hastalarda, inflamatuvar sonuçları şiddetlendirebileceği, ancak ayrı ayrı olarak belirtileri hafifletici etkilerinin olduğu diğer uluslararası çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Betakaroten önemli bir antioksidan madde olma özelliği gösterir. Bunun nedeni, doymamış yağların oksidasyonunu önleyerek serbest radikallerin oluşumunu baskılama yeteneğine sahip olmasıdır (Honarbakhsh vd., 2022). Serbest radikal oluşumu öncelikle dokuları daha sonra ise hücre zarlarındaki enzimler ile birlikte proteinler ve lipidlerin degradasyona uğramasında etkili bir role sahiptir. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, betakarotenin oksidatif stres ve dejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğunu ancak kan düzeyleri ile arasında ters bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir (Fawzy vd., 2022). Tercih edilmesinin nedeni ise, betakarotenin antioksidan özelliğinin yanı sıra antiinflamatuvar özelliklere de sahip olmasıdır. Başlıca etki mekanizmasının bazı transkripsiyonel faktörleri ve proteinlerini önleyerek aracılık ettiği düşünülmektedir. Son yıllarda insan sağlığı

açısından büyük ölçüde önem taşıdığı belirtilen betakarotenin kronik kolitte oluşan apoptozu inhibe ettiği bu sayede bağırsak mukozal bütünlüğünü koruduğu belirtilmiştir (Sandhiya ve Zipse 2022). Bu sebeple, betakarotenin İBH karşısında terapötik etkisinin araştırılmasına gerek olduğu savunulmaktadır (Barbalho, vd., 2021). Betakarotenin belirtilen radikal toplama özelliği farklı birçok epidemiyolojik çalışmaya konu olmuştur. Bu özelliği ile birlikte pek çok farklı etki mekanizmasına sahip olan betakarotenin özellikle bağırsak kanserlerine karşı önleyici bir faaliyetinin bulunduğu bildirilmiştir (Rizqiawan, A., Marliyati ve Rimbawan, 2021). Bununla ilgili olarak fazla miktarda meyve ve sebze tüketimi sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, bağırsak kanserine yakalanma riskini azalttığı tespit edilmiştir. Oluşan bu antioksidan etki; betakarotenin  n kanserojen lezyonlarının oluşumundaki engelleyici rolünün bulunduğu göstermektedir. Bu etki mekanizması aynı zamanda betakarotenin, bağırsakta bulunan normal hücrelerin kanserojen hücelere dönüşümünü engellediği, bu sayede kolon kanserine karşı erken dönemlerinde koruyucu bir etki oluşturduğunu işaret etmektedir (Uçgun, 2019).

DNA'ya zarar vererek kolon kanserinde başlatıcı görevi olan serbest radikallerin oluşumundaki engelleyici rolü sayesinde betakarotenin antikarsijenik bir etki mekanizması olduğu savunulmuştur. Çalışma kapsamında değerlendirilen mekanizma içerisinde IDO-1 ve IDO-2 gen ekspresyonu seviyesinde, betakarotenin inhibe edici etkisi olduğu ve kolon kanserinde oluşan semptomları hafiflettiği bildirilmiştir (Ghiboub vd., 2020). Bu sonuç ile çalışmamızda betakarotene ait gen ekspresyonu bulguları benzerlik göstermiştir. Bu sebeple, betakarotenin kanser önleyici etkisinin yanında, İBH karşısında bir terapötik etkisinin olup olmadığına dair araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Betakarotenin belirtilen farklı mekanizmalarından birisi de antioksidan aktivitesidir. Hayvan denemeleri, aktif betakarotenin oksijeni kullanarak, lipidlerinin oksidasyonunu sağladığı, buna bağlı olarak da İBH gelişimini engellediği belirtilmiştir (Oh vd., 2021). Farklı bir çalışmada ise, betakarotendenzenin olan kırmızıbiber tozunun antioksidatif ve/veya antiinflamatuvar etkisini incelenmiştir. Kırmızıbiberin bağırsak mukozasının işlev bozukluğunun nedeni olarak gösterilen bağırsağın geçirgenlik özelliğini

iyileştirdiği ve ÜK oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Aynı zamanda ÜK gelişimi ile karakterize olarak gösterilen IDO-1 ve IDO-2 geninin ekspresyon seviyelerinde de anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Bununla birlikte, bağırsak mikroplarının üremesini engelleyerek, antimikrobiyel etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Rahman, Mosaddik ve Alam, 2021). Betakarotenin tek başına IDO-1 ve IDO-2 genine karşı baskılayıcı etki göstermesi benzer diğer araştırmalar ile örtüşen sonuçlar vermiştir.

Zhou vd. (2020) tarafından kronik kolit tanısı alan kişilerin üzerinde yapılan bir çalışmada betakarotenin IDO-1'in protein ekspresyonunu anlamlı bir derece regüle ettiği saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmada betakarotenin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve IDO-1 genini inhibe etmesinin, kolit nedeni ile baskılanan triptofan mekanizması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak triptofan mekanizmasının inflamatuvar sürecinde baskılanması, AhR bağlanma düzeyinde düşüşe neden olduğu ve bu özelliğinin semptomları daha da şiddetlendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Betakaroten bu şiddetlenmeyi IDO-1 genini baskılayıp, triptofan mekanizmasının aktifleşmesi ile durdurmuştur. Uluslararası olarak yapılan bu çalışmanın sonucu ile bulgularımız arasında uyumluluk olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar betakarotenin İBH için umut veren, etkili bir ajan olabileceğini göstermiştir.

Pro-inflamatuvar sitokinler CYP1B1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Yakın zamanda yayımlanan araştırma sonuçları, CYP1B1 ekspresyonunun kan-beyin bariyeri fonksiyonunun regülasyonunu bozduğunu göstermektedir (Yang vd., 2008). Yüksek CYP1B1 ekspresyonun, IFN γ 'nın epitelyal geçirgenliği üzerindeki etkileri olduğu saptanmıştır. CYP1B1'in inhibisyonu IFN γ 'ye bağlı epitelyal bariyer bütünlüğündeki değişiklikleri dengelemekte ve bu sayede inflamasyona bağlı intestinal geçirgenlik hastalıkları üzerinde terapötik potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir (Al-Dhfyan, Alhoshani ve Korashy, 2017; Borovok vd., 2020). Ancak bu çalışmada, betakaroten ve biotin birlikte IDO-1, IDO-2, CYP1A1 ve CYP1B1 upregüle ettikleri tespit edilmiştir. Özetle, iki biyoaktif bileşiğin birlikte 4 geninin ekspresyon seviyesi üzerinde şiddetlendirici etkisinin olduğu diğer uluslararası çalışmaların sonuçlarındaki antiinflamatuvar yanıt üzerinde farklı sinyal yolları ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Biotin, suda eriyen ve insan sağlığı için vazgeçilmez olarak tanımlanan bir vitamin çeşididir. Biotin eksikliği, gelişme geriliğine, immün yetmezliğe, sa dökölmesine, dermatite ve konjonktivite neden olabilmektedir (Salazar vd., 2021). Yapılan klinik ve deney hayvanı modeli çalışmalarına bakıldığında biotinin yağ asitleri, aminoasitler ve glukoz metabolizması için gerekli beř karboksilaz için bir kofaktör olduğu, bu sayede enerjinin karşılanmasında aktif rol aldığı; bununla birlikte antiinflamatuvar özelliğinin olduğu öne çıkan sonuçlar arasındadır (León-Del-Río, 2019).

Pek çok farklı besinde B vitamini türü olan biotin bulunmaktadır. Özellikle, ıspanak, semizotu, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzelerde yüksek miktarda biotin bulunur. Aynı zamanda, biotinden zengin besinler arasında; karnabahar, tatlı patates, mantar, avokado ve muz gibi sebze ve meyveler de bulunur. Badem, fındık, kabuklu fıstık, yer fıstığı, pıkan cevizi gibi kuruyemişler, yüksek oranda biotin içermektedir (Office of Dietary Supplements, 2021).

Kolit ve kolon kanserinin oluşumu ile biotin eksikliğinin mekanizmasının ilişkili olduğu, yapılan pre-klinik ve klinik çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. Bununla ilgili olarak Neophytou ve Pitsouli (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, biotin vitamini eksikliğinin bağırsak homeostazına olan etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, biotinin bağırsak progenitörlerinde eksprese ederek bağırsak homeostazını koruduğu saptanmıştır. Çalışmada biotin eksikliği olan kişilerde IDO-1 geninin aşırı şekilde ekspre olduğu saptanmıştır (Gupta vd., 2012). Bu sonuç, bulgularımız ile uyumlu olup, biotinin IDO-1 genindeki baskılayacağı özelliğinin, epitel apoptozu inhibe ettiği ve bu özelliği ile İBH için koruyucu bir etkisinin olduğunu göstermiştir.

İnsanlarda ve hayvan modellerinde oluşan bağırsak disbiyozu, hem ÜK, hem de CH gibi İBH gibi bağırsak patolojileriyle bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. Çünkü oluşan bağırsak disbiyozu, öncelikle bağırsak iltihabı, bağırsak kanserine yol açabilen epitel yenilenmesini dengesizleştirmektedir. Bağırsaklarda oluşan disbiyozu engelleyen mekanizmların incelendiği bir çalışmada, biotin eksikliğine bağlı olarak IDO-1 geninin upregüle olduğu ve buna bağlı olarak dendritik hücrelerde inflamatuvar yanıtlarını arttırdığını gözlemlenmiştir (Agrawal vd., 2016). Bu sonuç ile bulgular arasında yer alan IDO1 geni üzerinde biotinin

baskılayıcı etki göstermesi, diğer Uluslararası çalışmaların benzer sonuçları ile örtüştükleri anlaşılmıştır. Böylece biotin kullanılması CH'nın yaşam kalitesi ve tedavi süreçlerinde etkileri nedeni ile, gıda ve beslenme bilim dalı içerisinde değerlendirilen destek süreci içerisinde kişiye özel seçenekler için farklı uygulamalara geçmelerinde faydalı olabilecektir.

Kolit ve kolon kanserinin oluşumu ile biotin eksikliğinin mekanizmasının ilişkili olduğu, yapılan pre-klinik ve klinik çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. Bununla ilgili olarak Neophytou ve Pitsouli (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, biotin vitamini eksikliğinin bağırsak homeostazına olan etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, biotin bağırsak progenitörlerinde eksprese ederek bağırsak homeostazını koruduğu saptanmıştır. Çalışmada biotin eksikliği olan kişilerde IDO-1 geninin aşırı şekilde ekspre olduğu saptanmıştır (Gupta vd., 2012). Bu sonuç, bulgularımız ile uyumlu olup, biotin IDO-1 genindeki baskılayacağı özelliğinin, epitel apoptozu inhibe ettiği ve bu özelliği ile İBH için koruyucu bir etkisinin olduğunu göstermiştir.

İnsanlarda ve hayvan modellerinde oluşan bağırsak disbiyozu, hem ÜK, hem de CH gibi İBH gibi bağırsak patolojileriyle bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. Çünkü oluşan bağırsak disbiyozu, öncelikle bağırsak iltihabı, bağırsak kanserine yol açabilen epitel yenilenmesini dengesizleştirmektedir. Bağırsaklarda oluşan disbiyozu engelleyen mekanizmaların incelendiği bir çalışmada, biyotin eksikliğine bağlı olarak IDO-1 geninin upregüle olduğu ve buna bağlı olarak dendritik hücrelerde inflamatuvar yanıtlarını arttırdığını gözlemlenmiştir (Agrawal vd., 2016). Bu sonuç ile bulgular arasında yer alan IDO1 geni üzerinde biotin baskılayıcı etki göstermesi, diğer Uluslararası çalışmaların benzer sonuçları ile örtüştükleri anlaşılmıştır. Böylece biotin kullanılması CH'nın yaşam kalitesi ve tedavi süreçlerinde etkileri nedeni ile, diyetisyenlerin hastalara destek sürecinde kişiye özel diyet uygulamasına geçmelerinde faydalı olabilecektir.

Son yıllarda karotenoit grubunda yer alan betakarotenin ve diğer bir biyoaktif bileşik olan biotin üzerinde yapılan çalışmalarda yeni yöntemler kullanılarak; bu bileşiklere ait muhtelif etkiler bazen tek bir madde üzerindeki etkileri anlatılmıştır. Sıklıkla da karotenoitlere ait kombinasyonlar ve hatta karotenoit ile birlikte diğer antioksidan bileşiklerin kullanımı sonucunda oluşan etki

mekanizmasının incelenmesi önem kazanmıştır. Bu birlikte kullanım sonucu oluşankombinasyonlardan sinerjik etki sağlandığı görülmüştür. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda karotenoitlerin İBH semptomlarında etkili olduğu kesin olarak saptanmışken, bazı çalışmalarda ise aksine bu tip bileşiklerin etkisiz olabileceği, hatta tam ters etki gösterdiği savunulmuştur (Phan, Bucknall ve Arcot, 2018; Steinert Lee ve Sybesma, 2020).

Araştırmaların yeterli ve doyurucu sayıda olmadığı bu çalışmada, başlıklar oldukça çarpıcı olup, karotenoitler ve birlikte kullanılan antioksidant bileşiklerin etkisi bilim dünyası tarafından kabul görmüştür. Ayrıca oluşan sinerjik etkinin net bir sonuç vermemesi, oluşan kombinasyonların antiinflamatuvar etkileri üzerinde bile tartışma unsuru oluşturmuştur.

Bu çalışmada, CH ile ilgili ulusal/uluslararası araştırmalar ile örtüşen sonuçlar ortaya koymuştur. Alanyazın açısından, özellikle ülkemizde, beslenme ve gıda bilim dalı açısından, farklı tekniklerin birlikte kullanıldığı ilk çok yönlü ve çok disiplinli araştırma olmuştur. Bulgular, besinler ve CH arasındaki etkileşimlerin görüldüğünden çok daha karmaşık olduğunu göstermiştir. Bir diğer ifadeyle, yüksek saflıkta biyoaktif bileşik/takviye/destek almanın tek başına yeterli olmayabileceği anlaşılmıştır. Beslenme ve gıda bilimi açısından ele alınan eliminasyon diyetlerine ek olarak, diyetisyenlerin CH yönelik özbakım davranışların uygun ve etkin bir şekilde uygulanması hastayı olumlu etkileyebilir. Aynı zamanda gıda mühendisleri tarafından CH yönelik geliştirilen ürünlerin reçeteleri alınarak detaylı incelemesinin yapılması, hastalığın seyrinde değişikliklere neden olabilecektir. Burada CH yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, kişilerin özbakım davranışlarının desteklenmesi açısından önemlidir. Çalışma kapsamında elde edilen her bulgu özbakım içerisinde benimsetilmeli ve İBH tanısı kişilerin yaşam biçimi diyetisyenler entegre edilmelidir. Biyoaktif bileşikler ve CH hastalığı arasındaki ilişkilerin çok yönlü ve multidisipliner irdelenmesinin önemi ortaya konulmuş ve bu bağlamda önem kazandırılmasına zemin hazırlamıştır. Araştırmamız, prevalansı artış gösteren İBH vakalarında beslenmenin tedaviyi destekleyici rolünün olduğunu göstererek, önemini kanıtlamıştır. Ancak, bu noktada, gıda ve beslenme eğitiminde araştırmamızda kullanılan tekniklerin bilinmesi ve deneyim edinilmesi gerekliliği görülmüştür.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER

CH kronik seyreden bir irratabl bağırsak rahatsızlığıdır. Görülme sıklığı dünyada ve ülkemizde yükselmektedir. CH, kişide nütrisyonel sorunları arttırdığı gibi, beslenme alışkanlıkları ve besinlerde hastalığın seyrini olumlu veya olumsuz şekilde etkilemektedir. Bu sebeple, besinler ve besinlerin içerdikleri etken bileşiklerin hastalığın belirtileri üzerindeki etkilerini belirlemeye dönük araştırmalara gerek duyulmaktadır. Bu araştırmanın sonuçları, besinler ve CH arasındaki etkileşimin daha karmaşık bir yapısı olduğunu göstermiştir. Bu açıdan bakıldığında benzer sağlık sorunlarında tercih edilen eleme diyetlerine ek olarak biyoaktif bileşikler ve CH arasındaki ilişkilerin çok yönlü ve multidisipliner irdelenmesinin gerekliliği anlaşılmıştır.

Bu araştırma, gıda ve beslenme arasındaki ilişkiye çok yönlü ve multidisipliner yaklaşarak, İBH tedavisini destekleyici diyet önerisi yapılırken kimya, moleküler biyoloji ve genetik gibi farklı alanlardan elde edilecek bulgulara da ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Ayrıca, gıda ve beslenme arasındaki yakın ilişkiye dayalı yeni verilerin hastanın öz bakım gücünü sürdürmesinde önemi, çok disiplinli çalışma gerekliliği ve Crohn hastasının nütrisyonel takibinde gerekli iyileştirmelerin deneysel bulgulara dayalı sürdürülmesinin önemini göstermiştir.

Sonuç olarak, CH ile gıda ve beslenme arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak açısından klinik bilimlerle birlikte *in vivo* incelemelere gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu araştırmada elde edilen sonuçlardan yola çıkarak öneriler şunlardır:

- Besinler ve CH arasındaki etkileşim görüldüğünden çok daha karmaşıktır. Yüksek saflıkta biyoaktif bileşik/takviye/destek kullanmanın tek başına yeterli olmadığı dikkate alınmalıdır.
- İBH vakalarında beslenmenin tedaviyi destekleyici rolünün etkili yapılabilmesi için özellikle beslenme ve diyetetik uzmanları araştırmada kullanılan teknikleri bilmeli ve kullanmalıdırlar.

- CH, kişide n trisy nel sorunları arttırdığı gibi, beslenme alışkanlıkları ve besinlerde hastalığın seyrini olumlu veya olumsuz şekilde etkilemektedir. Bu sebeple, besinler ve besinlerin içerdikleri etken bileşiklerin hastalığın belirtileri üzerindeki etkilerini belirlemeye dönük ileri araştırmalar yapılmalıdır.
- CH tedavisinde hastanın n trisy nel takibi yapılmalı ve beslenme tercihlerinde gerekli iyileştirmeler deneysel bulgulara dayalı devam ettirilmelidir. Bu şekilde, halk sağlığı açısından hastalıkla ilgili bilimsel bulgulara dayalı n trisy nel veri bankası oluşturulmalıdır.



KAYNAKÇA

- Abbasnezhad, A., Amani, R., Hajiani, E., Alavinejad, P., Cheraghian, B., & Ghadiri, A. (2016). Effect of vitamin D on gastrointestinal symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome patients: a randomized double-blind clinical trial. *Neurogastroenterology & Motility*, 28 (10): 1533-1544.
- Agrawal, S., Agrawal, A., & Said, H. M. (2016). Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 311(3): C386-C391.
- Al-Dhfyan, A., Alhoshani, A., & Korashy, H. M. (2017). Aryl hydrocarbon receptor/cytochrome P450 1A1 pathway mediates breast cancer stem cells expansion through PTEN inhibition and β -Catenin and Akt activation. *Molecular Cancer*, 16(1): 14.
- Alexander, K. L., Zhao, Q., Reif, M., Rosenberg, A. F., Mannon, P. J., Duck, L. W., & Elson, C. O. (2021). Human microbiota flagellins drive adaptive immune responses in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 161(2): 522-535.
- Alhalabi, M. M., & Abbas, A. J. (2022). Subcutaneous golimumab to treat a biological naïve chronically active ulcerative colitis child. A case report. *Annals of Medicine and Surgery*, 75: 103456.
- Alsoud, D., Verstockt, B., Fiocchi, C., & Vermeire, S. (2021). Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(7): 589-595.
- Altınok, E., Aydın, E., Koval S., Özbilgin, A. İ., Şener, B., Özcan, Ö. Ö., ... & Karahan, M. (2021). İritabl Bağırsak Sendromu Olan Hastalarda Beslenme Durumunun İncelenmesi. *Journal of Health Services and Education*, 4(2): 53-59.
- Alvarado, D. M., Chen, B., Iticovici, M., Thaker, A. I., Dai, N., VanDussen, K. L., ... & Ciorba, M. A. (2019). Epithelial indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 modulates aryl hydrocarbon receptor and notch signaling to increase

differentiation of secretory cells and alter mucus-associated microbiota. *Gastroenterology*, 157(4): 1093-1108.

Andreeva-Gateva, P., Bakalov, D., Sabit, Z., & Tafradjiiska-Hadjiolova, R. (2020). Aryl hydrocarbon receptors as potential therapeutic targets. *Pharmacia*, 67(4): 311–315.

Amiot, A., Grimaud, J. C., Peyrin-Biroulet, L., Filippi, J., Pariente, B., Roblin, X., & du tube Digestif, I. (2016). Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(11): 1593-1601.

Andreeva-Gateva, P., Bakalov, D., Sabit, Z., & Tafradjiiska-Hadjiolova, R. (2020). Aryl hydrocarbon receptors as potential therapeutic targets. *Pharmacia*, 67(4): 311–315.

Ashton, J. J., Gavin, J., & Beattie, R. M. (2019). Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(1): 80–89.

Attie, A. D., & Raines, R. T. (1995). Analysis of Receptor-Ligand Interactions. *Journal of Chemical Education*, 72(2): 119.

Bakke, D., & Sun, J. (2018). Ancient nuclear receptor VDR with new functions: microbiome and inflammation. *Inflammatory bowel diseases*, 24(6): 1149-1154.

Balestrieri, P., Ribolsi, M., Guarino, M., Emerenziani, S., Altomare, A., & Cicala, M. (2020). Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 12(2): 372.

Barbalho, S. M., Guiguer, E. L., Rubira, C. J., Araújo, A. C., & de Alvares Goulart, R. (2021). The Role of the Vitamins in the Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 11(5): 1019.

- Barouki, R., Aggerbeck, M., Aggerbeck, L., & Coumoul, X. (2012). The aryl hydrocarbon receptor system. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 27(1): 3-8.
- Borovok, N., Weiss, C., Sharkia, R., Reichenstein, M., Wissinger, B., Azem, A., & Mahajnah, M. (2020). Gene and Protein Expression in Subjects With a Nystagmus-Associated AHR Mutation. *Frontiers in Genetics*, 11: 582796.
- Buchwald, P. (2019). A Receptor Model With Binding Affinity, Activation Efficacy, and Signal Amplification Parameters for Complex Fractional Response Versus Occupancy Data. *Frontiers in Pharmacology*, 10: 605.
- Campos, S., Portela, F., Sousa, P., & Sofia, C. (2016). Inflammatory bowel disease: adherence to immunomodulators in a biological therapy era. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(11): 1313-1319.
- Carvalho, A. C. A. D., Souza, G. A. D., Marqui, S. V. D., Guiguer, É. L., Araújo, A. C., Rubira, C. J., ... & Barbalho, S. M. (2020). Cannabis and canabidinoids on the inflammatory bowel diseases: going beyond misuse. *International journal of molecular sciences*, 21(8): 2940.
- Cella, M., & Colonna, M. (2015). Aryl hydrocarbon receptor: Linking environment to immunity. *Seminars in Immunology*, 27(5): 310–314.
- Chandrakumar, A., Georgy, M., Agarwal, P., W't Jong, G., & El-Matary, W. (2019). Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies as a prognostic biomarker in children with Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 69(1): 82-87.
- Chiarello, M. M., Cariati, M., & Brisinda, G. (2021). Colonic Crohn's disease—decision is more important than incision: A surgical dilemma. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(1): 1.
- Choi, H. H., Rodgers, S. K., Khurana, A., Nelson, L. W., & Kamaya, A. (2021). Role of Ultrasound for Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma Surveillance. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, 29(3): 279- 290.

- Ciorba, M. A. (2013). Indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO) in intestinal disease. *Current opinion in gastroenterology*, 29(2): 146.
- Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., & International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium. (2016). Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*, 387(10014): 156-167.
- Costa, A. B., Hirsch, A. L., & DeKrey, G. K. (2019). Activation of aryl hydrocarbon receptor with structurally diverse ligands represses class switch to immunoglobulin A. *J Immunol*, 202 (1 Supplement): 188.17.
- Cohen-Mekelburg, S., Tafesh, Z., Coburn, E., Weg, R., Malik, N., Webb, C., & Bosworth, B. P. (2018). Testing and treating small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 63(9): 2439-2444.
- Cucinotta, U., Romano, C., & Dipasquale, V. (2021). Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 13(2): 655.
- Cushing, K., & Higgins, P. D. (2021). Management of Crohn disease: a review. *Jama*, 325(1): 69-80.
- de Juan, A., & Segura, E. (2021). Modulation of Immune Responses by Nutritional Ligands of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Frontiers in Immunology*, 12: 645168.
- Delescluse, C., Lemaire, G., de Sousa, G., & Rahmani, R. (2000). Is CYP1A1 induction always related to AHR signaling pathway?. *Toxicology*, 153(1-3): 73–82.
- Denison, M. S., & Nagy, S. R. (2003). Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Structurally Diverse Exogenous and Endogenous Chemicals. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 43(1): 309–334
- do Nascimento, R. D. P., Moya, A. M. T. M., da Fonseca Machado, A. P., Geraldi, M. V., Diez-Echave, P., Vezza, T., ... & Junior, M. R. M. (2021). Review on

the potential application of non-phenolic compounds from native Latin American food byproducts in inflammatory bowel diseases. *Food Research International*, 139: 109796.

Dong, F., & Perdew, G. H. (2020). The aryl hydrocarbon receptor as a mediator of host-microbiota interplay. *Gut microbes*, 12(1): 1859812.

Durchschein, F., Petritsch, W., & Hammer, H. F. (2016). Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World journal of gastroenterology*, 22(7): 2179–2194.

Dündar, S. (2021). *Crohn Hastalığı Olan Bireylerde Yaşam Kalitesi Ve Aile Bireylerinin Bakım Yükü Arasındaki İlişkinin İncelenmesi* (Doctoral dissertation, KTO Karatay Üniversitesi).

Ebrahimzadeh, A., Abbasi, F., Ebrahimzadeh, A., Jibril, A. T., & Milajerdi, A. (2021). Effects of curcumin supplementation on inflammatory biomarkers in patients with Rheumatoid Arthritis and Ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 61, 102773.

Ede, E. & İlktaç, H. Y. (2018). İrritable bağırsak sendromunda güncel diyet yaklaşımları. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1): 1-6.

Ellinghaus, D., Bethune, J., Petersen, B. S., & Franke, A. (2015). The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis—status quo and beyond. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50(1): 13-23.

Elmaliklis, I. N., Liveri, A., Ntelis, B., Paraskeva, K., Goulis, I., & Koutelidakis, A. E. (2019). Increased functional foods' consumption and Mediterranean diet adherence may have a protective effect in the appearance of gastrointestinal diseases: a case–control study. *Medicines*, 6(2): 50.

Erculiani, M., Zanatta, C., Vidal, E., Martelossi, S., & Midrio, P. (2021). Ulcerative Colitis of the Neovagina in a Toddler with Cloaca and Chronic Kidney Disease. *European journal of pediatric surgery reports*, 9(01): e33- e36.

- Erol, M. Y., & Algin, O. (2022). Detection of intramural fat accumulation by 3D-Dixon-Caipirinha-Vibe and the contribution of this technique to the determination of the chronicity of Chron's disease. *Magnetic resonance imaging*, 85: 93-101.
- Essafi-Benkhadir, K., Refai, A., Riahi, I., Fattouch, S., Karoui, H., & Essafi, M. (2012). Quince (*Cydonia oblonga* Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF- κ B, p38MAPK and Akt inhibition. *Biochemical and biophysical research communications*, 418(1): 180-185.
- Fawzy, S., Wang, W., Zhou, Y., Xue, Y., Yi, G., Wu, M., & Huang, X. (2022). Can dietary β -carotene supplementation provide an alternative to astaxanthin on the performance of growth, pigmentation, biochemical, and immunophysiological parameters of *Litopenaeus vannamei*?. *Aquaculture Reports*, 23: 101054.
- Ferreira, R. S., Simeonov, A., Jadhav, A., Eidam, O., Mott, B. T., Keiser, M. J., & Shoichet, B. K. (2010). Complementarity between a docking and a high-throughput screen in discovering new cruzain inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 53(13): 4891-4905.
- Forbes, G. M. (2017). Mesenchymal stromal cell therapy in Crohn's disease. *Digestive Diseases*, 35(1-2): 115-122.
- Ghiboub, M., Verburgt, C. M., Sovran, B., Benninga, M. A., de Jonge, W. J., & Van Limbergen, J. E. (2020). Nutritional therapy to modulate tryptophan metabolism and aryl hydrocarbon-receptor signaling activation in human diseases. *Nutrients*, 12(9): 2846.
- Gilna, G. P., Saberi, R. A., O'Neil, C. F., Ramsey, W. A., Huerta, C. T., Langshaw, A. H., ... & Perez, E. A. (2022). Disparities in utilization of laparoscopic colectomies in pediatric Crohn's disease☆. *Journal of Pediatric Surgery*, S0022-3468(22)00105-1.
- Gok, I. (2022). *Bioactive compounds modulating inflammation and oxidative stress in some traditional functional foods and beverages*. In Current Advances for

Development of Functional Foods Modulating Inflammation and Oxidative Stress (pp. 1-16). Academic Press.

Gonczi, L., Szanto, K., Farkas, K., Molnar, T., Szamosi, T., Schafer, E., ... & Lakatos, P. L. (2022). Clinical efficacy, drug sustainability and serum drug levels in Crohn's disease patients treated with ustekinumab—A prospective, multicenter cohort from Hungary. *Digestive and Liver Disease*, 54(2): 207-213.

Goulart, R. D. A., Barbalho, S. M., Lima, V. M., Souza, G. A. D., Matias, J. N., Araújo, A. C., & Guiguer, E. L. (2021). Effects of the use of curcumin on ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review. *Journal of medicinal food*, 24(7): 675-685.

Gupta, N. K., Thaker, A. I., Kanuri, N., Riehl, T. E., Rowley, C. W., Stenson, W. F., & Ciorba, M. A. (2012). Serum analysis of tryptophan catabolism pathway: correlation with Crohn's disease activity. *Inflammatory bowel diseases*, 18(7): 1214-1220.

Haddad, A., Sebai, A., Maghrebi, H., Chaker, Y., Jouini, M., & Kacem, M. (2021). Enterosalpingeal fistula complicating Crohn's disease: Report of two cases and review of the literature. *Annals of Medicine and Surgery*, 69: 102734.

Hansen, T., & Duerksen, D. R. (2018). Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*, 10(5): 537.

He, P., Feng, L., Zhang, L., Mi, H. F., Wu, P., Liu, Y., & Jiang, W. D. (2022). The negative impacts of dietary biotin deficiency on antioxidant status, apoptosis and tight junction protein transcription of immune organs in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Aquaculture*, 547: 737439.

Hill, R. J. (2016). Nutritional support and dietary interventions for patients with ulcerative colitis: current insights. *Nutr Diet Suppl*, 8: 41-49.

Honarbakhsh, M., Malta, K., Ericsson, A., Holloway, C., Kim, Y. K., Hammerling, U., & Quadro, L. (2022). β -carotene improves fecal dysbiosis and intestinal dysfunctions in a mouse model of vitamin A

deficiency. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1867(5): 159122.

Hooper, L. (2011). You AhR What You Eat: Linking Diet and Immunity. *Cell*, 147(3): 489–491.

Hu, H., Lei, Y., Zhang, W., Xiong, P., Song, L., Luo, X., & Zhang, F. (2022). Anti-inflammatory activity and safety of compound glycyrrhizin in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 91: 105004.

Iqbal Siddique, A. S. M., Khan, I., Ziyab, A. H., Altarrah, M., Sulaiman, R., Kadungothayil, N., & Shaheed, F. (2021). Detection of mutations in NOD2/CARD15 gene in Arab patients with Crohn's disease. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 27(4): 240.

Jeuring, S. F., Van Den Heuvel, T. R., Liu, L. Y., Zeegers, M. P., Hameeteman, W. H., Romberg-Camps, M. J., ... & Pierik, M. J. (2017). Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDSL cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 112(2): 325-336.

Jin, U. H., Cheng, Y., Park, H., Davidson, L. A., Callaway, E. S., Chapkin, R. S., . . . Safe, S. (2017). Short Chain Fatty Acids Enhance Aryl Hydrocarbon (Ah) Responsiveness in Mouse Colonocytes and Caco-2 Human Colon Cancer Cells. *Scientific Reports*, 7(1): 10163

Jubeen, F., Liaqat, A., Amjad, F., Sultan, M., Iqbal, S. Z., Sajid, I., ... & Sher, F. (2020). Synthesis of 5-fluorouracil cocrystals with novel organic acids as coformers and anticancer evaluation against HCT-116 colorectal cell lines. *Crystal Growth & Design*, 20(4): 2406-2414.

Jurjus, A., Eid, A., Al Kattar, S., Zeenny, M. N., Gerges-Geagea, A., Haydar, H., & Jurjus, R. A. (2016). Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA clinical*, 5: 16-24.

- Kamel, S., Sakr, M., Hamed, W., Eltabbakh, M., Sherief, A., Rashad, H., & Elbaz, A. (2021). Characterization of Crohn's disease patients in Egypt: Risk factors for postoperative recurrence (A cohort study). *Annals of Medicine and Surgery*, 69: 102781.
- Kayar, Y., Baran, B., Ormeci, A. C., Akyuz, F., Demir, K., Besisik, F., & Kaymakoglu, S. (2019). Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn disease. *Chinese Medical Journal*, 132(20): 2423-2429.
- Kikut, J., Konecka, N., Ziğtek, M., Kulpa, D., & Szczuko, M. (2021). Diet supporting therapy for inflammatory bowel diseases. *European Journal of Nutrition*, 60(5): 2275-2291.
- Kuenzi, B. M., & Ideker, T. (2020). A census of pathway maps in cancer systems biology. *Nature Reviews Cancer*, 20(4): 233–246.
- Koca, U., Yildirim, S., & Durbilmez, G. D. (2020). Hemp and Its Use in Health. *Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara*, 44(1): 112-136.
- Lee, S. H., Turpin, W., Espin-Garcia, O., Garay, J. A. R., Smith, M. I., Leibovitz, H., & Croitoru, K. (2021). Anti-microbial antibody response is associated with future onset of Crohn's disease independent of biomarkers of altered gut barrier function, subclinical inflammation, and genetic risk. *Gastroenterology*, 161(5): 1540-1551.
- León-Del-Río, A. (2019). Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(4): 647-654.
- Lennard-Jones, J. E. (1989). Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 24(sup170): 2-6.
- Lewis, J. D., Scott, F. I., Brensinger, C. M., Roy, J. A., Osterman, M. T., Mamtani, R., & Curtis, J. R. (2018). Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor- α -directed therapy for inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 113(3): 405.

- Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2009). Management of Crohn's disease in adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 104(2): 465-483.
- Lin, A., & Micic, D. (2021). Nutrition Considerations in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(2): 298–311.
- Lo, C. H., Khalili, H., Lochhead, P., Song, M., Lopes, E. W., Burke, K. E., & Ananthakrishnan, A. N. (2021). Immune-mediated diseases and risk of Crohn's disease or ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 53(5): 598-607.
- Lundgren, D., Widbom, L., Hultdin, J., & Karling, P. (2021). Preclinical Markers in Inflammatory Bowel Disease. A Nested Case–Control Study. *Crohn's & Colitis 360*, 3(4): otab072.
- Mahan, L.K., Raymond, J.L. (2016). *Krause's Food And Nutrition Care Process*. Seattle, WA. Elsevier.
- Malafosse, M. (2007). Maladie de Crohn: etat actuel du traitement chirurgical. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 191(6): 1143-1158.
- Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology*, 160(5): 1486-1501.
- Marsilio, S., Chow, B., Hill, S. L., Ackermann, M. R., Estep, J. S., Sarawichitr, B., & Suchodolski, J. S. (2021). Untargeted metabolomic analysis in cats. *Scientific reports*, 11(1):9198.
- Matsuda, H., Nibe-Shirakihara, Y., Tamura, A., Aonuma, E., Arakawa, S., Otsubo, K., & Oshima, S. (2022). Nickel particles are present in Crohn's disease tissue and exacerbate intestinal inflammation in IBD susceptible mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 592: 74–80.

- Metin, H. (2020). *İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde biyolojik ajan tedavisinin retrospektif analizi* (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- Mezrich, J. D., Fechner, J. H., Zhang, X., Johnson, B. P., Burlingham, W. J., & Bradfield, C. A. (2010). An Interaction between Kynurenine and the Aryl Hydrocarbon Receptor Can Generate Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*, 185(6): 3190–3198.
- Minaian, M., Ghannadi, A. R., Afsharipour, M., & Mahzouni, P. (2011). Effects of extract and essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. on TNBS-induced colitis in rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 6(1): 13.
- Mohan, C. G. (2019). *Structural Bioinformatics: Applications in Preclinical Drug Discovery Process*. New York, ABDs: Springer Publishing.
- Mozaffari, S., Esmaily, H., Rahimi, R., Baeri, M., Sanei, Y., Asadi-Shahmirzadi, A., & Abdollahi, M. (2011). Effects of *Hypericum perforatum* extract on rat irritable bowel syndrome. *Pharmacognosy Magazine*, 7(27): 213.
- Nair, A. S., & Paliwal, A. (2021). *Systems pharmacology and molecular docking strategies prioritize natural molecules as antiinflammatory agents*. In *Inflammation And Natural Products* (pp. 283-319). Academic Press.
- Neavin, D. R., Liu, D., Ray, B., & Weinshilboum, R. M. (2018). The role of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in immune and inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(12): 3851.
- Neophytou, C., & Pitsouli, C. (2022). Biotin controls intestinal stem cell mitosis and host-microbiome interactions. *Cell Reports*, 38(10): 110505.
- Niu, W., Chen, X., Xu, R., Dong, H., Yang, F., Wang, Y., & Ju, J. (2021). Polysaccharides from natural resources exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis: a review. *Carbohydrate polymers*, 254: 117189.
- Office of Dietary Supplements-Biotin. (2021). Erişim <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-HealthProfessional/>

- Oh, E. S., Petersen, K. S., Kris-Etherton, P. M., & Rogers, C. J. (2022). *Role of dietary spices in modulating inflammation and oxidative stress*. In Current Advances for Development of Functional Foods Modulating Inflammation and Oxidative Stress (pp. 545-580). Academic Press.
- Okobi, O. E., Udoete, I. O., Fasehun, O. O., Okobi, T., Evbayekha, E. O., Ekabua, J., & Elimihele, T. A. (2021). A Review of Four Practice Guidelines of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*, 13(8): e16859.
- O'Rourke, C., Jayaraman, S., El-Maraghi, R. H., Singal, A. G., & Kiehl, A. Z. (2021). Chronic Liver Disease and Liver Cancer: What the Hepatologists, Oncologists, and Surgeons Want to Know from Radiologists. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, 29(3): 269-278.
- Owczarek, D., Rodacki, T., Domagała-Rodacka, R., Cibor, D., & Mach, T. (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 22(3): 895–905.
- Oxley, A., Berry, P., Taylor, G. A., Cowell, J., Hall, M. J., Hesketh, J., & Boddy, A. V. (2014). An LC/MS/MS method for stable isotope dilution studies of β -carotene bioavailability, bioconversion, and vitamin A status in humans [S]. *Journal of lipid research*, 55(2): 319-328.
- Öner, R. Y. (2019). *Sindirim sistemi rahatsızlıklarında kullanılan tıbbi çay formülleri* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Örtqvist, A. K., Lundholm, C., Halfvarson, J., Ludvigsson, J. F., & Almqvist, C. (2019). Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*, 68(2): 218-225.
- Özer Çakır, Ö. (2019). Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalığı tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 18(2): 49-58.

- Passarella, A., Grewal, P., & Vrabie, R. (2021). *Diagnosis and Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Who, When, Where, and How*. In *Inflammatory Bowel Disease* (pp. 25-59). Humana, Cham.
- Papoutsis, A. J., Lamore, S. D., Wondrak, G. T., Selmin, O. I., & Romagnolo, D. F. (2010). Resveratrol Prevents Epigenetic Silencing of BRCA-1 by the Aromatic Hydrocarbon Receptor in Human Breast Cancer Cells. *The Journal of Nutrition*, 140(9): 1607–1614.
- Pawar, P., Gilda, S., Sharma, S., Jagtap, S., Paradkar, A., Mahadik, K., & Harsulkar, A. (2011). Rectal gel application of Withania somnifera root extract expounds anti-inflammatory and muco-restorative activity in TNBS-induced inflammatory bowel disease. *BMC complementary and alternative medicine*, 11(1): 1-9.
- Pernomian, L., Duarte-Silva, M., & de Barros Cardoso, C. R. (2020). The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacteria sensor receptor. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 59(3): 382-390.
- Phan, M. A. T., Bucknall, M., & Arcot, J. (2018). Interactive effects of β -carotene and anthocyanins on cellular uptake, antioxidant activity and anti-inflammatory activity in vitro and ex vivo. *Journal of Functional Foods*, 45: 129-137.
- PubChem (2021). PubChem: Molecular Libraries Roadmap Initiatives of the US National Institutes of Health [Online]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>(Erişim Tarihi: 6 Mart 2022)
- Pudipeddi, A., Kariyawasam, V., Haifer, C., Baraty, B., Paramsothy, S., & Leong, R. W. (2019). Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert opinion on drug safety*, 18(5): 357-367.
- Poulíková, K., Zůvalová, I., Vyhlídalová, B., Krasulová, K., Jiskrová, E., Vrzal, R., Dvořák, Z. (2020). Dietary Monoterpenoids As a New Class of Allosteric Human Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists. *bioRxiv*, x.

- Rahman, M. M., Mosaddik, A., & Alam, A. K. (2021). Traditional foods with their constituent's antiviral and immune system modulating properties. *Heliyon*, 7(1): e05957.
- Ray, C., & Sagar, P. (2020). Management of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Surgery (Oxford)*, 38(6): 318-321.
- Reed, G. A. (2005). A Phase I Study of Indole-3-Carbinol in Women: Tolerability and Effects. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(8): 1953–1960.
- Rizqiawan, A., Marliyati, S. A., & Rimbawan, R. (2021). Hubungan Asupan dan Kadar Serum β -karoten, Aktivitas SOD, TNF- α dan 8-isoprostan serum dengan Ukuran Tumor Payudara. *Amerta Nutrition*, 5(1): 59-67.
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., & Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1): 1-19.
- Ruiz Castro, P. A., Yepiskoposyan, H., Gubian, S., Calvino-Martin, F., Kogel, U., Renggli, K., & Talikka, M. (2021). Systems biology approach highlights mechanistic differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scientific Reports*, 11(1): 1-14.
- Sakamoto, N., Nemoto, Y., Masumoto, K., Kawamura, T., & Kirimura, S. (2022). Crohn's disease with pathological findings of a granulomatous lesion in the appendix. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 76: 102121.
- Sandall, A. M., Wall, C. L., & Lomer, M. (2020). Nutrition Assessment in Crohn's Disease using Anthropometric, Biochemical, and Dietary Indexes: A Narrative Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(4): 624–640.
- Sandhiya, L., & Zipse, H. (2022). Conformation-dependent antioxidant properties of β -carotene. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 20(1): 152-162.

- Schreiner, P., Martinho-Grueber, M., Studerus, D., Vavricka, S. R., Tilg, H., & Biedermann, L. (2020). Nutrition in inflammatory bowel disease. *Digestion*, 101(1): 120-135.
- Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*, 12(2): 113.
- Sila, S., Trivić, I., Pavić, A. M., Niseteo, T., Kolaček, S., & Hojsak, I. (2019). Nutritional status and food intake in pediatric patients with inflammatory bowel disease at diagnosis significantly differs from healthy controls. *European journal of pediatrics*, 178(10): 1519–1527.
- Skupsky, J., Sabui, S., Hwang, M., Nakasaki, M., Cahalan, M. D., & Said, H. M. (2020). Biotin supplementation ameliorates murine colitis by preventing NF- κ B activation. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 9(4): 557-567.
- Stejskalova, L., Dvorak, Z., & Pavek, P. (2011). Endogenous and Exogenous Ligands of Aryl Hydrocarbon Receptor: Current State of Art. *Current Drug Metabolism*, 12(2): 198–212.
- Stepaniuk, P., Bernstein, C. N., Targownik, L. E., & Singh, H. (2015). Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: a review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(6): 327-333.
- Sturm, A., Maaser, C., Calabrese, E., Annese, V., Fiorino, G., Kucharzik, T., & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
- Sugihara, K., Morhardt, T. L., & Kamada, N. (2019). The Role of Dietary Nutrients in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, 9, 3183.

- Sun, M., Ma, N., He, T., Johnston, L. J., & Ma, X. (2020). Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(10): 1760-1768.
- Spagnuolo, R., Cosco, C., Mancina, R. M., Ruggiero, G., Garieri, P., Cosco, V., & Doldo, P. (2017). Beta-glucan, inositol and digestive enzymes improve quality of life of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 21: 2-Suppl.
- Palozza, P., Sestito, R., Picci, N., Lanza, P., Monego, G., & Ranelletti, F. O. (2008). The sensitivity to β -carotene growth-inhibitory and proapoptotic effects is regulated by caveolin-1 expression in human colon and prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, 29(11): 2153-2161.
- Thavamani, B. S., Mathew, M., & Palaniswamy, D. S. (2015). Cissampelos Pareira: Protein-Ligand Docking to Identify Suitable Targets For Hepatocellular Carcinoma (HCC) By In-silico Techniques and Tools. *Jurnal Teknologi*, 77(2): 350-352
- Tokur, O., & Aksoy, A. (2017). *In vitro* sitotoksikite testleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1): 112-118.
- Torres, J., Halfvarson, J., Rodríguez-Lago, I., Hedin, C. R., Jess, T., Dubinsky, M., & Colombel, J. F. (2021). Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: precision medicine in IBD—prediction and prevention of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(9): 1443-1454.
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080): 1741-1755.
- Tsai, L., Nguyen, N. H., Ma, C., Prokop, L. J., Sandborn, W. J., & Singh, S. (2021). Systematic Review and Meta-analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-based Cohort Studies. *Digestive Diseases and Sciences*, 1-11.

- Tsianos, E. V., Katsanos, K. H., & Tsianos, V. E. (2012). Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(2): 105.
- Uçgun, K. (2019). Effects of nitrogen and potassium fertilization on nutrient content and quality attributes of sweet cherry fruits. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 47(1): 114-118.
- Umar, H. I., Awonyemi, I. O., Abegunde, S. M., Igbe, F. O., & Siraj, B. (2021). In silico molecular docking of bioactive molecules isolated from *Raphia taedigera* seed oil as potential anti-cancer agents targeting vascular endothelial growth factor receptor-2. *Chemistry Africa*, 4(1): 161-174.
- Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American family physician*, 98(11): 661–669.
- von Lintig, J., Moon, J., Lee, J., & Ramkumar, S. (2020). Carotenoid metabolism at the intestinal barrier. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(11): 158580.
- Vrdoljak, J., Kumric, M., Vilovic, M., Martinovic, D., Tomic, I. J., Krnic, M., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2022). Effects of Olive Oil and Its Components on Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 14(4): 757.
- Wędrychowicz, A., Zając, A., & Tomasik, P. (2016). Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 22(3): 1045.
- Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., & Stange, E. F. (2016). Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(5): 72.
- Weinberg, S. E., Sun, L. Y., Yang, A. L., Liao, J., & Yang, G. Y. (2020). Overview of Inositol and Inositol Phosphates on Chemoprevention of Colitis-Induced Carcinogenesis. *Molecules*, 26(1): 31.

- Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Moschen, A. R., Kaser, A., Obrist, P., Fuchs, D., Brandacher, G., Winkler, C., Geboes, K., Rutgeerts, P., & Tilg, H. (2004). Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human inflammatory bowel disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 113(1): 47–55.
- Yang, K. M., Yu, C. S., Lee, J. L., Kim, C. W., Yoon, Y. S., Park, I. J., ... & Kim, J. C. (2017). Risk factors for postoperative recurrence after primary bowel resection in patients with Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*, 23(38): 7016.
- Yang, X., Solomon, S., Fraser, L. R., Trombino, A. F., Liu, D., Sonenshein, G. E., Hestermann, E. V., & Sherr, D. H. (2008). Constitutive regulation of CYP1B1 by the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in pre-malignant and malignant mammary tissue. *Journal of cellular biochemistry*, 104(2): 402–417.
- Xiong, W., Abraham, P. E., Li, Z., Pan, C., & Hettich, R. L. (2015). Microbial metaproteomics for characterizing the range of metabolic functions and activities of human gut microbiota. *Proteomics*, 15(20): 3424-3438.
- Zeng, W., He, D., Xing, Y., Liu, J., Su, N., Zhang, C., ... & Xing, X. (2021). Internal connections between dietary intake and gut microbiota homeostasis in disease progression of ulcerative colitis: a review. *Food Science and Human Wellness*, 10(2): 119-130.
- Zhou, L., Hao, N., Li, X., Chen, J., Yang, R., Song, C., ... & Zhang, Q. (2020). Nattokinase mitigated dextran sulfate sodium-induced chronic colitis by regulating microbiota and suppressing tryptophan metabolism via inhibiting IDO-1. *Journal of Functional Foods*, 75: 104251.
- Zhu, K., Meng, Q., Zhang, Z., Yi, T., He, Y., Zheng, J., & Lei, W. (2019). Aryl hydrocarbon receptor pathway: Role, regulation and intervention in atherosclerosis therapy (Review). *Molecular Medicine*, 20(6): 4763–4773.
- Zoheir, N., Kurushima, Y., Lin, G. H., & Nibali, L. (2022). Periodontal infectogenomics: a systematic review update of associations between host genetic

variants and subgingival microbial detection. *Clinical oral investigations*, 1-13.

Zumaraga, M. P. P., Arquiza, J. M. R. A., Concepcion, M. A., Perlas, L., Alcudia-Catalma, M. N., & Rodriguez, M. (2021). Genotype Effects on β -Carotene Conversion to Vitamin A: Implications on Reducing Vitamin A Deficiency in the Philippines. *Food and Nutrition Bulletin*, 03795721211060229.



EKLER

EK-1 Biyoaktif Bileşenlerin *in siliko* Analiz Sonuçları

Betakaroten

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-8.4	0.000 0.000
2	-7.8	1.254 2.161
3	-7.8	4.886 19.394
4	-6.9	5.126 19.510
5	-6.6	7.801 9.309
6	-6.5	7.593 18.944
7	-6.5	20.247 22.826
8	-6.4	14.939 17.029
9	-6.3	5.646 19.723
10	-6.3	14.545 16.844
11	-6.3	15.409 19.133
12	-6.3	20.300 22.972
13	-6.2	20.067 22.447
14	-6.2	6.169 18.980
15	-6.2	19.797 23.498
16	-6.2	15.518 17.557
17	-6.2	14.116 16.068
18	-6.2	10.405 12.291
19	-6.2	22.438 28.098
20	-6.0	15.723 19.068

Writing output ... done.

Beta-Phellandren-6-ol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-6.0	0.000 0.000
2	-6.0	1.675 4.538
3	-5.7	2.221 4.199
4	-5.5	2.027 3.228
5	-5.5	2.204 4.024
6	-5.2	2.239 4.597
7	-5.1	17.558 18.419
8	-5.0	2.445 3.407
9	-5.0	2.298 3.033
10	-4.9	1.845 2.560
11	-4.7	17.367 18.566
12	-4.6	17.325 19.352
13	-4.5	2.838 4.893
14	-4.5	3.765 5.382
15	-4.4	17.807 20.472
16	-4.4	5.618 8.008
17	-4.4	2.677 5.003
18	-4.3	3.450 5.227
19	-4.3	18.254 21.263
20	-4.2	9.215 11.994

Writing output ... done.

Biotin

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----			
1	-5.3	0.000	0.000
2	-5.2	2.124	2.695
3	-5.1	3.831	4.194
4	-5.0	2.181	2.636
5	-5.0	1.779	2.035
6	-4.9	13.177	14.422
7	-4.6	13.132	15.020
8	-4.6	18.339	20.045
9	-4.6	2.122	2.357
10	-4.5	25.335	27.100
11	-4.5	13.862	15.885
12	-4.4	14.175	15.570
13	-4.4	20.260	22.093
14	-4.3	4.008	4.797
15	-4.3	14.014	15.661
16	-4.2	15.985	17.311
17	-4.2	13.538	14.236
18	-4.2	13.797	14.491
19	-4.2	14.047	14.825
20	-4.2	4.734	5.508

Writing output ... done.

Karnasol

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----			
1	-7.4	0.000	0.000
2	-7.1	2.741	5.799
3	-7.1	3.098	4.574
4	-6.8	2.271	3.456
5	-6.6	2.865	4.408
6	-6.5	2.415	2.853
7	-6.2	8.329	10.003
8	-6.2	2.901	5.704
9	-6.1	1.984	2.463
10	-6.1	14.856	16.490
11	-6.1	13.096	14.858
12	-6.0	10.224	12.675
13	-6.0	15.657	17.386
14	-5.9	14.877	17.243
15	-5.8	4.271	6.420
16	-5.8	17.408	19.327
17	-5.8	13.906	15.683
18	-5.7	13.995	15.733
19	-5.7	14.165	15.911

Writing output ... done.

Karvakrol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.1	0.000	0.000
2	-5.9	1.402	4.169
3	-5.9	1.452	2.723
4	-5.8	1.529	2.183
5	-5.7	2.246	4.416
6	-5.4	1.980	4.145
7	-5.4	1.639	2.685
8	-5.4	1.912	2.674
9	-5.2	3.136	4.928
10	-5.1	2.502	4.848
11	-5.0	2.456	4.521
12	-4.8	2.502	5.159
13	-4.6	3.222	4.085
14	-4.5	1.798	2.774
15	-4.4	3.144	5.014
16	-4.4	11.992	14.032
17	-4.3	3.386	4.283
18	-4.2	11.886	13.431
19	-4.2	6.318	8.567
20	-4.2	10.077	11.357

Writing output ... done.

Kolin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-3.1	0.000	0.000
2	-3.1	22.978	23.552
3	-3.1	1.741	2.620
4	-3.1	16.456	17.092
5	-2.9	23.507	24.085
6	-2.8	2.275	3.125
7	-2.8	23.087	23.715
8	-2.8	16.503	17.472
9	-2.7	4.079	5.119
10	-2.6	12.470	13.231
11	-2.6	2.657	3.456
12	-2.5	2.696	3.521
13	-2.5	16.656	17.374
14	-2.5	27.622	28.450
15	-2.3	18.272	19.103
16	-2.3	12.193	13.076
17	-2.2	15.264	16.169
18	-2.2	25.631	26.394
19	-2.2	28.308	29.009
20	-2.2	17.173	18.227

Writing output ... done.

Cis-anetol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.5	0.000	0.000
2	-5.3	0.974	1.772
3	-5.2	2.061	4.729
4	-5.2	2.332	4.517
5	-5.1	2.065	2.571
6	-4.8	2.365	4.284
7	-4.8	2.364	4.476
8	-4.6	1.580	2.756
9	-4.4	1.979	3.080
10	-4.3	17.115	18.180
11	-4.2	2.276	3.230
12	-4.2	11.131	14.305
13	-4.1	16.675	19.546
14	-4.1	11.084	12.770
15	-4.1	10.426	12.017
16	-4.1	1.777	2.944
17	-4.1	8.590	11.454
18	-4.0	3.482	4.980
19	-4.0	13.703	15.113
20	-3.9	3.218	4.733

Writing output ... done.

Eugenol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.9	0.000	0.000
2	-5.8	2.217	3.754
3	-5.4	1.291	2.879
4	-5.3	1.132	2.567
5	-5.2	2.420	4.104
6	-5.1	2.994	4.475
7	-5.1	3.096	4.984
8	-4.9	3.028	5.007
9	-4.7	16.388	18.649
10	-4.6	3.564	5.591
11	-4.5	13.868	15.733
12	-4.4	2.579	4.154
13	-4.3	14.948	16.591
14	-4.3	3.757	5.525
15	-4.3	24.618	25.632
16	-4.3	3.171	4.937
17	-4.2	12.295	14.027
18	-4.1	3.131	4.383
19	-4.0	16.878	18.343
20	-4.0	3.821	5.405

Writing output ... done.

İzotiyosiyanat, Glukosinolat

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.0	0.000	0.000
2	-7.0	3.519	5.191
3	-6.9	1.873	2.078
4	-6.8	14.472	17.105
5	-6.7	1.593	1.757
6	-6.7	2.118	2.927
7	-6.6	2.667	4.005
8	-6.4	2.570	3.933
9	-6.2	2.497	4.028
10	-6.2	4.113	7.435
11	-6.2	2.630	3.570
12	-6.1	3.404	5.603
13	-6.1	2.414	4.285
14	-6.0	15.642	17.957
15	-6.0	3.928	5.533
16	-6.0	22.348	25.079
17	-6.0	4.046	6.528
18	-5.9	28.159	29.121
19	-5.9	15.836	17.603
20	-5.8	2.444	3.942

Writing output ... done.

Linalool

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.1	0.000	0.000
2	-5.1	1.831	5.304
3	-4.9	1.100	2.197
4	-4.9	1.927	5.783
5	-4.7	2.706	3.891
6	-4.6	2.420	5.039
7	-4.6	3.256	4.806
8	-4.3	3.405	5.344
9	-4.3	2.192	5.719
10	-4.2	2.537	4.823
11	-4.2	2.339	3.982
12	-4.1	16.523	18.646
13	-4.0	9.380	13.118
14	-3.9	8.462	10.006
15	-3.8	9.305	11.963
16	-3.7	18.525	21.915
17	-3.7	13.964	15.857
18	-3.7	12.600	15.944
19	-3.7	9.103	11.815
20	-3.7	3.053	6.373

Writing output ... done.

Lutein

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.9	0.000	0.000
2	-7.4	1.671	3.137
3	-7.1	1.740	2.925
4	-6.7	18.872	22.074
5	-6.5	13.640	16.203
6	-6.3	2.224	3.061
7	-6.2	21.605	23.475
8	-6.2	4.538	7.167
9	-6.1	18.766	23.235
10	-6.1	13.771	16.405
11	-6.1	22.967	25.028
12	-6.1	7.049	11.707
13	-6.1	5.454	19.868
14	-6.1	2.933	3.836
15	-6.0	3.463	19.111
16	-5.9	2.623	3.457
17	-5.9	13.417	19.770
18	-5.9	7.578	19.149
19	-5.9	6.480	18.753
20	-5.9	5.701	9.419

Writing output ... done.

Oleuropein

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.9	0.000	0.000
2	-7.4	1.671	3.137
3	-7.1	1.740	2.925
4	-6.7	18.872	22.074
5	-6.5	13.640	16.203
6	-6.3	2.224	3.061
7	-6.2	21.605	23.475
8	-6.2	4.538	7.167
9	-6.1	18.766	23.235
10	-6.1	13.771	16.405
11	-6.1	22.967	25.028
12	-6.1	7.049	11.707
13	-6.1	5.454	19.868
14	-6.1	2.933	3.836
15	-6.0	3.463	19.111
16	-5.9	2.623	3.457
17	-5.9	13.417	19.770
18	-5.9	7.578	19.149
19	-5.9	6.480	18.753
20	-5.9	5.701	9.419

Writing output ... done.

Piperin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.4	0.000	0.000
2	-7.2	6.395	7.779
3	-7.1	4.063	9.236
4	-7.1	1.638	2.242
5	-6.8	2.736	9.209
6	-6.5	2.075	2.225
7	-6.5	1.755	2.438
8	-6.4	5.756	11.266
9	-6.4	11.260	15.484
10	-6.3	4.371	9.611
11	-6.3	4.427	9.005
12	-6.3	6.647	9.131
13	-6.2	8.095	11.549
14	-6.2	7.225	9.073
15	-6.2	3.001	3.548
16	-6.2	6.990	8.869
17	-6.2	16.532	18.139
18	-6.1	2.691	9.010
19	-5.9	6.837	9.064
20	-5.8	8.890	12.390

Writing output ... done.

Proanthokyanidin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.5	0.000	0.000
2	-5.4	1.362	2.456
3	-5.3	2.216	3.435
4	-5.1	2.186	3.524
5	-5.0	15.710	17.133
6	-4.9	1.544	2.809
7	-4.9	2.627	4.121
8	-4.7	2.729	3.540
9	-4.7	1.383	2.131
10	-4.6	3.224	3.966
11	-4.3	16.117	18.049
12	-4.1	3.677	4.740
13	-4.1	23.256	24.246
14	-4.0	16.510	18.179
15	-4.0	14.804	16.182
16	-4.0	16.552	17.465
17	-3.9	16.430	17.713
18	-3.9	4.674	5.632
19	-3.8	3.595	4.955
20	-3.8	2.658	4.021

Writing output ... done.

Kuersetin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.4	0.000	0.000
2	-7.4	1.435	7.025
3	-7.2	2.922	3.470
4	-7.1	2.452	3.807
5	-7.0	3.768	6.874
6	-6.6	3.992	5.512
7	-6.6	1.619	6.993
8	-6.5	1.463	2.051
9	-6.4	12.180	14.875
10	-6.3	3.022	6.743
11	-6.1	5.557	6.554
12	-6.1	20.016	21.591
13	-6.1	12.833	14.013
14	-6.0	4.354	6.542
15	-6.0	12.775	15.326
16	-6.0	1.565	1.810
17	-6.0	20.426	22.037
18	-5.9	14.140	16.543
19	-5.9	21.165	22.573
20	-5.8	3.791	4.600

Writing output ... done.

Resveratrol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.0	0.000	0.000
2	-6.9	4.517	7.482
3	-6.7	0.791	2.020
4	-6.0	2.181	2.507
5	-5.9	2.101	7.403
6	-5.9	8.657	11.625
7	-5.8	10.282	14.099
8	-5.7	19.532	24.573
9	-5.7	1.395	2.136
10	-5.6	5.067	5.740
11	-5.6	10.302	12.847
12	-5.4	15.958	17.457
13	-5.4	5.172	7.133
14	-5.4	7.215	9.897
15	-5.2	4.306	5.078
16	-5.2	8.160	11.441
17	-5.2	3.925	7.844
18	-5.2	11.095	14.540
19	-5.1	15.856	17.262
20	-5.1	10.850	13.836

Writing output ... done.

Retinol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.2	0.000	0.000
2	-6.4	3.262	9.042
3	-6.4	0.825	2.249
4	-6.2	8.277	11.693
5	-5.9	8.951	12.362
6	-5.7	5.606	8.494
7	-5.7	3.213	9.229
8	-5.6	5.853	11.642
9	-5.4	6.183	9.002
10	-5.4	7.868	12.298
11	-5.1	6.048	11.871
12	-5.1	6.784	9.203
13	-5.0	5.464	9.889
14	-5.0	16.320	18.012
15	-4.9	8.699	12.876
16	-4.9	8.230	11.334
17	-4.8	12.432	17.192
18	-4.8	5.574	8.766
19	-4.8	10.258	14.788
20	-4.7	6.215	8.894

Writing output ... done.

Rosmanol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-8.0	0.000	0.000
2	-7.7	1.574	2.344
3	-7.5	2.108	6.580
4	-7.2	2.867	4.486
5	-7.2	2.796	5.429
6	-6.9	3.137	5.821
7	-6.9	2.026	3.043
8	-6.6	3.001	4.774
9	-6.6	8.812	12.604
10	-6.6	1.973	4.077
11	-6.5	2.863	6.944
12	-6.3	11.807	14.963
13	-6.3	11.610	14.675
14	-6.2	2.882	5.267
15	-6.1	11.186	14.787
16	-6.1	14.874	17.079
17	-6.1	13.589	17.111
18	-5.9	16.267	17.682
19	-5.9	4.364	7.926
20	-5.8	8.074	10.869

Writing output ... done.

Rosmarinat

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----			
1	-6.7	0.000	0.000
2	-6.6	2.835	7.906
3	-6.5	3.815	5.678
4	-6.3	2.597	6.859
5	-6.2	1.779	4.279
6	-6.2	1.421	4.597
7	-6.2	2.072	7.490
8	-6.2	2.290	6.872
9	-6.1	2.874	6.403
10	-6.1	3.251	6.541
11	-6.0	7.762	12.232
12	-6.0	3.494	6.588
13	-6.0	1.766	6.838
14	-5.9	1.917	4.982
15	-5.9	3.579	5.844
16	-5.8	3.428	5.867
17	-5.7	3.492	7.322
18	-5.7	20.312	23.293
19	-5.7	2.372	5.215
20	-5.7	3.547	6.843

Writing output ... done.

Salisalik Asit

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----			
1	-5.5	0.000	0.000
2	-5.4	1.355	2.453
3	-5.3	2.211	3.606
4	-5.3	1.132	2.869
5	-5.1	2.181	3.526
6	-5.0	1.064	1.637
7	-5.0	1.320	2.667
8	-5.0	15.697	17.110
9	-4.9	23.537	24.454
10	-4.8	2.672	4.136
11	-4.7	2.748	3.493
12	-4.4	15.530	16.721
13	-4.4	15.550	17.218
14	-4.3	3.384	4.123
15	-4.1	23.239	24.224
16	-4.1	16.999	18.488
17	-4.0	4.079	4.815
18	-4.0	4.014	5.294
19	-3.9	3.713	5.076
20	-3.9	2.702	3.992

Writing output ... done.

Timol

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----			
1	-6.0	0.000	0.000
2	-5.8	1.518	2.280
3	-5.8	1.797	4.467
4	-5.6	1.439	4.023
5	-5.3	1.966	2.669
6	-5.1	2.190	4.649
7	-4.9	16.938	18.494
8	-4.8	3.166	5.924
9	-4.8	2.283	3.345
10	-4.7	24.042	25.325
11	-4.6	10.546	13.180
12	-4.6	1.520	4.358
13	-4.5	11.439	14.110
14	-4.4	18.006	20.926
15	-4.4	10.353	12.337
16	-4.3	14.486	16.206
17	-4.3	14.971	15.641
18	-4.3	17.435	20.361
19	-4.2	6.281	8.168

Writing output ... done.

Triterpenoid

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----			
1	-7.7	0.000	0.000
2	-7.3	6.272	9.642
3	-7.3	5.616	9.989
4	-7.1	9.687	11.801
5	-7.1	4.340	9.803
6	-7.1	8.763	11.316
7	-6.9	10.915	13.079
8	-6.7	6.345	8.762
9	-6.7	5.915	9.851
10	-6.6	13.698	17.194
11	-6.6	13.888	16.020
12	-6.5	13.218	15.423
13	-6.5	23.673	28.225
14	-6.5	11.094	13.270
15	-6.5	10.082	12.272
16	-6.5	18.853	20.862
17	-6.5	7.595	9.623
18	-6.5	11.189	13.698
19	-6.4	10.537	12.438
20	-6.4	3.794	5.963

Writing output ... done.

Apigenin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.5	0.000	0.000
2	-7.4	2.627	6.470
3	-7.3	1.617	7.021
4	-7.1	2.940	4.757
5	-7.1	2.904	6.700
6	-7.0	3.004	6.973
7	-7.0	1.765	6.712
8	-6.7	11.917	14.129
9	-6.6	11.981	14.284
10	-6.5	1.935	6.665
11	-6.5	12.964	15.666
12	-6.3	3.514	5.329
13	-6.3	12.930	15.476
14	-6.3	3.372	4.854
15	-6.1	12.108	14.931
16	-6.1	20.316	23.022
17	-6.1	14.886	17.440
18	-6.1	13.635	15.403
19	-6.1	2.620	7.113
20	-6.0	11.158	14.069

Writing output ... done.

Kaempferol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.4	0.000	0.000
2	-7.3	1.706	6.866
3	-7.0	2.766	4.769
4	-7.0	2.689	6.665
5	-7.0	2.503	6.385
6	-6.9	0.846	1.435
7	-6.5	11.875	14.055
8	-6.2	2.790	6.677
9	-6.1	13.688	15.572
10	-6.1	1.925	6.769
11	-6.0	1.901	7.036
12	-6.0	18.835	21.520
13	-6.0	3.838	5.693
14	-5.9	20.392	23.259
15	-5.9	6.826	9.348
16	-5.8	12.070	14.890
17	-5.8	3.677	7.935
18	-5.7	14.425	16.403
19	-5.6	14.863	15.726
20	-5.5	2.649	4.413

Writing output ... done.

ÖZGEÇMİŞ

Nesli Nur MERCAN

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Gıda ve Beslenme Anabilim Dalı, 2022, İstanbul.

Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2019, İstanbul.

Yandal: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü, 2019, İstanbul.

B. PROJELERİ

- TÜBİTAK 2237- A Bilim İnsanı Destek Program “Gastronomide Bilim ve Teknik: Mutfakta Mühendis Var-2”, 02-04 Nisan 2021, Yardımcı personel.

D. YAYINLARI

- Demir, C., Odabaş, H., **Mercan, N. N.**, ve Tekiner, İ. H. (2021). Gıda Güvenliği ve Covid-19 İstatistiksel Model Yaklaşımları ile Değerlendirmeler. *İZÜ Fen ve Mühendislik Bilimler Lisansüstü Öğrenci Kongresi*, 5 Haziran 2021. İstanbul.
- **Mercan, N. N.**, Odabaş, H. ve Tekiner, İ. H. (2021). Probiyotikler ve Gut Sağlığı İlişkisine Oyun Teorisi İle Bir Bakış. *İZÜ Fen ve Mühendislik Bilimler Lisansüstü Öğrenci Kongresi*, 5 Haziran 2021. İstanbul.
- Demir, C., Odabaş, H., **Mercan, N. N.**, ve Tekiner, İ. H. (2021). Gıda Güvenliği ve Covid-19 İstatistiksel Model Yaklaşımları ile Değerlendirmeler. *İZÜ Fen ve Mühendislik Bilimler Lisansüstü Öğrenci Kongresi*, 5 Haziran 2021. İstanbul.
- **Mercan, N. N.**, Mehdizadehtapeh, L., Abdik, H., ve Tekiner, İ. H. (2021). Betakaroten, biotin ve Crohn Hastalığı Arasındaki Etkileşimin *İn Siliko*, *İn Vitro* ve Gen Ekspresyonu Yöntemleri ile Araştırılması. *5. Uluslararası Ege Sağlık ve Fen Bilimleri Kongresi*, 25 Şubat 2022. İzmir.