

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

PROPOLİS VE POLEN İÇERİĞİ ETKEN
BİLEŞİKLERİN CROHN HASTALIĞI ÜZERİNDE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren DEMİR

İstanbul
Mart-2022

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

PROPOLİS VE POLEN İÇERİĞİ ETKEN BİLEŞİKLERİN
CROHN HASTALIĞI ÜZERİNDE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ceren DEMİR

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

İstanbul
Mart-2022

TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

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

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

(Islak İmza)

Üye: Doç. Dr. Mustafa YAMAN

(Islak İmza)

Üye: Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ

(Islak İmza)

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Metin TOPRAK

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Propolis Ve Polen İçeriği Etken Bileşiklerin Crohn Hastalığı Üzerinde Etkilerinin 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.

Ceren DEMİR

ÖN SÖZ

Tez çalışmam süresince yardımcı olan ve mesleki bakışıma farklı uzak görüşlülük kazandıran tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER'e ve beslenme bilimine farklı bir bakış açısından bakmamı sağlayan tez eş danışmanım Dr. Leila MEHDIZADEHTAPEH'e, *in siliko*, *in vitro* ve moleküler tabanlı analizlerde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZBİL, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ABDİK, Uzm. Muhammet GÖKÇE'ye, eğitim ve öğretim hayatım boyunca desteklerini ve güvenlerini esirgemeyen ebeveynlerim Celal DEMİR ve Mensure DEMİR ile yaşamım boyunca sevinç kaynaklarım olan kardeşlerim Cansu, Rabia, Aliye, Mustafa Eren'e ve akademik hayatım boyunca gücünü hep yanımda hissettiğim dedem Mustafa DEMİR'e şükranlarımı sunarım.

Ceren DEMİR
İstanbul-2022

ÖZET
PROPOLİS VE POLEN İÇERİĞİ ETKEN BİLEŞİKLERİN
CROHN HASTALIĞI ÜZERİNDE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Ceren DEMİR

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

Mart, 2022 -95 Sayfa

Crohn hastalığı (CH) kronik seyreden inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı, propolis-arı poleni içeriği bazı etken bileşiklerin Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ve HCT-116 hücre hattı ile etkileşimlerini araştırmaktır. Bu bağlamda, toplam 12 adet biyoaktif bileşiğin AhR ile etkileşim düzeyleri *in siliko* moleküler kenetlenme tekniği ile incelenmiştir. Bileşikler arasında en yüksek ve en düşük afinite skoru veren ikisinin farklı zaman (24.-48.saat) ve doz düzeylerinde (25 µM-400µM) HCT-116 hücre hattı canlılığı üzerinde *in vitro* etkileri MTS testi ile ölçülmüştür. MTS testi sonuçlarına göre seçilen zaman ve dozlarda iki bileşiğin uygulandığı hücrelerden RNA izole edilmiş, cDNA'ya dönüştürülmüş ve dört hedef genin (CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve IDO2) ekspresyon seviyesi real-time PCR ile analiz edilmiştir. *In siliko* hesaplamalı bulgulara göre, AhR ile en düşük afinite skoru inositol (-7.5 kkal/mol) ve en yüksek ise niasin (-4.7 kkal/mol) bulunmuştur. *In vitro* bulgularına göre, düşük doz niasin uygulamaları canlılık üzerine kayda değer değişikliğe sebep olmazken, 200 µM 48. saatte ve 400 µM ise 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer miktarda azaltmıştır. İnositol ise 48. saatte en yüksek dozda hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer miktarda düşürürken, diğer uygulama gruplarında anlamlı bir etki göstermemiştir. Gen ekspresyonu bulguları, inositolün CYP1B1, IDO1 ve IDO2 ve niasinin CYP1B1 geni ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. İki bileşiğin birlikte dört genin ekspresyon düzeyini düşürmüştür. Sonuç olarak, 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, Aril Hidrokarbon Reseptörü, HCT-116, Niasin, İnositol, Moleküler Kenetlenme, MTS testi, Gen ekspresyonu

ABSTRACT
INVESTIGATION OF INFLUENCES OF ACTIVE COMPOUNDS
IN PROPOLIS AND POLLENBEE ON CROHN'S DISEASE

Ceren DEMİR

Master, Nutrition and Dietetics

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

March, 2022- 95 Pages

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease. This study aims to investigate the interactions of 12 bioactive compounds from propolis-bee pollen with Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) and HCT-116 cell line. The interactions of the compounds with AhR were assessed by *in silico* molecular docking technique, and beta-carotene with the highest affinity score and biotin with the lowest one. Among them 2 were considered for further analyses. After that, the effects of two compounds on HCT-116 cell line exposed to different durations (24th – 48th hour) and doses (25 μ M - 400 μ M) were determined by *in vitro* MTS technique. Following that, RNA isolated from the cells was converted to cDNA, and subjected to real-time PCR for gene expression test. *In silico* results showed that inositol (-7.5 kcal/mol) exhibited the lowest score with AhR while niacin (-4.7 kcal/mol) did the highest one. *In vitro* MTS results revealed that low-dose niacin applications did not cause a significant change in viability, whereas 200 μ M/48 h and 400 μ M/24 - 48 h resulted in significant decrease compared to the control group. Furthermore, inositol significantly decreased cell viability at 400 μ M/48 h compared to the control group, but it did not have a significant effect on viability in other administration groups. The gene expression analysis provided that inositol upregulated the expression levels of CYP1B1, IDO1 and IDO2 whereas niacin downregulated upregulated CYP1B1 only. The combined application of both compounds downregulated the expression levels of all target genes. Overall, we concluded that *in vivo* studies should be conducted together with the clinical sciences to understand better the correlation between CD, food, and nutrition.

Keywords: Crohn's Disease, Aryl Hydrocarbon Receptor, HCT-116, Niacin, Inositol, Molecular Docking, MTS test, 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 İnflamatuar Barsak Hastalığı.....	3
2.2 Crohn Hastalığı (CH)	4
2.2.1 Sebepleri	5
2.2.1.1 Çevresel	5
2.2.1.2 Beslenme	6
2.2.1.3 Genetik	6
2.2.1.4 Diğer	7
2.2.2 Belirtileri	7
2.2.3 Görülme Sıklığı.....	7
2.2.4 Tedavisi	8
2.2.5 Crohn Hastalığı ve Beslenme İlişkisi.....	8
2.2.5.1 Dünyada Yürütülen Araştırmalar	8
2.2.5.2 Türkiye’de Yürütülen Araştırmalar	10
2.2.6 Propolis ve Arı Poleni	10
2.2.6.1 Propolis ve Bileşimi	11
2.2.6.2 Arı Poleni ve Bileşimi	13

2.2.7 Crohn Hastalığı ve Arı Ürünleri İçeriği Biyoaktif Bileşiklerin Etkileşimleri	15
2.2.7.1 Uluslararası Araştırmalar	16
2.2.7.2 Ulusal Araştırmalar	18

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Gereç	20
3.1.1 HCT-116 Hücre Hattı	20
3.1.2 Biyoaktif Bileşikler	20
3.2 Yöntem	20
3.2.1 <i>in siliko</i> Analizi	20
3.2.2 <i>In vitro</i> (Hücre Kültürü) Analizi	23
3.2.2.1. Kimyasal Maddeler ve Ticari Kitler	23
3.2.2.2. Hücrelerin Pasajlanması ve Dondurulması	24
3.2.2.3. Hesaplama	24
3.2.2.4 Hücre Sayımı	25
3.2.2.5. MTS Hücre Canlılık Testi	25
3.2.2.6. Hesaplama ve İstatistiksel Analiz	26
3.2.3 Gen Ekspresyonu Analizi	27

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR	31
4.1 <i>in siliko</i> Bulgular	31
4.1.1 Protein-Yapı Analiz Bulguları	31
4.1.2 Moleküler Kenetlenme (Docking) Analiz Bulguları	31
4.1.2.1 AhR'nin Doking Bulguları	33
4.2 <i>In Vitro</i> (Hücre Kültürü) MTS Testi Bulguları	33
4.3 Gen Ekspresyonunda Analiz Edilen Bulgular	34

BEŞİNCİ BÖLÜM

DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMA	38
----------------------------------	-----------

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ	48
--------------	-----------

KAYNAKÇA	49
EKLER.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	84



TABLULAR LİSTESİ

Tablo.2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları.....	16
Tablo 4.1: AhR İçin Karakteristik Özellikler Tablosu.....	31
Tablo 4.2: <i>In siliko</i> Moleküler Kenetlenme Bulguları	32
Tablo 4.3: Gen Ekspresyon Bulguları.....	37



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan kolon kanseri hücre kültür ortamı görüntüsü, HCT-116 (5X mikroskop objektifi).....	23
Şekil 3.2: Primerlerin Dizilimleri.....	29
Şekil 4.1: İn siliko Moleküler Kenetlenme Bulguları	33
Şekil 4.2: İnositol, Niasin ve Kombine MTS Testi Bulguları.....	34
Şekil 4.3: CYP1A1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi	34
Şekil 4.4: CYP1B1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	35
Şekil 4.5: GAPDH Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi	35
Şekil 4.6: İDO-1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	35
Şekil 4.7: İDO-2 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	36
Şekil 4.8: Melt Peaks'e Ait Amplifikasyon Eğrisi.....	36

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	: İntinsik Aktivite
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
PDB	: Protein Data Bank
RT	: Real Time
RT	: Reaktif Oksijen Türleri
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit
vb	: Ve birçok
vd	: Ve diğerleri

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Crohn Hastalığı (CH), dünya genelinde artan insidansı ile kronik gastrointestinal sistem hastalığıdır. CH dünya genelinde artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde CH insidansı, gelişmemiş ülkelere nazaran daha yüksektir. 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).

CH, en yaygın distal ince bağırsak ve kolonu tutmaktadır buna karşın, ağızdan başlayıp anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde de segmenter tarzda görülebilmektedir. Nutrisyonel problemleri CH'nın hastalık ve tedavisi ile ilişkili nedenler artırabilmektedir (Kaplan ve Ng, 2017).

CH'nın etiyolojisi net biçimde ortaya konulmamıştır. Çevresel, genetik, beslenme, psikolojik, immünolojik faktörler ve enfeksiyöz ajanların etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (MP ve Boscá-Watts, 2017).

Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü (ECCO) hastalığın normal dönemlerinde düzenli ve lifçe sınırlı diyetler kullanılmalıdır. Yüksek şeker tüketiminin CH riskini artırdığı bilinmektedir. Tam tahıllı ekmek ve sebze gibi sindirilebilir olmayan liflerden zengin diyetin CH'nda koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Fermentabl oligo, di- ve monosakkaritler ile polioller intestinal geçirgenliğe genetik olarak yatkın bireylerde CH'nı tetikleyici faktör olduğu görülmüştür(Statovci vd., 2017).

Bazı çalışmalarda uzun dönemli şeker ve yağca zengin beslenmenin, artan fast food tarzı tüketiminin CH için risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek miktarda hayvansal protein tüketimi CH için risk olabileceği düşünülmektedir. İşlenmiş etler olan sosis, salam vb. Gıdaların tüketiminin CH oluşumu riskinde pozitif yönde artış olabileceği gözlemlenmiştir. Diyetin CH'nın gelişimi üzerindeki etkilerini belirlemeye dönük kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır (Torres vd., 2017).

Arı ürünlerinden propolis yapısında bulunan fenolik madde bileşikleriyle apiterapide; antibakteriyal, antiviral, antifungal, antitümöral, analjezik etkilerde kullanıldığı bilinmektedir. Propolis yaralanma, yanıklarda, egzamada, gastrointestinal hastalıklarında tedavi edici özellik göstermektedir. Koruyucu etkisinden dolayı karaciğer ve immün sistem hastalıklarında da kullanılabilir. Bir başka faydalı arı ürünü olan arı polenin ise antiinflamatuar, antimikrobiyal, antifungal ve antioksidan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Arı polenin karaciğer koruyucu, antianemik, antikarsinojenik, kemoterapi yan etkilerinden koruyucu özellikleri bulunduğundan şifalı yiyecekler arasında yer almaktadır (Karlıdağ ve Keskin, 2020 ; Meltem vd., 2018).

CH ile ilgili ulusal ve uluslararası araştırmaların azlığı nedeniyle bilimsel literatürde açık alan bulunmaktadır. Yapılacak araştırmalarda CH ve antiinflamatuar etki ilişkisine yönelik çalışmalara ağırlık verilmelidir. Bu çalışmanın amacı, propolis-arı poleni içeriği bazı etken bileşiklerin Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ve HCT-116 hücre hattı ile etkileşimlerini araştırmaktır.

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin çeşitli bölgelerinin katmanlarında tutulum gösteren, inflamasyon ve remisyonun eşlik ettiği kronik inflamatuvar hastalıkları olarak bilinmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları içerisinde Ülseratif Kolit (ÜK), CH en yaygın türler arasındadır. Genetik ve çevresel faktörler İBH'lerin etiyojisi olup, konakçı organizmada immün yanıtlara sebep olmaktadır. (Hamarat ve Temel, 2020).

İBH, yirminci yüzyılda Kuzey Amerika ve Avrupa'da bir Batı hastalığı olarak kabul edilmiştir. Dünya genelinde en yüksek insidans Kuzey Amerika, kuzey ve batı Avrupa ve Okyanusya'da görüldüğü tespit edilmiştir. Son yıllarda Asya bölgesinde İBH vaka sayıları artmaktadır. Yapılan araştırmalarda, genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin immünolojik faktörleri değiştirebildiği gözlemlenmiştir (Ng vd., 2017). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1,8 - 3,1 milyon yetişkinin İBH pozitif oldukları tahmin edilmektedir. Hastalık prevalansına bakıldığında İBH'nın çoğunlukla orta yaş ve yaşlı yetişkin gruplarında arttığı bildirilmektedir (Alatab vd., 2020). Diğer taraftan, gelişmekte olan ülkelerde İBH ÜK ve CH görülme sıklığı düzenli artış göstermektedir (Kaplan ve Ng, 2017). Ülkemizde, 2009 yılında yapılan bir çalışmaya göre, ÜK insidansı 100.000'de 4.4 ve CH insidansı ise 100.000'de 2.2 olarak belirlenmiştir (Yönet, 2020).

Günümüzde İBH patogenezi henüz anlaşılammıştır. İBH patogeneziyin immün disfonksiyon, konağın genetik duyarlılığı ve çevresel risk faktörleri arasında karmaşık etkileşimlere bağlı olduğunu göstermektedir (Morvillo vd.,2020). Spesifik çevresel (örneğin, sigara içme, antibiyotikler, enteropatojenler) ve genetik faktörlerin konakçıda dengeyi bozduğu ve bunun sonucunda kronik düzensiz inflamasyon geliştiği görülmektedir (Bourgonje vd., 2020; Bolek, 2020). Diyet tercihleri hastalığın patogenezinde rol oynayan anahtar faktörlerdendir. Son yıllarda İBH insidansının önemli ölçüde arttığı

gözlemlenmiştir. Günümüzde düşük oranlarda sebze tüketimini yüksek miktarda protein ve doymuş yağ tüketiminin takip ettiği batı tarzı beslenmenin benimsenmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkilendirilebilir (Fiocchi, 2018). Sağlıklı bir diyetle tüketilen bileşenlerin terapötik etkileri bulunabilir. Beslenme yetersizliklerini düzeltebilmenin yanında antiinflamatuvar amaçlı da uygulanabilir (Schreiner vd., 2020). Araştırmalar yalnızca genetik yatkınlığın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek İBH prevalansını açıklamakta yetersiz kalmaktadır (Çakır, 2019). Araştırmalar sigara kullanan bireylerde içmeyen bireylere göre CH gelişiminin iki kat fazla olduğunu göstermektedir. Hastalık kadın ve erkekleri genel olarak eşit şekilde etkilemektedir. ÜK daha fazla erkeklerde görülürken, CH ise kadınlarda daha fazla rastlanmaktadır (Çakır,2019).

2.2 Crohn Hastalığı (CH)

CH, alanyazında ilk defa 1932 yılında yerini almıştır. Gastrointestinal sistemin tüm bölümleri CH'ndan etkilenebilmektedir. En çok etkilenen bölümler arasında terminal ileum ve kolon bulunmaktadır. Çoğunlukla hastalar inflamatuvar bir hastalık tablosuyla hastaneye başvurmaktadır (Torres, Mehandru ve Colombel, 2017; Kaplan ve Ng, 2017). CH belirtileri arasında başlıcaları, kilo kaybı ve yorgunluk, ishal, karın ağrısı, rektal kanama ve ateştir (Lichtenstein vd., 2018). Hastalığın tutunduğu bölgeler, %27-42 ileal, %28-35 kolon ve %23-33 ileokolondur (Burisch vd., 2019). CH, klinik değerlendirme, endoskopik, histolojik, radyolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucu teşhis olarak konulabilmektedir. Bu konuda uluslararası Lennard-Jones tarafından geliştirilmiş kıstaslar tanımlanmıştır. Bu hastalıkta belirtiler hastalığın fenotipi ve yeri ile ilişkili olabilmektedir. Bazı hasta bireylerde CH tanısı konulmadan seneler önce belirtileri görülebilmektedir (Lennard-Jones, 1989; Feuerstein ve Cheifetz, 2017).

2.2.1 Sebepleri

CH'nın etiyojisi tam olarak bilinmediğinden ve patogenezi de kesin olarak kurulamadığından günümüzdeki mevcut kanıtlar, hastalığın, genetik olarak yatkın bireylerde, belirli çevresel faktörlerin etkisi ile bağırsak mukozasının bağışıklık sisteminin homeostazındaki bir değişiklik sonucuyla oluştuğu görülmektedir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler veya bağırsak mukozası ve genetiğindeki harabiyetlerin CH gelişiminde risk faktörleri oldukları düşünülmektedir (MP ve Boscá-Watts, 2017; Feuerstein ve Cheifetz, 2017; Ahluwalia vd., 2018).

2.2.1.1 Çevresel

Sigara tüketimi çevresel faktörler içerisinde bilinen en önemli risk faktörüdür. CH gelişme riski sigara kullanan kişilerde 2 kat artış gösterebildiği bilinmektedir. Sigara kullanımı aktif içicilerde CH'nı alevlendirmekte ve hastalık seyrini kötüleştirmektedir (Rubin vd., 2020).

Bağırsak mikrobiyomunda oluşan değişiklikler veya bağırsak mukozasındaki bozulmaların CH'nı tetiklediği düşünülmektedir. İBH'li hastalarda disbiyoz var olmaktadır. Bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin CH'na yatkınlığı belirleyen mekanizması henüz anlaşılammıştır (Feuerstein ve Cheifetz, 2017).

Ayrıca, oral kontraseptif, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, apendektomi gibi pek çok çevresel risk faktörünün hastalığı tetiklediği ya da gelişimi açısından uygun koşulları sağladığı ileri sürülmektedir (de Jong vd., 2018). Örneğin, çocukluk döneminde yoğun ve aşırı antibiyotik kullanımının CH riskini artırdığı düşünülmektedir (Torres vd., 2017).

Uyku, stres ve egzersiz CH üzerinde etkili üç günlük aktivitedir. CH oluşumu riskinde fiziksel aktivite hastalarda hastalığın seyrini düşürmektedir. CH'nda bozuk uyku düzeni çok daha yaygındır ve aktif hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Uyku ve CH ilişkisi çift yönlüdür. Aktif hastalığın uykuyu bozması dışında kötü uyku da inflamasyonu şiddetlendirmektedir. Kohort çalışmaları anksiyete ve depresyon gibi psikolojik olumsuz durumların CH riskini yükselttiğini göstermektedir (Gajendran vd., 2018; Koutouratsas vd., 2021).

2.2.1.2 Beslenme

Şeker, omega-6 yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri, toplam yağ, sıvı yağ ve etten yüksek beslenen diyetlerin CH riskini arttırdığı bilinmektedir. Diyetin rolünü kesinleştirmek daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Feuerstein ve Cheifetz, 2017).

Sağlıklı beslenme CH etiyolojisinde rol oynayan bir başka önemli etkenlerdendir. Asya ve Doğu Avrupa ülkelerinden göçen bireyler üzerinde yapılan araştırmalar, beslenme alışkanlıklarındaki değişimin ve batı tarzında diyetin CH oluşumundaki önemini ortaya çıkarmaktadır. Anne sütünün CH'na karşı koruyucu etkileri olduğunu düşündüren sonuçlar da bulunmaktadır. Kırmızı et tüketiminin CH'nın gelişme riskini artırdığı; bitkisel ağırlıklı beslenmenin ise azalttığı gözlemlenmiştir (Statovci vd., 2017).

Benzer şekilde, daha fazla omega-3, daha düşük omega-6 ve yeterli D vitamini alımının CH oluşumu riskini azalttığı bildirilmektedir. İBH hastaları içinde D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir (Sassi, Tamone ve D'Amelio, 2018).

2.2.1.3 Genetik

CH, poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar, CH ile ilişkilendirilen ve NOD2/CARD15 (bakteriyel muramil dipeptitleri algılayan ve intrasellüler sinyalleri regüle eden sitozolik molekül) kodlamaktan sorumlu genlerin olduğunu göstermektedir. İBH'lı hastaların %10- 25'inin birinci derece akrabalarında CH olduğu görülmüştür. Tek yumurta ikizlerinde dizigotik ikizlere kıyasla %20 – 50 arasında CH'na yatkınlık olduğu belirlenmiştir. CH'nın Afrika kökenli Amerikalılar veya Hispaniklerde daha az görülmektedir. Genetik risk faktörleri hala aydınlatılma aşamasında olsa da, İBH'nin gelişimi ile ilişkilendirilmiş 200'den fazla gen olduğu bilinmektedir (Okobi vd., 2021; Passarella, Grewal ve Vrabie, 2021).

2.2.1.4 Diğer

Başta bağırsak mikroflorası olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere cevap olarak mukozal immün sistemin çeşitli hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler CH patogenezinde temel rol oynamaktadır (Nejabat vd., 2018).

2.2.2 Belirtileri

Gastrointestinal sisteminin çeşitli bölümlerinde CH şiddetli karın ağrısına, kramplara, ishale, yorgunluğa ve yetersiz beslenmeye neden olmaktadır. Ayrıca bu belirtiler, yaşamda tehdit oluşturabilen büyük kanamaya, bağırsak tıkanıklığına veya fistüllere neden olabilir. Hastalığa özgü CH belirtileri yaşam kalitesine ciddi zararlar vermektedir. CH'nın patogenezi kesin bilinmemekle birlikte hastalık riskini arttırdığı ve hastalığın atipik bağırsak immün tepkisine yol açtığını gösteren bir dizi genetik ve çevresel faktör bulunmaktadır. Batı toplumlarında yapılan çalışmalar, CH'lı hastaların %14-23'ünün, tanı konulduktan sonraki beş yıl içinde inflamatuvar, striktör veya penetran hastalık davranışından ilerleme gösterdiğini kanıtlamaktadır (Jeuring vd., 2017; Feuerstein ve Cheifetz, 2017; Varni vd., 2017).

2.2.3 Görülme Sıklığı

CH insidansı Kuzey Amerika'da 100.000 kişi-yılı başına 0-20,2 vaka ve Avrupa'da 100.000 kişi-yılı başına 0,3-12,7 vakadır. Avrupa'da en yüksek CH prevalansı (Almanya'da 100.000 kişi başına 322 vaka)dır. Kuzey Amerika'da Kanada'da 100.000 kişi başına 319 vakadır (Feuerstein ve Cheifetz, 2017; EFCCA, 2020; Zhong ve Chen, 2021). Ülkemizde, 2009 yılında yapılan bir çalışmaya göre, ÜK insidansı 100.000'de 4.4 ve CH insidansı ise 100.000'de 2.2 olarak belirlenmiştir (Yönet, 2020). Türkiye İBH Derneğine göre, CH prevalansı kadınlarda daha baskın olup, erkeklere göre %24 daha yüksek seyretmektedir (Bayrakçı, 2017).

2.2.4 Tedavisi

CH'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığının tıbbi yönetiminde klinik ve endoskopik remisyon ile nüksü, bağırsak perforasyonu ve cerrahi müdahale ihtiyacını en aza indirmeye çalışmaktır. Geleneksel tedavi yöntemlerine de başvurulmaktadır (Campos vd., 2016; Pudipeddi vd., 2019; Pudipeddi vd., 2019).

2.2.5 Crohn Hastalığı ve Beslenme İlişkisi

CH ve diyet tercihleri arasında ilişkiler bulunmuştur. Rafine karbonhidratlar, hayvansal protein ve toplam yağ oranı daha yüksek diyetlerin hastalığın seyrini olumsuz etkiledikleri, aşırı işlenmiş gıdaların fazla tüketildiği toplumlarda daha yaygın görüldüğü bilinmektedir. Batı tarzında beslenmede yaygın olarak bulunan çoklu gıda katkı maddeleri, konakçı bariyer fonksiyonunu veya bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, yeme alışkanlıkları ve endüstriyel gıdalarda yaşanan değişikliklere paralel olarak hastalık dünya genelinde yükselişe geçmiştir (Torres vd., 2017; Levine, Boneh ve Wine, 2018; Levine, Boneh ve Wine, 2018).

2.2.5.1 Dünyada Yürütülen Araştırmalar

CH patogenezinin mevcut paradigması çevresel faktörler, hastalığa genetik yatkınlık olan bağırsak mikrobiyomu arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Sartor ve Wu, 2017).

Lewis ve ark. (2018) yapmış oldukları araştırmada, steroidlerin uzun süreli kullanımının antitümör nekroz faktör (TNF) ajanlarına kıyasla önemli yan etkileri olduğu ve yüksek mortalite ile ilişkisine dikkat çekilmektedir. Yeni, güvenli ve etkili tedaviler geliştirmeye ihtiyaç vardır.

Çoklu gıda katkı maddeleri ile bazı besinlerin CH riski ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Son zamanda yapılan çalışmalar CH yönetimine bu gibi gıda bileşenlerinin hariç tutulmasını savunmuştur (Levine, Boneh ve Wine, 2018).

Gajendran ve ark. (2018), lif alımı ile CH riski arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. Meyve kaynaklı lifin tahıl veya baklagiller kaynaklı olanlardan daha

az yarar gösterdiğini bildirmektedir. Bu koruyucu etki için varsayılan mekanizma, lifin bağırsak bakterileri tarafından proinflamatuvar mediatörlerin transkripsiyonunu engelleyen kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA) metabolize edilmesi olarak ileri sürülmektedir.

Omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etki oluşturduğu ancak CH'nın seyrinde kesin koruyucu rol oynadığı üzerinde görüş birliğine varılamamıştır (Sabino, Lewis ve Colombel, 2019).

Gajendran ve ark. (2018), yüksek omega-6 ve düşük omega-3'ün CH gelişme riskini yükselttiğini bildirmektedir. Fazla miktarda rafine karbonhidrat tüketenlerde insidansı yüksek görülmüştür. Ayrıca, yeni teşhis edilen İBH hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla daha az diyet lifi, daha az çiğ meyve ve sebze tükettiği gözlemlenmiştir.

Myint vd.'nin (2020), D vitamini düzeyi yüksek olan kadınların, düşük olanlara kıyasla daha düşük CH riski taşıdıkları, düşük D vitamini düzeyinin CH'na bağlı hastaneye yatış riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Aanne sütü tüketen bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemlerinde CH gibi kronik hastalık riskini azaltmaktadır (Elsen vd., 2019; Wang vd., 2017).

CH'na uygun diyet biçimlerinin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkilediği, mukozal bariyer disfonksiyonunu önlediği ve bu suretle CH'nın olumsuz seyrini engelleyecek potansiyeli olduğu bilinmektedir (Wood vd., 2021).

Eom ve ark. (2018), bağırsak mikrobiyotası, diyet ve CH patogenezi arasında anlamlı bağlantılar olduğunu ileri sürmüştür. Örneğin, gıda emülgatörleri ve yapay lezzet arttırıcıların, CH pozitif hastaların mikrobiyotasında bulunan zararlı bakterileri tetiklediği ve patojenik etkisini desteklediği gösterilmiştir.

Hayvansal gıdalarca zengin beslenme tipinin insan bağırsak mikrobiyotasında hızlı değişikliklere sebep olduğu, İBH patogenezi ile ilişkilendirilen bakterilerin çoğalmalarını tetiklediği bilinmektedir (Sigall Boneh vd., 2017; Narula vd., 2018 ; Levine, Boneh, ve Wine, 2018).

Batı tipi beslenme toplam kalori alımının yüksek olduğu bir tercihtir. Düşük lif içeriği, yüksek glisemik indeksli, doymuş yağ, rafine karbonhidrat ve gıda katkı maddelerini fazla almak demektir. Batı tarzı beslenme ile bu ülkelerde görülen yüksek CH insidansı arasındaki bağlantı açıklanabilmektedir (Ng vd., 2017).

Beslenme alışkanlıklarının CH'nın gelişiminde kilit rol oynadığı bilinmekle birlikte, henüz klinik deneyler ile net şekilde ortaya konulmadığı fark edilmektedir (Wood vd., 2021).

2.2.5.2 Türkiye’de Yürütülen Araştırmalar

Tamer ve ark.’nın (2021), İBH patogenezinde besin antijenlerinin direk etkisi olduğunu, gen ekspresyonu, enterik flora kompozisyon ve gastrointestinal immün sistem ile permeabilite değişikliklerini belirlediğini ileri sürmektedir. İBH patogenezinde yüksek karbonhidrat, yüksek yağ, kolalı içeceklerin kliniği ağırlaştırdığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, yüksek protein ve lif içeren diyetlerin, B, A ve D vitaminleri ile demir (Fe), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve çinko (Zn) takviyesinin olumlu anlamda pozitif etkileri olduğu ifade edilmiştir.

Yapılan diyetin İBH’da önleyici etki gösterebildiğine yönelik kolon epiteline enerji kaynağı SCFA sekresyonunda rol oynayan *Faecalibacterium prausnitzii*’nin CH hastalarında sayıca azaldığını ortaya koymuştur (Özden, Aktura ve Sarıtaş, 2020).

CH tıbbi tedavisi diyet tedavisiyle birlikte yönetilmelidir. Ayrıca klinik seyir dikkatli değerlendirilmeli, bununla birlikte enerji ve besin öğeleri gereksinimlerinin iyi planlanması gerekmektedir. CH’nın oluşturduğu yetersiz beslenme tablosu ve besin öğeleri eksikliklerinin giderilmesinde akıllıca planlanmış beslenme tedavisinin önemi büyüktür (Tümer, 2018).

2.2.6 Propolis ve Arı Polen

Arı ürünleri gıda takviyesi olarak geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bal, polen, arı sütü ve propolis gibi arı ürünlerinin besleyici özelliklerinin yanı sıra, içerdikleri biyoaktif maddeler

sebebiyle hastalıkların tedavisinde kullanılm potansiyeli bulunmaktadır (Karlıdağ ve Keskin, 2020).

Propolis, bal arılarının bitkilerin yaprak, gövde, tomurcuk gibi kısımlarından topladığı reçinemi maddeler ile bitki nektar ve polenlerini balmumu ve enzimler ile karıştırarak oluşturdukları, ‘arı tutkalı’ olarak da adlandırılan doğal bir arı ürünüdür (Karlıdağ vd., 2019)

Propolisin yapısında bulunan fenolik madde bileşikleri ile apiterapide; antibakteriyal, antiviral, antifungal, antitümöral, analjezik olarak kullanılmaktadır. Propolis yaralanma ve yanıklarda, egzamada, gastrointestinal hastalıklarda tedavi edici unsur, karaciğer ve immün sistem hastalıklarında koruyucu unsur olarak bilinmektedir (Cornara vd., 2017 ; Demirseren, 2020 ; Pasupuleti vd., 2017 ; Onur, Nalbantsoy ve Kışla, 2018).

Arı poleni, bal arıları ve iğnesiz arıların çiçeklerden ve tohumlu bitkilerden topladıkları floral polenlerin nektar veya bal, enzimler, mum ve arı sekresyonları ile yoğrulmasıyla oluşan arı ürünlerinden biridir. Arı polenin yapısında bulundurduğu polifenolik bileşikler, flavonoidler, vitaminler, karbohidrat, protein, yağ asitleri, çeşitli eser elementler, mineraller ve organik bileşikler ile yararlı biyoaktif bileşikler bulunmaktadır (Meltem vd., 2018).

Arı polenin beyin, kalp, karaciğer ve prostatın işlevlerini de geliştirdiğini, antidepresan, iştah modülatörü ve spor aktivitesinde dayanıklılığı arttırmak için kullanılabileceğini belirtilmiştir. Etkili bir diyet müdahalesi olarak kabızlık ve ishala karşı tüketilmesi tavsiye edilmektedir. Tiroidit, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus ve çölyak gibi otoimmün hastalıklara karşı tavsiye edilmiştir. Aynı zamanda, radyasyona karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (Fratellone vd., 2016).

2.2.6.1 Propolis ve Bileşimi

Bal arıları tarafından propolis, balmumundan, bitki ve arı salgularından üretilen doğal bir kovan koruyucu reçineli maddedir. “Arı tutkalı” olarak da söylenen propolis, bal arılarının çeşitli bitki reçineli salguları ile sakızlar, reçineler, yaprak

tomurcukları ve müsilaajlardan, kozalaklı ağaclar, cam, hurma, kavak gibi çok sayıda bitki türünden elde edilir. Aynı zamanda huş ağacı ve kovanlarında yapılar inşa etmek ve bununla birlikte kovanlarını mikroplardan ve diğcr dış tehditlerden korumak amacıyla delikleri doldurmak için kullanılmaktadır (Ciftci-Yılmaz vd., 2017 ; Zheng vd., 2017).

Milattan önce 300 yılından bu yana yara iyileştirici ajan olarak tıpta uzun süredir kullanıma sahiptir. Ayrıca antibakteriyel, antikanser, antiinflamatuvar ve antienfektif etkileri bulunmaktadır (Veiga vd., 2017).

Bitki kaynaklarına ve mevsime göre propolis bileşiminin önemli ölçüde değıştirmekte olup, bileşimi %50 reçine, %30 mum, %10 uçucu yağlar, %5 polen ve %5 diğcr maddelerden oluşmaktadır (Horváth vd., 2016).

Propolisin tanımlanmış kimyasal bileşenlerinin sayısı 250'yi aşmıştır. Kimyasal bileşenlerin genel grupları alkol ve türevleri, alifatik asitler, alifatik esterler, alifatik hidrokarbonlar, amino asitler, benzaldehit türevleri, benzoik asit ve türevleri, sinnamik asit ve türevleri, dihidrokalkonlar, enzimler, esterler, yağ asitleri (C7–C18 asitler), flavonoidler, heteroaromatik bileşikler, ketonlar, mineraller, nikotik asit, pantotenik asit, kalkonlar, fenoller, seskiterpen, seskiterpen , steroid hidrokarbonlar, steroller, şeker, terpen, triterpen hidrokarbonlar, vitaminler ve mumsu asitlerdir (Anjum vd., 2019).

Propolisin kimyasal bileşiminin, bitki kaynakları ile ilgili yüksek varyasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Botanik kaynaklara, coğrafi konuma, arı türlerine, yiyecek arama mesafesine, bölgedeki bitki örtüsüne ve iklim özelliklerine bağılı olduğu bilinmektedir (Graikou vd., 2016; Al-Ghamdi vd., 2017; Bankova vd., 2019; Shahinozzaman, Obanda ve Tawata, 2021).

Farklı zamanlarda ve farklı fitocoğrafi bölgelerden toplanan propolislerin biyolojik aktivitelerinde büyük farklılıklar bulunmaktadır. Örneğın, ılıman bölgelerden toplanan propolis numuneleri flavonoidler pinocembrin, chrysin, ferulik asit, sinamik asit ve kafeik asit içerirken, tropikal bölgelerden gelen propolis benzofenonların prenile edilmiş türevleri, p-kumarik asit, lignanlar ve diterpenler yönünden zengin olduğu bilinmektedir (Touzani vd., 2019).

Propolis gıdadan kozmetiğe kadar oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. Bununla birlikte apiterapi uygulamalarının yaygın olmasıyla kullanımı gün geçtikçe artmıştır. Dokuları onarıcı, yaraları iyileştirici, sedef ve egzama gibi cilt rahatsızlıklarında, romatizmal hastalıklarda kullanılan propolisin daha birçok hastalığa iyi geldiği yapılan çalışmalarda görülmektedir (Karlıdağ ve Keskin, 2020).

Propolis ve ekstraktlarının antienflamatuvar, antiseptik, antioksidan, antibakteriyel, antimikotik, antifungal, antiülser, antikanser ve immünomodülatör etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde birçok uygulamaya sahip olduğunu göstermektedir (Doğanyığıt vd., 2021).

2.2.6.2 Arı Poleni ve Bileşimi

Oldukça zengin esansiyel aminoasit, antioksidan, vitamin ve lipid içeriği barındırmasıyla insanlar için fonksiyonel besin olarak kullanılan polen *Apis mellifera* gibi bal ve iğnesiz arıların çiçeklerden ve çeşitli bitkilerden topladıkları poleni nektar veya bal, mum ve kendi salgılarında bulunan bileşenlerle yoğurması sonucu meydana gelir. Arka ayakları ile arıların kovana taşıdıkları bu polenler bal peteklerinde arı ekmeği olarak kullanılmak için depolanmaktadır (Ares vd., 2018).

Sarı, turuncu, kırmızı, yeşil, mavi, beyaz, kahverengi vb. çeşitli renklere sahip olan arı poleni, toplandığı bölgenin coğrafik yapısına, iklimine, monofloral veya polifloral bitki örtüsüne, tabii tutulduğu işleme ve depolama koşullarına bağlı olarak, şekil, ebat, içerik ve biyoaktif özellik açısından farklılıklar bulundurabilmektedir (Kostić vd., 2015 ; Kieliszek vd., 2018).

Taze polenin %21-30 arasında su içermesi sebebi ile kurutma işlemine tabii tutularak nem oranının %2-9 arasına indirildiği, ortalama kül içeriğinin % 1,5–3,2, pH değerinin 3,8-6,3, protein değerinin %7- 40, karbohidrat değerinin %24-60, lipidlerin %1-18, flavonoidlerin %0,2-2,5, vitaminlerin %0,02-0,7 ve nükleik asitlerin %0,6-4,8 arasında olduğu, Laktik asit miktarının %0,56, selüloz miktarının ise %3,7 olduğu rapor edilmiştir (Kieliszek vd., 2018).

Proteinler, serbest amino asitler, 200'den fazla enzim ve şeker gibi insanların beslenmesinde gerekli olan tüm bileşenleri arı poleni içerir. Arı polenin dana etinden %50 daha çok protein içerdiği ve et, yumurta, süt ürünleri gibi hayvansal proteinlerden daha fazla temel amino asitlere sahip olduğu bilinmektedir (Fratellone, Tsimis ve Fratellone, 2016).

Arı polenindeki protein fraksiyonunda başlıca albumin, globulinler, glutelin, prolaminler, histon proteinleri ve çeşitli enzimlerin olduğu, serbest halde başlıca prolin aminoasidini içerdiği, esansiyel aminoasitlerce zengin olduğu, karbohidrat sınıfının yüksek oranda fruktoz ve glukozdan oluştuğu, esansiyel ve yarı esansiyel yağ asitlerinden (linoleik, linolenik ve araşidonik asitler), tekli doymuş yağ asitlerinden (Oleik asit), doymuş yağ asitlerinden (Miristik asit, Sterarik asit ve Palmitik asit), fosfolipidlerden, fitosterollerden oluştuğu, B12 ve K Vitamini hariç bütün vitaminleri yapısında barındırdığı, polifenolik bileşikler ve flavonoidleri (kateşin, miriSetin, lökotrin, fenolik asitler, kaempferol, kuersetin, kafeik asit, kafeik asit fenil esteri-CAPE, pinosembrin, galangin, p-kumarik asit, genistein, apigenin, krisin, isorhamnetin) ayrıca potasyum (K), Ca, Mg, fosfor (P), Fe, sodyum (Na), Zn, bakır (Cu), selenyum (Se), cobalt (Co) içerdiği bildirilmektedir (Komosinska-Vassev vd., 2015 ; Rzepecka-Stojko vd., 2015).

Arı poleni laktik asit bakterilerini de içermektedir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterileri probiyotik olarak insan ve hayvanlar için kullanılmaktadır. Laktik asit bakterileri ürettikleri metabolitlerle patojenik olan ve toksin üreten mikroorganizmaların gelişimini engellemektedir (Kieliszek vd., 2018).

Arı poleni antimikrobiyal, antifungal, antioksidan, karaciğer koruyucu, antianemik, antikarsinojenik, kemoterapi yan etkilerinden koruyucu ve antiinflamatuvar aktivitesinden ötürü sağlıklı bir yiyecek olarak kabul edilmektedir (Cornara vd., 2017).

Arı polenin tedavi edici ve koruyucu etkilerinin ise antioksidan aktivitesi yüksek olan polifenolik içeriğinden kaynaklandığı savunulmaktadır. Bir çorba kaşığı arı poleni (~15 g) yetişkin bir insanın günlük esansiyel aminoasit ihtiyacını karşılayabilir. Yetişkin bireylerin günlük 20-40 g olarak arı poleni tüketebileceği

bildirilmektedir. Arı polenin *in vivo* ve *in vitro* olarak lipid seviyelerini düşürdüğü, aterosklerotik plak oluşumunu ve trombosit agregasyonunu engellediği, ince bağırsaktan kolesterol emilimini azalttığı rapor edilmiştir. Arı polenin sulu ve etanolik ekstraktlarının antioksidan aktivitesi ile Reaktif Oksijen Türleri oluşumunu inhibe ettiği, lipid peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (Kieliszek vd., 2018).

2.2.7 Crohn Hastalığı ve Arı Ürünleri İçeriği Biyoaktif Bileşiklerin Etkileşimleri

İBH'ları mevcut ilaç tedavilerine tamamlayıcı veya alternatif olarak, bitkisel ürünler de giderek daha fazla kullanmakta ve ağırlıklı olarak internet, sosyal medya veya lisanssız tedavi uzmanları aracılığıyla bilgi edinilmektedir. Bu tür tedavilerin sık kullanımı göz önüne alındığında, rehberlik ve kanıta dayalı tavsiyelerde bulunabilmeleri için doktorların ve eczacıların bu gibi ürünlerin etkinliği ve güvenliği hakkında bilgilendirilmesi esastır. Arı ürünlerindeki biyoaktif bileşikler, nektar üreten bitki türlerinde yaygın olarak bulunan uçucu bileşikler, polifenoller, karbonhidratları, amino asitleri ve diğer küçük bileşenleri içerir. Bu bileşenler arasında, flavonoidler ve fenolik asitler de dahil olmak üzere fenolik bileşikler, en iyi karakterize edilmiş gruplardır ve aynı zamanda temel fonksiyonel bileşenler olarak işlev görürler (da Silva vd., 2016; Soares vd., 2017; Silva vd., 2018; Wang vd., 2019; Farrag ve Stein, 2021).

Doi vd. (2017), propolis antiinflamatuvar etkileri olduğunu göstermiştir. Touzani vd. (2019)'de benzer sonuçları *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile teyit etmiştir. Dodda vd. (2014), propolis biyoaktif bileşiklerinden kuersetinin İBH'nda sıçanların kolonunda biyokimyasal ve morfolojik olumsuz değişimleri azalttığını ortaya koymuştur. Son dönemde, arı polenin bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonunu geri getirme potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır (Chen vd, 2019; Li vd, 2019). Bu gibi araştırmalar, arı ürünlerinin İBH durumlarında tamamlayıcı tedavi seçecekleri sunduğunu göstermesi bakımından önem taşımaktadır (Di Cagno vd., 2019; Kumar vd., 2019).

Tezin bu bölümünde CH ve arı ürünleri içeriği önemli biyoaktif bileşiklerin etkileşimlerini irdeleyen ve alanyazında taranan Uluslararası ve Ulusal seviyede öne çıkan araştırmalar üzerinde durulmaktadır.

2.2.7.1 Uluslararası Araştırmalar

CH ve biyoaktif bileşikler arasındaki etkileşimleri belirlemeye dönük alanyazından çıkarılan araştırmalar Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları

Latince Adı	Genel Adı	Referans	Açıklama
<i>Nigella sativa</i>	Çörek Otu	Lei vd. (2012)	Yağ öztündeki timokinonu antioksidan ve antiinflamatuvar terapötik ajan gibi davranmıştır.
<i>Cydonia oblonga</i>	Ayva	Essafi-Benkhadir vd. (2012)	Polifenolik özütü güçlü inflamasyon tesir sergilemiştir.
<i>Aloysia triphylla</i>	Limon Mineçiçeği	Lenoir vd. (2012)	Kolit gelişimi üzerinde koruyucu etkiler olduğu belirlenmiştir.
<i>Hypericum perforatum</i>	Perfore Sarı Kantaron	Mozaffari vd. (2011)	<i>Hypericum perforatum</i> ekstraktının anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkileri olduğu bildirilmiştir.
<i>Capsicum annuum</i>	Kırmızıbiber	Bortolotti ve Porta (2011)	Kırmızıbiberde bulunan kapsaisinin İBH hastalarında viseral aşırı duyarlılık belirtilerini azaltıp azaltamayacağı değerlendirildi.
<i>Withania somnifera</i>	Morsalkım	Pawar vd. (2011)	Bitki özleri ile yapılan geleneksel tedavilerin, iltihaplanma gibi çok faktörlü durumları iyileştirme yetenekleri bulunmaktadır.

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları (devamı)

Latince Adı	Genel Adı	Referans	Açıklama
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Biberiye	Minaiyan vd. (2011)	Biberiye yaprağı hidroalkolik özü ve uçucu yağın, kolon dokusu lezyonlarını ve kolit indekslerini azaltmada etki göstermiştir.
<i>Centella asiatica</i>	Indian Pennywort	Di Paola vd. (2010)	Sıçanlarda ishal ve vücut ağırlığındaki kaybı yavaşlatmıştır.
<i>Punica granatum</i>	Nar	Larrosa vd. (2010)	İçeriğindeki ürolitin-A ve ellagitannin IBH'da antiinflamatuvar etki göstermiştir.
<i>Hypericum perforatum</i>	Perfore Sarı Kantaron	Dost vd. (2009)	IBH pozitif sıçanlarda kolon yüzeyindeki hasarı ciddi biçimde azaltmıştır.
<i>Cannabis sativa</i>	Esrar	Borrelli vd. (2009)	Kannabidiolü sıçanlarda kolit gelişimini önlemiştir.
<i>Cannabis sativa</i>	Esrar	Massa ve Monory (2006)	Gastrointestinal ağrı, gastroenterit ve ishal gibi gastrointestinal (GI) bozuklukların tedavisi için farklı esrar müstahzarları kullanılmıştır.
<i>Cannabis sativa</i>	Esrar	Massa ve Monory (2006)	Kannabinoidler CB1 ve CB2 reseptörlerini aktive etmiş ve antiinflamatuvar etki sergilemiştir.
<i>Urtica dioica</i>	Isırgan otu	Konrad vd. (2005)	Anti-TNF- α antikoları, akut Crohn hastalığının tedavisinde çok etkilidir, ancak tekrarlanan uygulamalardan sonra etkinliklerinin azalması ile sınırlıdır.

Tablo 2.1: Uluslararası Çalışmalar ve Bulguları (devamı)

Latince Adı	Genel Adı	Referans	Açıklama
<i>Coriandrum sativum</i>	Kişniş	Jagtap, Shirke ve Phadke (2004)	IBH vakalarında antiinflamatuvar davranış sergilemiştir.
<i>Camellia sinensis</i>	Çay	Maity vd. (2003)	Polifenol thearubigin kolite karşı antiinflamatuvar etkiler göstermiştir.
<i>Allium sativum</i>	Sarımsak	Hodge, Hodge ve Han (2002)	IBH'nda IL-10 üretimini düzenlerken Th1 ve inflamatuvar sitokinleri inhibe etmektedir.

Kaynak: IMPPAT, 2021

2.2.7.2 Ulusal Araştırmalar

Propolisin Gram pozitif bakterileri, Gram negatif bakterilere göre inhibe etmede daha etkili olduğu ve oral mikroorganizmalar üzerinde klorheksidin (CHX) kadar etkili olabileceği tespit edilmiştir (Akca vd., 2016)

Tarakçı vd. (2018), propoliste yüksek anti *Helicobacter pylori* ve antiüreaz aktivitesinin olduğunu bildirmiştir.

Yıldırım vd. (2016) tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hatay ilinden toplanan propolisin, uçuğa neden olan Herpes Simplex Virüs (HSV)-1 ve HSV-2'ye karşı önemli antiviral etkinlik düzeylerine sahip olduğu rapor edilmiştir.

Altıparmak vd. (2019) yapılan bir çalışmada, *Hypericum perforatum* (HP), *Liquidambar orientalis* (LO) ve propolisin eşit oranda karışım kombinasyonlarının, yaralarına günlük olarak uygulanan tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anjiyogenez ve epitelizasyon oranlarının anlamlı olarak daha yüksek ve inflamasyon oranlarının daha düşük olduğu, kesi yaralarında pozitif sinerji ile iyileşmeyi arttırdığı ifade edilmiştir.

Propolisin dzenli ve sreikli kullanımında sindirim, solunum, dolaşım sisteminde ve patojenlere karşı önemli bir savunma gözlemlenmektedir. Propolis, sentetik antibiyotiklerin tam tersine uzun süre kullanımında zararlı bakterilere karşı direnç oluşturmamakla birlikte, yararlı bakterileri de olumsuz etkilemediği bilinmektedir. Bağışıklık sistemini propolisin önemli oranda arttırdığı ve antikor salgılanmasını arttırarak ilaçların etkilerini arttırdığı bilinmektedir (Korkmaz, Kutluca ve Genç, 2006).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 HCT-116 Hücre Hattı

In vitro hücre kültürü analizinde, yetişkin erkekten elde edilen kolon ATCC HCT-116 hücre hattı kullanılmıştır. Hücre hattı İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi (İZÜ) Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü hücre hattı koleksiyonundan temin edilmiştir.

3.1.2 Biyoaktif Bileşikler

CH ile ilişkili besinlerin içerdikleri biyoaktif bileşikler hakkında 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>) platformlarında taranmıştır. Taranan bileşiklerden Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) ile en yüksek ve en düşük kimyasal skor (afinite) gösteren, niasin (Nature's Supreme, Fransa) ve inositol (BASF, Darmstadt, Almanya) tedarikçilerden temin edilmiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 *in siliko* Analizi

In siliko moleküler modelleme analizleri laboratuvar deneysel çalışmalarında izlenmesi mümkün olmayan, protein fonksiyonundan sorumlu üç boyutlu katlanmaları ve kimyasal yapılarına bağlı hedef ligand moleküller ile interaksiyon potansiyellerini net ve detaylı belirlemektedir. *In siliko* yöntemi ile hesaplanan analiz sonuçları, moleküllerin birbiri ile olan uyum derecesini, fonksiyonları ve bağlanma enerjilerini skor kapsamında vermektedir. Ayrıca ele alınan iki molekül arasındaki birleşme veya bağlanma ilgisinin tahmin edilmesinde kullanılan bir metottur (Lengauer ve Rarey 1996; Kitchen vd., 2004; Thavamani ve ark., 2015).

Bu aşamada, Aril Hidrokarbon Reseptörü (AhR) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000106546-AHR>) ve seçilen biyoaktif bileşikler (Ligand) arasındaki etkileşim *in siliko* moleküler kenetlenme yazılım araçları kullanılarak incelenmiştir. Protein ve ligand eşleştirmesine dair modelleme sonuçlarından elde edilmiş üç boyutlu yapısal ayrıntılar simüle edilerek, yapısal özelliklerine ilişkin veriler kaydedilmiştir. AutoDock yazılımı için seçilen tüm protein türlerine ait yapıların dört karakterli ID bilgilerine <https://www.proteinatlas.org/> web sayfasından ulaşıp daha sonra bu koda ilişkin veriler Chimera 1.15 yazılım programına yüklenerek; pdb formatına ait dosya indirilmiştir. Pdb dosyası, makromolekül yapısına ait atomik koordinatların olması ile birlikte; birincil ve ikincil yapı bilgilerini, kristalografik yapı faktörlerini gibi birçok karakteristik özelliklerini belirtmektedir.

AhR'nin tasarlandığı Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Databank (RCSB), protein veritabanı biyolojik makro moleküllerin 3 boyutlu yapı bilgilerini işleyen ve dağıtan arşiv niteliğinde çok önemli bir kaynaktır (Berman vd., 2000). RCSB protein veri tabanı ile homoloji modellemesi yapılarak üç boyutlu yapısal ayrıntıları protein-ligand etkileşim potansiyellerinin simülasyonu için kullanılmıştır.

AutoDock yazılımına ilişkin genel sürecin ilk aşamasında protein yapılarının pdb formatı, Chimera 1.15 programından elde edilerek Autodock programında girdi (input) olarak kopyalanmıştır. Elde edilen yeni formattaki dosya içerisindeki hem protein hem de ligand yapısına ait olmayan amino asitlerin rezidüleri uzaklaştırılmıştır. Bu rezidüle örnek olarak; ligandlar, iyonlar ve su gösterilmiştir. Buradaki amaç, ligand ve protein yapılarına ait tek bir zincir elde etmektir. Bu kapsam da elde edilen protein yapısına ait aktif bölgelerin; x, y ve z koordinatlarını belirlenmesi ise bir sonraki aşamayı oluşturmaktadır. Bu aşamada aynı zamanda protein ve de ligand yapılarına; polar hidrojen ve kollman şarj unsurları eklenmiştir. Son aşama da ise, proteine kenetlenme sürecinden elde edilen pdbqt formatı kaydedilmiştir.

Yazılımların kullanım amaçları şunlardır:

- AutoDock Tools-1.5.7: Makromolekül yapılarının ilgili etken madde

içerisindeki ligant ile konformasyonunun sağlanması.

- Chimera 1.15 programı: İçerisinde ligandların PubChem’de yer alan ID numaraları kullanılarak 3D formlarının analiz edilmesi/AhR için protein data bank verileri kullanılarak komut sistemi içerisinde eşleştirme yapılması.
- Chimera ve Discovery Studio: Moleküler simülasyon ve analiz aşamaları.

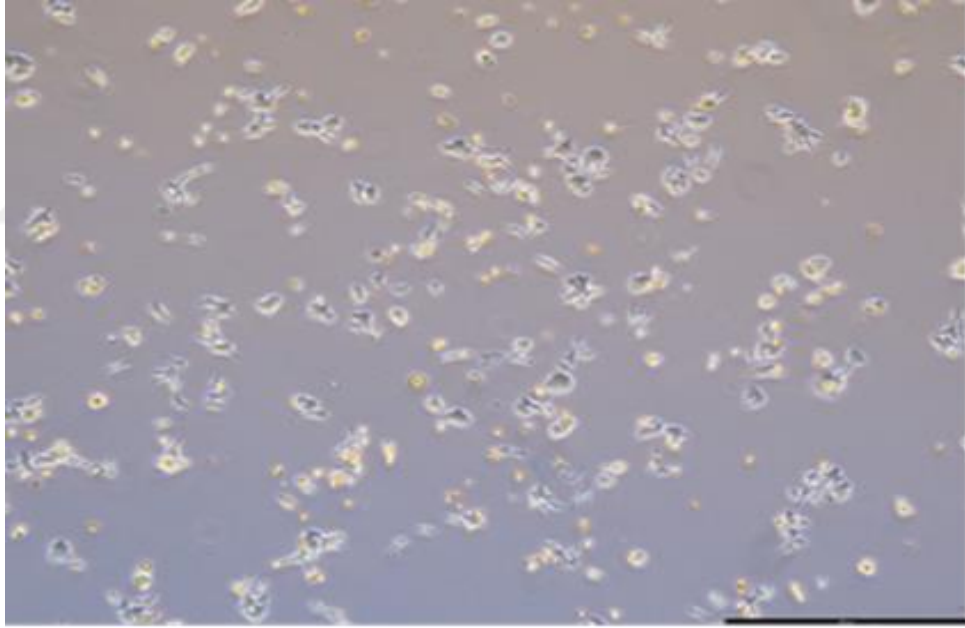
Ligandların seçiminin ardından PubMed/PubChem (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) veri tabını kullanılarak ID numaraları kaydedilmiştir. Bu numaralar Chimera 1.15 programına işlenerek, üç boyutlu yapı formatı olan pdb dosyasına ulaşılmıştır. Bu dosya Autodock programında girdi (input) olarak değerlendirilmiş, ligand molekülü polar hidrojen ve kollman şarj eklenme işlemleri ile optimize edilmiş ve yeni optimize edilmiş molekül pdbqt dosya formatında kaydedilmiştir. Ligand yapısına ait spesifik koordinatlar ve aktif bölge gridbox haritasına (grid.gpf dosyası) girilerek etkileşim için yapının karakteristik boyutu simüle edilmiştir. Ayrıca genetik algoritmaya bağlı protein yüzeyindeki tüm interaksiyonları 20 olası konformasyon eşleştirme sayısı ile analiz edilmiştir. Ligand yapısına ait değişebilen tüm konformasyon skorlama fonksiyonları tespit edilerek; bağlanma afinite değerleri hesaplanmıştır.

Ligand ve spesifik olarak belirlenen reseptör yapıları tek tek, AutoDock yazılım programının protokollerine uygun olarak işleme tabii tutulmuştur. Başta doklama parametreleri pdb dosyası formatında yapıları Chimera 1.15 yazılım programından hazırlanarak, doklama prosedürü otomatik olarak başlatılma işlemi gerçekleştirilmiştir. Pdb formatına ait dosyalara gerekli görülen (hidrojen bağ sayısı ve kollman şarj eklenmesi gibi) işlemlerin yapılmasının ardından, yeni yapıların pdbqt dosyaları indirilmiştir. Bu dosyalar daha sonra Windows komut sistemine işlenerek; vına AutoDock yazılım sistemleri dahilinde moleküler yapıların 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. İndirme işlemi sonrasında ligand-reseptör kompleksine ait pdbqt dosyası tekrar Chimera 1.15 yazılımına aktarılarak, interatomik yakın ve uzak bağ etkileşimlerinin detaylı incelenerek görselleştirilmiştir. *In silico* moleküler modelleme analizlerinden çıkan sonuçlara uygun olarak etken bileşikler belirlenmiş olup, laboratuvar deneysel

çalışmalarında kullanılmıştır. Yapılar da izlenmesi mümkün olmayan, protein fonksiyonundan sorumlu üç boyutlu katlanmalar için *in siliko* analizler hedef ligand moleküller ile reseptör arasındaki potansiyellerin net ve detaylı olarak belirlenmesini sağlamaktadır. 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

In vitro (Hücre Kültürü) analizi İZÜ Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarında yapılmıştır. Analizde HCT-116 hücre hattı soyu seçilmiştir. Analiz, hücrelerinin çoğaltılmasını, pasajlanmasını, dondurulmasını, çözülmesini ve sayılarak istenen flask ya da plaklara ekilmesini kapsamaktadır.



Şekil 3.1: 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, Vortex Mixer, 6'lı pipet, Buzdolabı, İnkübatör Cihazı, Elisa Microplate Reader (MTS), Inositol ve Niasindir.

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 deneyler 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. 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.

3.2.2.3 Hesaplama

Ters-faz ışık 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 süspansiyonunun bir mililitresindeki hücre sayısı belirlenmiştir. Hücre süspansiyonu seyreltilerek istenen kderişimde hücre süspansiyonu elde edilerek ekim yapılmıştır.

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 kuyucuğa 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.

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.

Deney plan doğrultusunda elde edilen sayıya bağlı olarak ekim/pasajlama işlemine geçilmiştir. Hücrelerin 1x10⁴ 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 çözüldürülmüş ve 570 -655 nm dalgaboyu aralığında çalışan mikropilaka okuyucuya aktarılmıştır.

MTS testi için 24 ve 48 saat inkübata edilen pleytler çıkarılmıştır. Alikotlanan 1 ml'lik MTS buzluktan 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 platytleler 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.

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.

$$\text{Yüzde Canlılık} = (\text{Örnek ABSortalama} / \text{Kontrol ABSortalama}] \times 100)$$

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 büyütme kaplarına pipelenmiş ve %5 CO₂'li nemlendirilmiş ortamda 37 °C inkübe edilmiştir. Gelişimini tamamlayan hücrelerin pasaj işlemi hücrelerin buldukları 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. 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.

İnositol ve niasinin HCT 116 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini tespit için 2 farklı etken maddenin 6 farklı dozu sırasıyla 0 µM, 25 µM, 50 µM, 100 µM, 200 µM,400 µM 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

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 µg RNA örnekleri alınmıştır. Bu işlem için homojenize edilen hücre pelleti üzerine 500 µl 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 edilmiştir ve örneğin filtreyi geçerek 2 ml'lik tüp içerisinde toplanması sağlanmıştır. Süzüntüde RNA bulunduğu için üzerine, 500 µl %70'lik (v/v) etanol ilave edilerek pipetaj yapılmıştır. 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 µl '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 µl 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 süzüntünün 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.

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.

CYP1B1 forward (5' ATGTCCTGGCCTTCCTTTATGA 3')	56.0	
CYP1B1 reverse (5' AGACAGAGGTGTTGGCAGTG 3'),	57.2	90bp
CYP1A1 Forward (5'-CACAGACAGCCTGATTGAGCA-3'),	57.5	
CYP1A1 Reverse (5'-GTGTCAARACCCAGCTCCAAGA-3'),	57.6	120bp
IDO1 Forward (5'-GGCACACGCTATGGAAACT-3'),	55.8	
IDO1 Reverse (5'-GAAGCTGGCCAGACTCTATGA-3'),	56.3	164bp
IDO2 Forward (5'-CTGATCACTGCTTAACGGCA-3'),	55.2	
IDO2 Reverse (5'-TGCCACCACTCAACACATT-3'),	55.2	281bp
GAPDH Forward (5'-CCTGACCTGCCGTCTAGAAA-3'),	56.5	
GAPDH Reverse (5'-TACTCCTTGGAGGCCATGTG-3'),	56.7	276bp

Şekil 3.2: Primerlerin Dizilimleri

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 (Şekil 3.2).

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.

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 trankriptaz 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



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

4.1 *in siliko* Bulgular Protein-Yapı Analiz Bulguları

Protein yapılarımızın ligand ile eşleştiği (R) konformasyonunda olan modellerimiz sırası ile (Numara) bunlardır. Tez çalışmamız kapsamında protein ve ligand için yapılan eşleştirme yapı-analizlerin sonuçları aşağıda verilmiştir. Protein yapısı için; hedef protein yapımız olan Aril hidrokarbon reseptörü (AhR) için belirlenen katalitik bölgelerin doğrultusunda, aminoasit sekans dizilim bilgileri elde edilmiştir. Elde edilen bu bilgiler ile Protein Data Bankasındaki (PDB) veriler karşılaştırılmıştır. AhR'nin özelliklerinden iyi çözünürlük kistaslarına dikkat edilerek, Protein Data Bank verilerinde bulunan ve %100 benzerlik ile örtüşen kristal yapısı; pdb kodu 5NJ8 olarak seçilmiştir. Seçilen protein içeriği Tablo 4.1 'de gösterilmiştir.

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: 10.12.2021)

4.1.2 Moleküler Kenetlenme (Docking) Analiz Bulguları

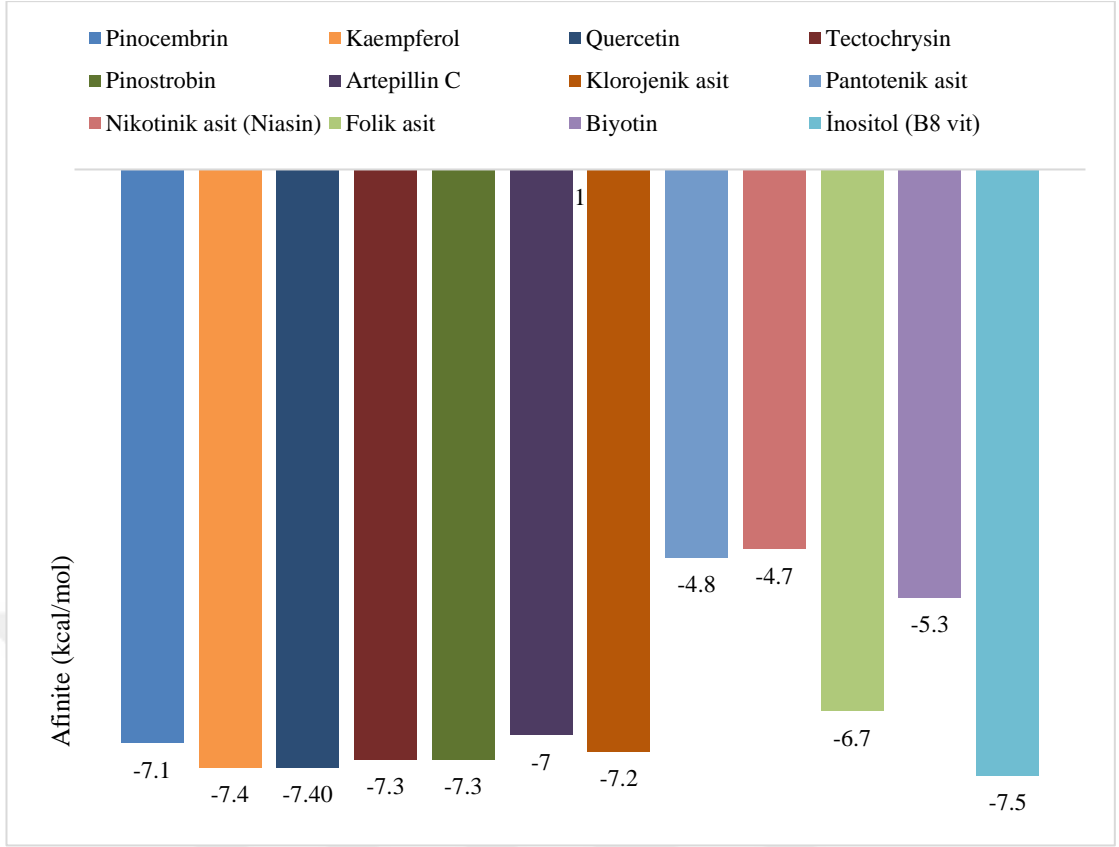
Analiz öncesinde gerekli olan eşleştirme için öncelikle AhR protein yapısının konformasyonu tespit edilmiştir. Bu konformasyonun yüzey analizi için DiscoveryStudio 2017 programı kullanılmıştır. Böylece AhR proteini için hedef bağlanma bölgelerinin ara yüzü ve koordinatları oluşturulmuştur. Koordinatların belirlenmesinden sonra istenen yüzey analizi gerçekleştirilmiştir. Bu yüzey analizi AhR ile 12 adet ligand yapılarının docking işmei AutoDock programı ile yapılmıştır. AhR proteininin toplam çözünürlüğü 3,30 olarak bulunmuştur. Docking

işleminde toplamda A ve C zinciri alınmıştır. Kordinatları; 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 proteininin altınca yaklaşımında bağlanma enerjisi değeri; inositol için (-7.5 kkal/mol), niasin için ise, (-4.7 kkal/mol) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma analizi sonuçlarına göre AHR ile toplam 12 adet biuoaktif bileşik (ligand) moleküler kenetlenme (docking) işlemine alınmıştır. Her bir yapı için etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

İn siliko hesaplamalı bulgulara göre, AhR ile en yüksek bağlanma enerjisi inositol (-7.5 kkal/mol) ve en düşük bağlanma enerjisi niasin (-4.7 kkal/mol) için gözlenmiştir (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

Tablo 4.2: *İn siliko* Moleküler Kenetlenme Bulguları

No	Etken madde	Bağlanma enerjisi (kkal/mol)
1	Pinocembrin	-7.1
2	Kaempferol	-7.4
3	Quercetin	-7.40
4	Tectochrysin	-7.3
5	Pinostrobin	-7.3
6	Artepillin C	-7.0
7	Klorojenik asit	-7.2
8	Pantotenik asit	-4.8
9	Nikotinik asit (Niasin)	-4.7
10	Folik asit	-6.7
11	Biyotin	-5.3
12	İnositol (B8 vit)	-7.5



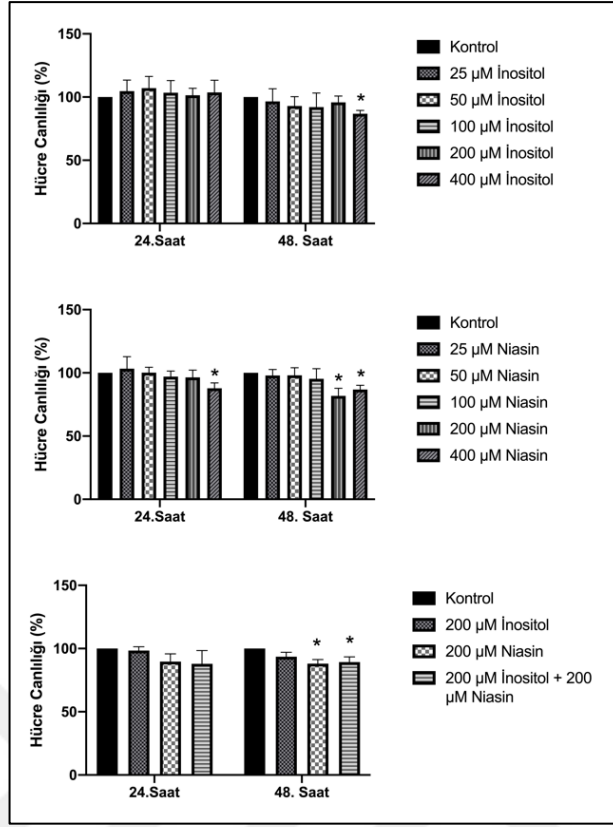
Şekil 4.1: İn siliko Moleküler Kenetlenme Bulguları

4.1.2.1 AhR'nin Doking Bulguları

AhR'nin içerisinde yer izoform yapısı incelendiğinde, çalışma kapsamında Leu 272, Pro 271, Thr 270, Ala 269, Phe 266, Leu 265, Ala264, Leu 263, Gln 262, Pro 261, Lys 250 aminoasitleriyle uzak bağ yaptığı gözlemlenmiştir. Bağlanma enerjisi (ΔG) -7.61 kkal/mol olarak bulunmuştur.

4.2 In Vitro (Hücre Kültürü) MTS Testi Bulguları

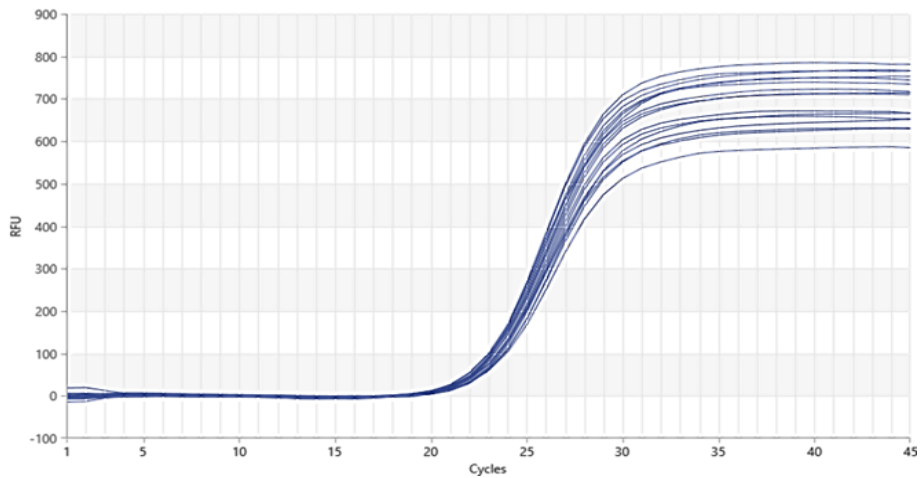
İn vitro bulgularına göre, düşük doz niasin uygulamaları canlılık üzerine kayda değer bir değişikliğe sebep olmazken, 200 μM 48. saatte ve 400 μM ise 24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer miktarda azalttığı görülmüştür. İnositol ise 48. saatte en yüksek dozda hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer miktarda azaltırken, diğer uygulama gruplarında canlılık üzerine kayda değer bir etki göstermemiştir (Şekil 4.2).



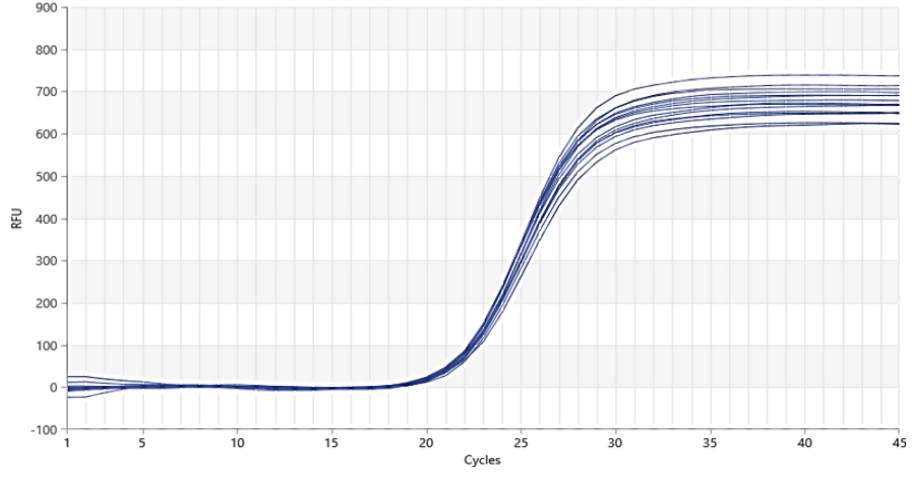
Şekil 4.2: İnositol, Niasin ve Kombine MTS Testi Bulguları

4.3 Gen Ekspresyonunda Analiz Edilen Bulgular

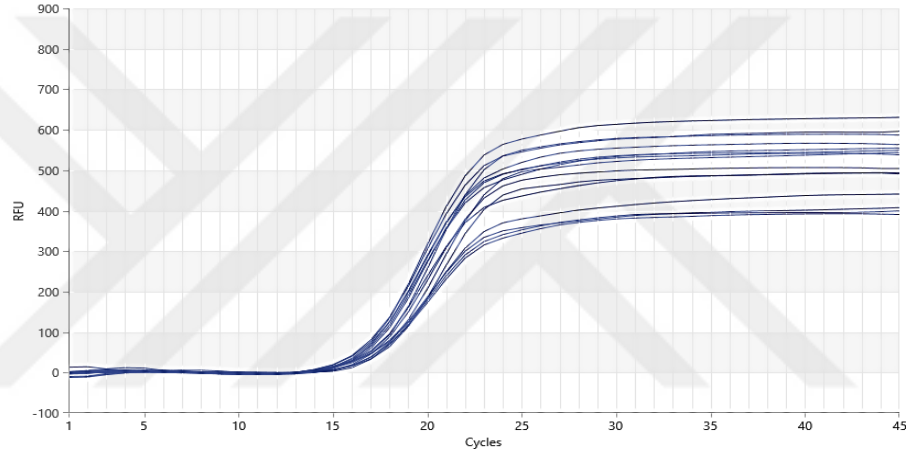
Tüm amplifikasyonlara ait Ct değerleri 18-25 °C arasında yükselme göstermiştir. İlgili gene göre tek bir dissociation curve eğrisi ile başarılı sıcaklık aralığı 83.5 ile 91 °C arasında gerçekleşmiştir. Amplifikasyon eğrileri Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



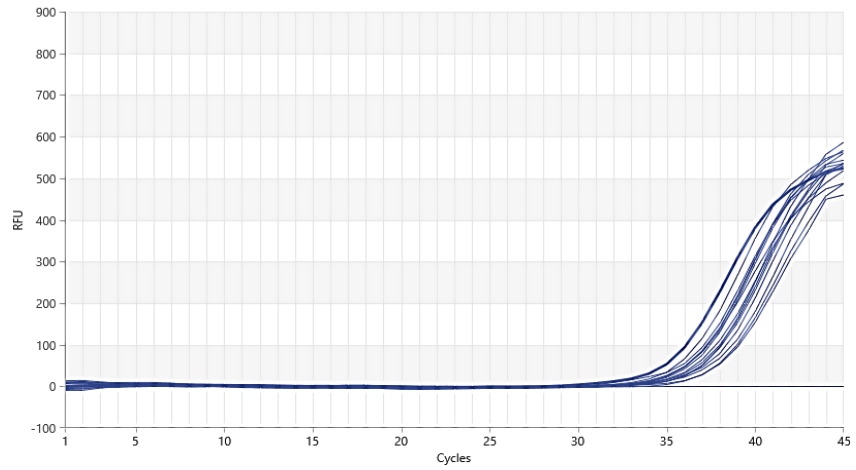
Şekil 4.3: CYP1A1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



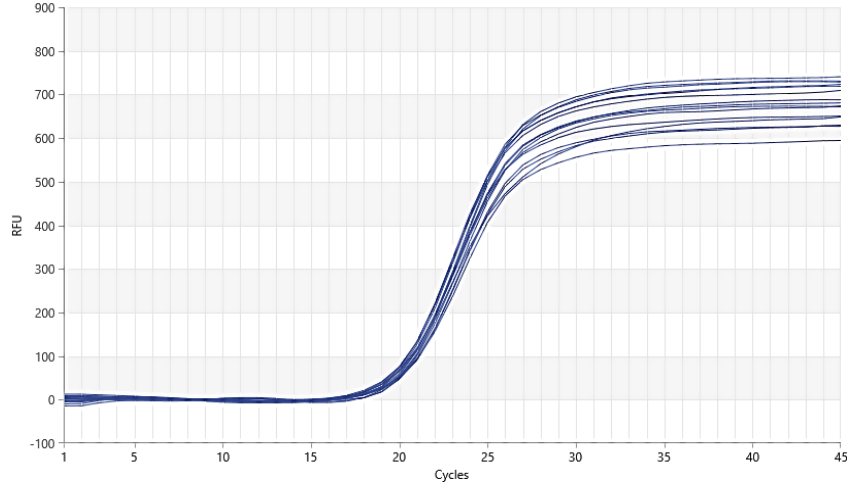
Şekil 4.4: CYP1B1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



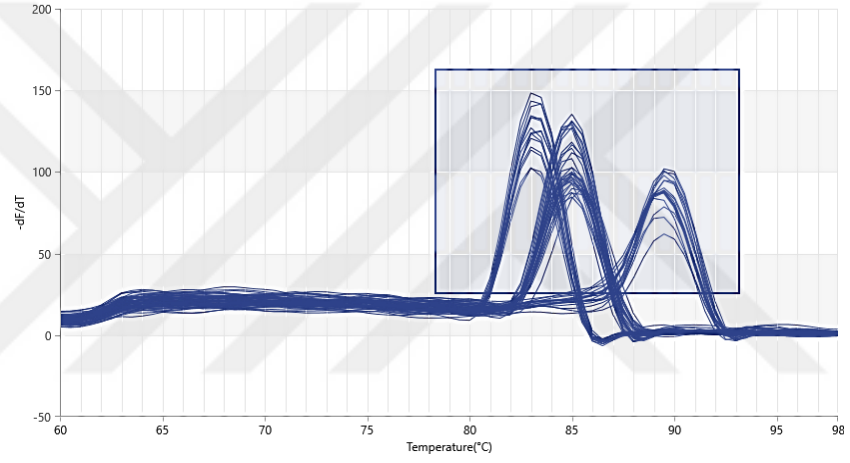
Şekil 4.5: GAPDH Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



Şekil 4.6: İDO-1 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



Şekil 4.7: İDO-2 Genine Ait Amplifikasyon Eğrisi



Şekil 4.8: Melt Peaks'e Ait Amplifikasyon Eğrisi

Gen ekspresyonu analizine göre, inositol; CYP1B1, IDO1 ve IDO2 genlerinin ve niasin ise yalnızca CYP1B1 geninin ekspresyonunu azaltmıştır. İki bileşiğin birlikte dört hedef genin ekspresyon düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Gen Ekspresyon Bulguları

Örnek	CYP1A1			CYP1B1			IDO2			IDO1		
	NORM	ddCT	FOLD	NORM	ddCT	FOLD	NORM	ddCT	FOLD	NORM	ddCT	FOLD
Kontrol	6.41	0.00	1.00	5.26	0.00	1.00	3.51	0.00	1.00	19.58	0.00	1.00
İnositol	5.91	-0.50	0.71	5.28	0.02	1.01	3.60	0.10	1.07	20.32	0.74	1.67
Niasin	6.27	-0.14	0.91	5.27	0.00	1.00	3.14	-0.37	0.78	20.51	0.94	1.91
İnos+Nias	5.68	-0.73	0.60	4.76	-0.51	0.70	3.09	-0.42	0.75	18.35	-1.23	0.43

BEŞİNCİ BÖLÜM

DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, propolis-arı poleni içeriği bazı etken bileşiklerin *in siliko* AhR ve *in vitro* HCT-116 hücre hattı ile etkileşimleri ve CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve IDO2 genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerine etkileri araştırılmıştır. *İn siliko* hesaplamalı bulgulara göre, AhR ile en düşük ve en yüksek afinite skorları sırasıyla inositol (-7.5 kkal/mol) ve niasin (-4.7 kkal/mol) vermiştir. *İn vitro* MTS testi bulguları, düşük doz niasin uygulamasının hücre canlılığı üzerine kayda değer değişikliğe sebep olmadığını, 200 µM/48. saat ile 400 µM/24. ve 48. saatlerde hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer miktarda azaltmıştır. İnositolün ise 48. saatte en yüksek dozda hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla kayda değer miktarda düşürürken, diğer uygulama gruplarında anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Gen ekspresyonu bulguları ise, inositolün CYP1B1, IDO1 ve IDO2'yi, niasinin ise CYP1B1'in ve iki bileşiğin birlikte dört genin ekspresyon düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir.

CH, gastrointestinal sistemi etkileyen, ağızdan anüse kadar lezyonlara ve ekstraintestinal komplikasyonlara neden olan idiyopatik kronik aktif inflamatuvar süreç olarak tanımlanmaktadır. CH prevalansı yetişkinlerde ve çocuklarda her geçen gün artmaktadır. CH, genetik ve çevresel faktörler ilişkilendirilmektedir. Kişinin mikrobiyal populasyon bileşimini etkileme potansiyeli olan diyet tercihleri ise önemli bir çevresel faktör olarak kabul edilmektedir (Veauthier ve Hornecker, 2018).

Diyet ve bağırsak homeostazı arasındaki ilişki karmaşıktır. Konak bağışıklığı, bağırsak epiteli ve bağırsak mikrobiyotası arasında geniş ve çapraz etkileşim ağı dikkat çekmektedir. Ortaya çıkan bağırsak iltihabı hücresel ve mikrobiyal metabolizmaları etkileyerek sistemin homeostazını değiştirmektedir (Sugihara, Morhardt ve Kamada, 2019).

Gastrointestinal traktüste tedavisi olmayan kronik inflamatuvar durumu olan CH tedavisinde nütrisyon, ilaç ve cerrahi müdahalelere başvurulmaktadır. İlaç tedavisinde, anti-inflamatuvar (salisilatlar, kortikosteroidler), immünomodülatör (kortikosteroidler, azatioprin, 6-merkaptopürin) ve biyolojik ajanlar (anti-TNF- α ,

sitokin-hedefli terapi, anti-integrin) tercih edilmektedir (Vrdoljak vd., 2022). Benzer şekilde, CH kişide nütrisyonel sorunları arttırdığı için 6-8 hafta süren enteral beslenme de  ocuk ve yetişkin hastalarda malnütrisyonu ve hastalığı kontrol etmek için ilk terapötik yaklaŐımlardan birisidir. Kullanılan enteral beslenme formülasyonları, tam protein (%5–60 karbonhidrat, % 15–20 protein ve %30–40 yağ), modifiye proteinler (oligopeptitler, dipeptitler veya tripeptitler, orta zincirli trigliseritler, amino asitler, düşük yağlı basit Őekerler) ve diğer CH-spesifik ögeleri içermektedir (Hansen ve Duerksen, 2018; Ashton, Gavin ve Beattie, 2019). Diğer taraftan, her CH için ortak bir beslenme yaklaŐımından bahsetmek pek doğru bir ifade olmayacaktır. Bu sebeple, deđiŐik diyetlerin hastalara tavsiye edildiği bilinmektedir. Tavsiye edilen diyet tarzları arasında başlıcaları, paleolitik, Akdeniz, düşük-fermente olan oligo-di ve monosakkaritler ve poliyoller (FODMAP), spesifik karbonhidrat bazlı, glutensiz ve Groningen anti-inflamatuvar diyet bulunmaktadır (Durchschein, Petritsch ve Hammer, 2016; Owczarek vd., 2016; Balestrieri vd., 2020). Özellikle Akdeniz diyetinin tekli doymamış yağ asitlerince, tokoferoller ve polifenoller gibi biyoaktif bileŐiklerce zengin olmasının CH modülasyonunda aktif rol oynadığı (Cucinotta, Romano ve Dipasquale, 2021; Hart vd., 2021) ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirdiği (Chicco vd., 2021) bildirilmektedir. Bu sebeple, CH'nda inflamasyonu kontrol altına almak amacı ile daha tolere edici ve etkili diyet arayıŐı araştırmacıların artan Şekilde ilgisini çekmeyi baŐarmıŐtır (de Sire vd., 2021). Bir diğer ifadeyle klinik bilimlerde yeni tedavi anlayıŐı hastalık baŐlamadan  nle modeli ile “hedefe göre tedavi et algoritması” ve “sıkı kontrol et” seviyesine geçmiştir. Çünkü, CH için malnütrisyonun tipinin ve prevalansının karakterize edilmesi hastalığın heterojen doğasından kaynaklanan zorluluklar barındırmakta ve takibini zorunlu kılmaktadır (Sandall, Wall ve Lomer, 2020; Singh vd., 2022). Bunun nedeni, IBH türlerinden ülseratif kolit ( K) ve Crohn hastaları ile sağlıklı kiŐilerin diyetle ilgili bazı deđiŐkenlerinde farklılıklar olduğu bilinmektedir. Örneğin, sağlıklı bir kişinin ortalama enerji alımı  K hastasına göre düşük iken, Crohn hastasına göre yüksektir.  K hastalarında makro besin ögeleri, diyet lifi ve kalsiyum alımı düşük iken, Crohn hastalarında ise hayvansal protein, meyve ve kalsiyum alımı kayda değer Şekilde farklılaŐmaktadır (Sila vd., 2019).

Lin ve Micic (2021) ve Kikut vd. (2021), diyetisyen desteğinin Crohn hastalarının ayakta tedavi süreçlerinde zorunlu tutulmasını ve kişiye özel takviyeleri önermektedir. Özetle, CBH üzerinde çalışmak isteyen Beslenme ve Diyetetik uzmanlarının henüz hastalığın tanısı aşamasında sürece dahil olmaları, dikkatli nütrisyonel değerlendirme yapmaları ve ayakta tedavi aşamasında hastanın öz bakım gücünü yükseltecek desteği vermeleri, tedavi sonunda son değerlendirme yaparak nütrisyonel desteğin devam edip etmeyeceğine karar vermeleri gereklidir. İlaveten, hastaların tedaviye uyma durumlarının takibini, tedaviye uymama durumunda alternatif çözümlerin hemşireler ve psikologlar ile işbirliği içinde önerilmesinde aktif rol oynamaları önemlidir. Bu araştırma, beslenme ve diyetetik bilimdalı açısından CH sürecinin nütrisyonla yakın ve şaşırtıcı ilişkisini Uluslararası diğer araştırmalar ile örtüşen sonuçları ortaya koymuş olup, beslenme ve diyetetik uzmanları açısından ise Crohn hastalarının nütrisyonel sorunlarını çözmek için teşhiste standart tarama yaklaşımları geliştirmeye dönük çalışmaları başlatmaları gerektiğini göstermiştir.

CH tedavi stratejilerine bakıldığında nütrisyonel seçeneklere ilginin arttığı fark edilmektedir. Hastalığın frekansının yükseldiği göz önüne alınırsa, sayıca ve kapsamca daha ileri çalışmalara duyulan gereksinim de olduğu fark edilmektedir (Forbes vd., 2017; Gonczi vd., 2021). Ülkemizde ise Beslenme ve Diyetetik Bilim dalında CH ve nütrisyon ilişkisini anlamaya dönük disiplinler arası ve modern yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara rastlanmamaktadır. Bu çalışmada, propolis ve arı poleni kaynaklı bazı biyoaktif bileşiklerin AhR ile *in siliko* moleküler kenetlenme afinite skorları, *in siliko* hesaplamalı bulgulara göre seçilen en yüksek niasin (-4.7 kkal/mol) ve en düşük inositol (-7.5 kkal/mol) kimyasal skorlu iki bileşiğin HCT-116 hücre hattı canlılığı üzerindeki etkileri *in vitro* MTS hücre kültürü yöntemi ve son olarak CH ile ilişkili dört hedef genin ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır.

Propolis (Arı zambkı) arıların, bitkiler ve ağaçlardan topladıkları reçinemi öztülerini, salya ve arı mumu ile karıştırdıktan sonra kovanın onarımı ve izolesi için kullandıkları bir maddedir. Propolisin biyolojik ve farmasötik özellikleri son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiş ve Pubmed'te son 30 yıl içinde 2,500 çalışma yayımlanmıştır (Da Silva vd., 2018). Günümüzde, propolis, mukozit, kolit, gastrit ve

peptik ülser gibi gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (Ruiz-Hurtado vd., 2021). Tercih edilmesinin nedeni ise, propolisin antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olmasındandır (Pasupuleti vd., 2017; Soleimani vd., 2021). Başlıca etki mekanizmasının bazı transkripsiyonel faktörleri ve proteinlerini önleyerek aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu sebeple, propolisin IBH karşısında terapötik etkisinin araştırılmasına gerek olduğu savunulmaktadır (Wand vd., 2018; Boeing vd., 2021). Benzer şekilde, arı poleni, arıların çiçeklerden topladıkları polenleri kovanda koloninin beslenmesi amacı ile pelet formuna getirdikleri formudur. İçeriğinde bitkisel sekonder metabolitler (tokoferol, niasin, tiamin, biotin, folik asit, inositol, pantotenik asit, polifenoller, karotenoid pigmentler, kamferol, izorhamnetin, kuversetin), yağda ve suda çözünen vitaminler (E vitamini, pro-vitamin A, D vitamini, B₁, B₂, B₆ ve C), enzimler ve ko-enzimler bulunmaktadır (Denisow ve Denisow-Pietrzyk, 2016). Fenolik bileşikler arı polenin içeriğinin %1,6'sını oluşturmaktadır. Yapılan klinik ve deney hayvanı modeli çalışmalarda arı polenin, antiinflamatuar özelliği öne çıkmaktadır (Mărgăoan vd., 2019). Ayrıca, arı poleni ince bağırsağın erken gelişimini desteklemekte, emilim ve sindirim fonksiyonlarını kolaylaştırmaktadır (Khalifa vd., 2021). Bu araştırmada, propolis ve arı poleni içeriği bazı etken biyoaktif bileşiklerin *in siliko* AhR ve *in vitro* HCT-116 hücre hattı ile etkileşimleri ve CH'da dört adet CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve IDO2 hedef genlerinin ekspresyon seviyeleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Bulgularımız, propolis ve arı poleni aktif bileşiklerinin CH ve insan sağlığı üzerindeki fonksiyonel diyet potansiyelinin deneysel bulgulara dayalı anlaşılması açısından diyetetik uzmanlarının faydalanması için çok yönlü ve disiplinlerarası verileri sunmuştur. İlaç ve modern tıp alanlarında araştırmaların temel yaklaşımı; moleküler mekanizmaları etkileyen metabolik ve fizyolojik değişimlerin yeterince anlaşılmasını yönünü aydınlatmak ve yeni terapötik stratejileri geliştirmektir (Kuenzi ve Ideker, 2020). Hesaplamalı moleküler kenetlenme (molecular docking) araçları bu amaç doğrultusunda geliştirilmiştir. *In siliko* analizleri hedef proteinin interatomik seviyede bağlanma afinitesi ve etkileşim ihtimallerini öngören bir tekniktir. Analizler, farklı ligand konformasyonları ile hedef reseptörün tanımlı aktif bölgesinde bağlanma enerjilerinin skorlanması ile ilerlemektedir. AutoDock, Vina, GOLD, FLeX, MOE-Dock yazılımları bu skorlama fonksiyonlarını tahmin edebilmek için tercih edilen güvenilir yazılımlardır (Seyedi vd., 2016).

in silico 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, benzo{a}piren ve halojenli dioksinler gibi çevresel kirleticilere karşı liganda bağlı bir transkripsiyon faktörüdür. AhR güçlü immüno-supresif yanıtların aktivasyonunu gerçekleştirmektedir. Aynı zamanda, bariyer ve mukozal arayüzlerdeki kritik/fonksiyonel hücre tiplerinin biyolojik yanıtlarını modüle ederek homeostazın korunmasında ve/veya patolojinin tetiklenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Denison ve Nagy, 2003; Cella ve Colonna, 2015). AhR, yaygın olarak immün ve immün olmayan gut hücrelerinde eksprese olmaktadır. AhR'nin aktivasyonu inflamatuvar IBH sonuçları ile ilişkilidir. AhR ekspresyonu mukozal immün yanıtları dâhil sitokinler, adipokinezler ve hücrel stres yanıtlarını etkilemekte ve düzenlemektedir. CD'de, fazlasıyla kronik inflamasyon vardır. Bu inflamasyon durumu gutta yüksek oranda lökosit birikimi ile karakterize edilir. Diyet bileşiklerinin, ksenobiyotiklerin ve bazı kimyasallar ile metabolitler AhR'yi aktive edebilmekte ve inflamatuvar yanıtların düzenlemektedir (Pernomian, Duarte-Silva ve de Barros Cardoso, 2020; Dong ve Perdeu, 2020). AhR, aynı zamanda, eksojen ligandlar bitki flavonoidleri, polifenolikler ve indoller ile de bağlanmaktadır. Ligand-aktif transkripsiyon faktörü olan AhR'nin inflamasyon sürecine dâhil olmakta ve bakteriyel infeksiyonlara karşı koruyucu rol oynamaktadır. Ancak, bu reseptörün endojen ve eksojen ligandlar ile bağlanma etkileşimlerinin yapısal biyoloji modelleri 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), dere otu, 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. Diğer taraftan, turpgillerde (lahana, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası) bulunan glukozinolat glukobrassisinin parçalanmasıyla üretilen indol-3-karbinolün AhR agonisti olduğu (Costa, Hirsch ve DeKrey, 2019; de Juan ve Segura, 2021),

Bazı besinler ve bitkiler (kuşburnu, ıhlamur, şarap, bal ve arı ürünleri, üzüm vb.) flavonidlerce (kuversetin, apigenin ve kamferol) zengindir. Araştırmalar, bu flavonoidlerin farklı dokulardaki AhR üzerinde agonist veya antagonist etkileri olduğunu belirlemiştir (Hooper, 2011). Resveratrol, CYP1A1 genini baskılamakta ve AhR aktivasyonunu önlemektedir (Papoutsis vd., 2010). Turpgil sebzelerde bulunan indol-glukosinolatlar AhR için yüksek afiniteye sahip bileşiklere (klinik diyet takviyesi indol-3-karbinol vb.) metabolize edilmektedir (Reed vd., 2005; Andreeva-Gateva vd., 2020).

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). Reseptör-ligand bağlanması ancak serbest enerji değişimi (ΔG) negatif olduğunda spontan olarak oluşur. Bir diğer ifadeyle, negatif ΔG , oluşan kompleksin reseptör ile stabilitesine işaret eder (Afriza, Suriyah ve Ichwan, 2018). Bu araştırmada, *in siliko* hesaplamalı moleküler kenetlenme tekniği kullanılmış ve AhR hedef reseptörü ile en düşük bağlanma enerjisi inositol (-7.5 kkal/mol) ve en yüksek bağlanma enerjisi ise niasin (-4.7 kkal/mol) için tespit edilmiştir. Bulgular, ilk sırada olmak kaydıyla inositol ve niasinin ikisinin de AhR ile güçlü ve kararlı kompleksler oluşturma potansiyelleri olduğunu göstermiştir. Reseptör-ligand

etkileşiminde ligandın etkisinin ölçümü için kullanılan bir diğer afinite kavramı intrinsik aktivite (İA)'dir. Buna göre, tam agonist (İA=1), kısmi agonist (İA=0~1), antagonist (IA = 0) ve ters agonist (IA < 0) olarak kategoriz edilir (Stejskalova, Dvorak ve Pavek, 2011). Bu sebeple, inositol ve niasinin AhR almasını aktive etmedikleri, ancak uyarı yokluğunda AhR'nin gösterdiği kendiliğinden 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.

AhR'nin yüksek afiniteli diyet ligandları tarafından sitozolik reseptör olarak aktivasyonu epitel bariyerin korunmasında önemli fizyolojik roller oynamaktadır (Mezrich vd., 2010).

Kronik aktif inflamasyon olan ÜK ve CH sonu kolon kanserine kadar uzanabilen hastalıklardır. Diyetle alınan inositol, farklı patolojileri (kanser) önleme, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, RNA eksportu, DNA onarımı, enerji transdüksiyonu ve ATP rejenerasyonu süreçlerindeki sellüler metabolik ve sinyal transdüksiyon yollarında önemli roller oynamaktadır. Bu nedenle, kolite bağlı kanser gelişiminin önlenmesinde biyolojik fonksiyonu olabilir (Weinberg vd., 2020). Beta-glukan, inositol ve bazı sindirim enzimleri içeren takviye karışımın IBH hastalarında şişkinlik, gaz ve karın ağrısı gibi belirtileri hafiflettiği ve hastaların genel klinik durumunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Spagnuolo vd., 2017). Suda çözünen B3 vitamini olarak da bilinen niasin (nikotinik asit), canlı hücre fiziyojisi için gerekli nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) koenzimlerin prekürsörüdür. Çoğu hayvansal kaynaklı besin (kanatlı eti, sığır eti ve balık) niasince zengindir. Bitkisel kaynaklı besinlerden kabuklu yemişler, sebzeler ve tahıllar da niasin içermektedir. Ayrıca, karaciğerde NAD'ye sentezlenen triptofana amino asiti de bir diğer niasin ebsin kaynağıdır (Office of Dietary Supplements, 2021). Pre-klinik ve klinik araştırmalarda niasin kolit ve kolon kanseri tedavilerinde değerlendirilmektedir (Sing vd., 2014). Niasin, kolonik epitel apoptozu baskılamış, proinflamatuvar sitokin sekresyonunu azaltmış ve IBH'nın iyileşme seyrini hızlandırmıştır (Li vd., 2017). Bu çalışmada, *in siliko* moleküler kenetlenme analizinde en zayıf ve en kararlı bağlanma afinitesi ile dikkat çeken

diyet kaynaklı niasin ve inositolün CH'nın yaşam kalitesi ve tedavi süreçlerinde etkileri diyetisyenlerin hastalara destek sürecinde kişiye özel diyet uygulamasına geçmelerinde faydalı olabilecektir.

HCT-116, İnsan kolon doğal (wild) tip hücre hattı olup, kanser hücre biyolojisi, intestinal immünite ve inflamasyon araştırmalarında raĒbet görmektedir (Gu vd., 2016). Bu çalışmada, bu hücre hattında düşük doz niasin uygulamaları hücre canlılığı üzerine kayda değer bir deĒişikliğe sebep olmazken, 200 µM 48. saatte ve 400 µM ise 24. ve 48. saatlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azaltmıştır. Niasin, önemli bir hücre koruyucu vitamindir. He vd. (2019), HCT116 hücre hattında, 72 saat süresince, 0-12,5-25-50 ve 100 µM niasin dozu uyguladıkları araştırmalarında, doz ve süre arttıkça hücre canlılığında artış bildirmişlerdir. Kumar vd. (2013), 10 µM düzeyinde niasinin rapamisin memeli hedefinin (Mammalian Target of Rapamycin) sinyal yolunda gerçekleşen hücre proliferasyonu, protein sentezi ve transkripsiyonu gibi aktiviteleri ve üretim seviyesini düzenlendiğini ve debaĒırsak homeostazını korumak ve inflamasyonu azaltıcı rolü olduğunu belirtmişlerdir. Bir diĒer araştırmada, Salem ve Wadie (2017), IBH patogenezinde önemli rol oynayan ve büyüme ve gelişme ile yara iyileşmesi gibi süreçlerde olması beklenen anjiyogenezinde yüksek 320 mg/kg niasin dozunun 80 mg/kg doza kıyasla hücre dışı substrat seviyesini daha fazla uyardığı ve baĒırsak homeostazını düzenlendiğini rapor etmiştir. Yaptığımız çalışmada yüksek dozdaki niasin alımının hücre canlılığını düşük dozdaki niasin seviyesine göre daha daha çok inhibe etmesi bu sonucu doğrulamıştır. DiĒer taraftan, bu çalışmada, MTS bulguları, inositolün 48. saatte en yüksek dozda hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı seviyede azaltırken, diĒer uygulama gruplarında ise canlılık üzerine etkili olamadığını göstermiştir. Spagnuolo ve ark., (2017) inositol desteĒi alan Crohn hastalarının karın ağrısı ve şişkinlik gibi şikâyetlerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir. Bir diĒer çalışmada, Baldassarre vd. (2021), 0.025–100 mM ve 48 saat inositol uygulamasının epitelyal disfonksiyonu kaynaklı kronik inflamasyona karşı hücreleri koruyucu etki gösterdiğini rapor etmiştir. Özetle, bu çalışmada elde edilen niasin ve inositole ait *in vitro* bulguların diĒer çalışmaların sonuçları birbirlerini destekler nitelikte oldukları görülmektedir.

Bu araştırmanın üçüncü aşamasında *in vitro* hücre kültürü işleminde elde edilen HCT116 hücre hattında CH ile ilişkili dört hedef genin (CYP1A1, CYP1B1, IDO1 ve

IDO2) ekspresyonu düzeyleri real-time PCR yöntemi ile analiz edilmiştir. Gen ekspresyonu bulgularına göre, inositolün CYP1B1, IDO1 ve IDO2 genlerini, niasinin ise CYP1B1 genini ve iki bileşiğin birlikte dört genin ekspresyon düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir. 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 CYCP1A1 VE CYP1B1'in ekspresyonunu direkt/doğrudan regüle etmektedir. CYP1A1 intestinde immün yanıtları düzenlemekte ve intestinal inflamasyona karşı koruma sunmaktadır (Ye vd., 2019). Diğer taraftan, bazı araştırmalarda, IBH kişilerden alınan ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan emme hücrelerinde CYP1A1 ekspresyonunun normal kişilere göre çok daha düşük 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, niasin ve inositolün CYP1A1 genini ekspresyon seviyesini ayrı ayrı upregüle ettikleri, ancak birlikte ise down regüle ettikleri tespit edilmiştir. Özetle, iki biyoaktif bileşiğin CYP1A1 geni ekspresyon seviyesi üzerindeki sonuçları ile diğer Uluslararası çalışmaların sonuçları benzerlik göstermektedir.

Pro-inflamatuvar sitokinler CYP1B1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Yakın zamanda yayımlanan araştırma sonuçları, CYP1B1 ekspresyonunun kan-beyin bariyeri fonksiyonunun regülasyonunu karıştırdığını ve bozduğunu göstermektedir (Yang vd., 2008). Yüksek CYC1B1 ekspresyonu IFN γ 'nın epitelyal geçirgenlik üzerindeki etkilerine katılmaktadır. CYCP1B1'in inhibisyonu FN 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). Bu çalışmada, niasin ve inositolün ayrı ayrı ve birlikte CYP1B1 geni ekspresyon seviyesini down regüle ettikleri tespit edilmiştir. Özetle, iki biyoaktif bileşiğin CYP1B1 geni ekspresyon seviyesi üzerindeki sonuçları ile diğer Uluslararası çalışmaların sonuçları örtüşmektedir.

Bu çalışmada, inositol ve niasinin CYP-1A1 ve CYP-1B1 genlerinin ekspresyonlarını baskılamasının, pro-inflamatuar yanıtın azalmasına ve bu sayede IBH belirtilerini regüle edici bir mekanizmanın oluşmasına yardımcı olacağı kanısına varılmıştır.

Genetik polimorfizimler CH riskini arttırmakta ve hastalık fenotipini etkileyebilmektedir. IDO1, CH'de en fazla eksprese edilen genlerden birisidir ve kinuren yolağı yanında triptofan metabolizması aracılığı ile güçlü anti-inflamatuar etkilere öncülük etmektedir. Alvarado vd. (2019), IDO1'in bağırsak homeostazına katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Diğer çalışmalarda ise, Ciorba (2013), IDO1 aktivitesinin bir hastalık biyobelirteçi olduğunu ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde potansiyeli olduğunu; Wolf vd. (2004) ise, yüksek IDO ekspresyonun IBH'de T hücrelerinin dokuya zarar veren etkilerini dengelemeye yönelik bir anti-inflamatuar mekanizmayı temsil ettiğini ifade etmektedir. Bu çalışmada, niasinin IDO1 ve IDO2 genlerini upregüle ettiği, tersi şekilde inositolün ise iki geni down regüle ettiği görülmüştür. İki biyoaktif bileşiğin ise birlikte uygulandıklarında dört geni de downregüle ettikleri tespit edilmiştir. Özetle, iki biyoaktif bileşiğin CYP1B1 geni ekspresyon seviyesi üzerindeki sonuçları ile diğer Uluslararası çalışmaların sonuçları örtüşmektedir. Bu bağlamda, IDO1 ve IDO2 genlerinin farklı sinyal yolları ile ilişkili olabileceği fikrine varılmıştır.

Bu çalışmada, CH ile ilgili ulusal/uluslararası nütrisyonel temelli araştırmalar ile örtüşen sonuçlar ortaya koymuştur. Alanyain açısından, özellikle ülkemizde, beslenme ve diyetetik 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. Eliminasyon diyetlerine ek olarak, biyoaktif bileşikler ve CH hastalığı arasındaki ilişkilerin çok yönlü ve multidisipliner irdelenmesinin önemi ortaya konulmuştur. Araştırmamız, prevalansı artış gösteren İBH vakalarında beslenmenin tedaviyi destekleyici rolünün önemini kanıtlamıştır. Ancak, bu noktada, diyetetik eğitiminde araştırmamızda kullanılan tekniklerin bilinmesi ve deneyim edinilmesi gerekliliği görülmüştür.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ

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. Sonuçlar, besinler ve CH arasındaki etkileşimlerin 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 şekilde irdelenmesinin gerekliliği görülmüştür.

Araştırma, beslenme ve diyetetik uzmanlarının IBH teşhisi ve tedavisinde klinik bilimler ile işbirliği içinde dâhil edilmesinin önemini göstermiştir. Ayrıca, beslenme ve diyetetik uzmanının tedavi sürecinde değerlendirmeye dayalı diyet önerisi yaparken farklı tekniklerden elde edilecek bulgulara ihtiyacı olacağını, hastanın öz bakım gücünü sürdürmesinde etkin ve önemli rolünü, çok disiplinli çalışma becerisi kazanmasının gerekliliğini, hastanın nütrisyonel takibinin tedavisinden sonra da yapılması ve gerekli iyileştirmelerin sürdürülmesi bilincini kazanmasının 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.

KAYNAKÇA

- Abraham, B. P. (2015). Symptom Management In Inflammatory Bowel Disease. *Expert Review Of Gastroenterology & Hepatology*, 9(7): 953-967.
- Afriza, D., Suriyah, W. H., & Ichwan, S. J. A. (2018). In silicoanalysis of molecular interactions between the anti-apoptotic protein survivin and dentatin, nordentatin, and quercetin. *Journal of Physics: Conference Series*, 1073, 032001.
- Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell host & microbe*, 23(6), 716-724.
- Ahluwalia, B., Moraes, L., Magnusson, M. K., & Öhman, L. (2018). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 53(4): 379-389.
- Akca, A. E., Akca, G., Topçu, F. T., Macit, E., Pıkdöken, L., & Özgen, I. Ş. (2016). The comparative evaluation of the antimicrobial effect of propolis with chlorhexidine against oral pathogens: An *in vitro* study. *BioMed research international*, 2016.
- Alatab, S., Sepanlou, S. G., Ikuta, K., Vahedi, H., Bisignano, C., Safiri, S., ... & Naghavi, M. (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*, 5(1): 17-30.
- Al-Dhfyhan, 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).

- Al-Ghamdi, A. A., Bayaqoob, N. I., Rushdi, A. I., Alattal, Y., Simoneit, B. R., El-Mubarak, A. H., & Al-Mutlaq, K. F. (2017). Chemical compositions and characteristics of organic compounds in propolis from Yemen. *Saudi journal of biological sciences*, 24(5): 1094-1103.
- Altıparmak, M., Kule, M., Öztürk, Y., Çelik, SY., Öztürk, M., Duru, ME., & Koçer, U. (2019). Skin wound healing properties of *Hypericum perforatum*, *Liquidambar orientalis*, and propolis mixtures. *Eur J of Plast Surg*, 42(5): 489-494.
- 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.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7): 1695-1703.
- Ares, A. M., Valverde, S., Bernal, J. L., Nozal, M. J., & Bernal, J. (2018). Extraction and determination of bioactive compounds from bee pollen. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147: 110-124.
- 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.

- Baldassarre, M. P. A., di Tomo, P., Centorame, G., Pandolfi, A., di Pietro, N., Consoli, A., & Formoso, G. (2021). Myoinositol Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells Exposed In Vivo to Chronic Hyperglycemia. *Nutrients*, *13*(7), 2210.
- Balestrieri, P., Ribolsi, M., Guarino, M., Emerenziani, S., Altomare, A., & Cicala, M. (2020). Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, *12*(2), 372.
- Bankova, V., Bertelli, D., Borba, R., Conti, B. J., da Silva Cunha, I. B., Danert, C., ... & Zampini, C. (2019). Standard methods for Apis mellifera propolis research. *Journal of Apicultural Research*, *58*(2): 1-49.
- Barouki, R., Aggerbeck, M., Aggerbeck, L., & Coumoul, X. (2012). The aryl hydrocarbon receptor system. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, *27*(1).
- Bayrakçı, İ. (2017). Crohn hastalarında gastrointestinal tutulum lokalizasyonlarının ve klinik bulguların retrospektif değerlendirilmesi (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.
- Berman, H. M., Bhat, T. N., Bourne, P. E., Feng, Z., Gilliland, G., Weissig, H., & Westbrook, J. (2000). The Protein Data Bank and the challenge of structural genomics. *Nature structural biology*, *7*(11): 957-959.
- Boeing, T., Mejía, J., Ccana-Ccapatinta, G. V., Mariott, M., Melo Vilhena de Andrade Fonseca Da Silva, R. C., de Souza, P., Mariano, L., Oliveira, G. R., da Rocha, I. M., da Costa, G. A., de Andrade, S. F., da Silva, L. M., & Bastos, J. K. (2021). The gastroprotective effect of red propolis extract from Northeastern Brazil and the role of its isolated compounds. *Journal of ethnopharmacology*, *267*, 113623.
- Bolek, E. C. (2020). Erişkinlerde İnflamatuvar Barsak Hastalığı Ve Çölyak Hastalığı Tanıları İle İzlenen Hastalarda LRBA (Lps-Responsive Beige-Like Anchor) Eksikliği İle İlişkili Primer İmmün Yetmezlik

Varlığının Araştırılması (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2020.

- 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*.
- Borrelli, F., Aviello, G., Romano, B., Orlando, P., Capasso, R., Maiello, F., ... & Izzo, A. A. (2009). Cannabidiol, a safe and non-psychotropic ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *Journal of molecular medicine, 87*(11): 1111.
- Bortolotti, M., & Porta, S. (2011). Effect of red pepper on symptoms of irritable bowel syndrome: preliminary study. *Digestive diseases and sciences, 56*(11): 3288-3295.
- Bourgonje, A. R., Feelisch, M., Faber, K. N., Pasch, A., Dijkstra, G., & van Goor, H. (2020). Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. *Trends in Molecular Medicine, 26*(11): 1034-1046.
- Branca, E., Carrà, G., Russo, I., Terzolo, M., Guerrasio, A., & Morotti, A. (2020). In-Silico Transcriptome Analyses of Hemostasis Triggers in Inflamed Vs Normal Mucosa of IBD Patients. *Blood, 136*: 19-20
- Burisch, J., Kiudelis, G., Kupcinkas, L., Kievit, H. A. L., Andersen, K. W., Andersen, V., ... & Munkholm, P. (2019). Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut, 68*(3): 423-433.
- 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*.

- 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.
- Cella, M., & Colonna, M. (2015). Aryl hydrocarbon receptor: Linking environment to immunity. *Seminars in Immunology*, 27(5), 310–314.
- Chen, S., Zhao, H., Cheng, N., & Cao, W. (2019). Rapee pollen alleviates dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis by neutralizing IL-1 β and regulating the gut microbiota in mice. *Food Research International*, 122: 241-251.
- Chicco, F., Magrì, S., Cingolani, A., Paduano, D., Pesenti, M., Zara, F., Tumbarello, F., Urru, E., Melis, A., Casula, L., Fantini, M. C., & Usai, P. (2021). Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflammatory bowel diseases*, 27(1), 1–9.
- Ciftci-Yilmaz, S., Azman, Z. N., Kosem, K., Gunduz, E., & Grenman, R. (2017). Evaluating antioxidant capacity of different propolis samples from konya, Turkey and their inhibitory effect on head and neck cancer cells. *BioRxiv*: 183913.
- Ciorba, M. A. (2013). Indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO) in intestinal disease. *Current opinion in gastroenterology*, 29(2), 146.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in pharmacology*, 8: 412.
- 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.
- Cucinotta, U., Romano, C., & Dipasquale, V. (2021). Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 13(2), 655.

- Çakır, Ö. Ö. (2019). Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalığı tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 18(2): 49-58.
- da Silva, P. M., Gauche, C., Gonzaga, L. V., Costa, A. C. O., & Fett, R. (2016). Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food chemistry*, 196: 309-323.
- da Silva, L. M., de Souza, P., Jaouni, S., Harakeh, S., Golbabapour, S., & de Andrade, S. F. (2018). Propolis and Its Potential to Treat Gastrointestinal Disorders. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2018, 2035820.
- de Jong, M. J., Huibregtse, R., Masclee, A. A., Jonkers, D. M., & Pierik, M. J. (2018). Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(5): 648-663.
- de Juan, A., & Segura, E. (2021). Modulation of Immune Responses by Nutritional Ligands of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Frontiers in Immunology*, 12.
- 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.
- Denisow, B., & Denisow-Pietrzyk, M. (2016). Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *Journal of the science of food and agriculture*, 96(13), 4303–4309.
- de Sire, R., Nardone, O. M., Testa, A., Calabrese, G., Caiazzo, A., & Castiglione, F. (2021). Exclusive Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: an

Overview of Clinical Practice and Perceived Barriers. *Clinical and experimental gastroenterology*, 14, 493–501.

Demirseren, D. D. (2020). New therapeutic options in the management of superficial fungal diseases. *Dermatologic therapy*, 33(6): e12855.

Di Cagno, R., Filannino, P., Vincentini, O., Cantatore, V., Cavoski, I., & Gobbetti, M. (2019). Fermented *Portulaca oleracea* L. juice: A novel functional beverage with potential ameliorating effects on the intestinal inflammation and epithelial injury. *Nutrients*, 11(2): 248.

Di Paola, R., Esposito, E., Mazzon, E., Caminiti, R., Toso, R. D., Pressi, G., & Cozzocrea, S. (2010). 3, 5-Dicaffeoyl-4-malonylquinic acid reduced oxidative stress and inflammation in a experimental model of inflammatory bowel disease. *Free radical research*, 44(1): 74-89.

Dodda, D., Chhajed, R., & Mishra, J. (2014). Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: possible morphological and biochemical alterations. *Pharmacological Reports*, 66(1): 169-173.

Doğanyığıt, Z., Arda, U. N. E. R., Oflamaz, A. O., & Silici, S. (2021). Protective Effect Of Propolis And Bee Bread İn Experimental Gastric Ulcer Model. *Mellifera*, 21(1): 18-28.

Doi, K., Fujioka, M., Sokuza, Y., Ohnishi, M., Gi, M., Takeshita, M., ... & Wanibuchi, H. (2017). Chemopreventive action by ethanol-extracted Brazilian green propolis on post-initiation phase of inflammation-associated rat colon tumorigenesis. *in vivo*, 31(2): 187-197.

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

Dost, T., Ozkayran, H., Gokalp, F., Yenisey, C., & Birincioglu, M. (2009). The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Digestive diseases and sciences*, 54(6): 1214-1221.

- 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.
- Elsen, L. V. D., Garssen, J., Burcelin, R., & Verhasselt V. (2019). Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention? *Frontiers in Pediatrics*, 7: 47.
- Eom, T., Kim, Y. S., Choi, C. H., Sadowsky, M. J., & Unno, T. (2018). Current understanding of microbiota-and dietary-therapies for treating inflammatory bowel disease. *Journal of microbiology*, 56(3): 189-198.
- 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.
- Farrag, K., & Stein, J. (2021). Herbal medical products for therapy of inflammatory bowel disease. *Pharmakon*, 9(1): 67-76.
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*, 92(7): 1088–1103.
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017, July). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, And Management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 7, Pp. 1088-1103). Elsevier.
- Fiocchi, C. (2018). Inflammatory bowel disease: complexity and variability need integration. *Frontiers in medicine*, 5: 75.
- Forbes, A., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., ... & Bischoff, S. C. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 36(2): 321-347.

- Fratellone, P. M., Tsimis, F., & Fratellone, G. (2016). Apitherapy products for medicinal use. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 22(12): 1020-1022.
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*, 64(2): 20-57.
- Gonczi, L., Szanto, K., Farkas, K., Molnar, T., Szamosi, T., Schafer, E., Golovics, P. A., Barkai, L., Lontai, L., Lovasz, B., Juhasz, M., Patai, A., Sarang, K., Vincze, A., Sarlos, P., Farkas, A., Dubravcsik, Z., Toth, T. G., Miheller, P., Ilias, A., ... Lakatos, P. L. (2021). 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: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, S1590-8658(21)00377-7.
- Graikou, K., Popova, M., Gortzi, O., Bankova, V., & Chinou, I. (2016). Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type?. *LWT-Food Science and Technology*, 65: 261-267.
- Gu, C., Wilson, M. S. C., Jessen, H. J., Saiardi, A., & Shears, S. B. (2016). Inositol Pyrophosphate Profiling of Two HCT116 Cell Lines Uncovers Variation in InsP8 Levels. *PLOS ONE*, 11(10), e0165286.
- Hamarat, H., & Temel, T. (2020) Follow-Up And Treatment Of Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 22(1): 14-20.
- Hansen, T., & Duerksen, D. R. (2018). Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*, 10(5), 537.

- Harrow, P., McCarthy, N., Stagg, A., & Lindsay, J. (2018). DOP017 Increased intestinal aryl hydrocarbon receptor expression and pathway sensitivity in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, *12*(supplement_1), S041.
- Hart, L., Verburgt, C. M., Wine, E., Zachos, M., Poppen, A., Chavannes, M., Van Limbergen, J., & Pai, N. (2021). Nutritional Therapies and Their Influence on the Intestinal Microbiome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, *14*(1), 4.
- He, Y. C., He, L., Khoshaba, R., Lu, F. G., Cai, C., Zhou, F. L., . . . Cao, D. (2019). Curcumin Nicotinate Selectively Induces Cancer Cell Apoptosis and Cycle Arrest through a P53-Mediated Mechanism. *Molecules*, *24*(22), 4179.
- Hodge, G., Hodge, S., & Han, P. (2002). *Allium sativum* (garlic) suppresses leukocyte inflammatory cytokine production *in vitro*: potential therapeutic use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, *48*(4): 209-215.
- Hofbauer, S., Kainz, V., Golser, L., Klappacher, M., Kiesslich, T., Heidegger, W., ... & Weiger, T. M. (2006). Antiproliferative properties of Padma Lax and its components ginger and elecampane. *Complementary Medicine Research*, *13*(S01): 18-22.
- Horváth, G., Farkas, Á., Papp, N., Bencsik, T., Ács, K., Gyergyák, K., & Kocsis, B. (2016). Natural substances from higher plants as potential anti-MRSA agents. *Studies in Natural Products Chemistry*, *47*: 63-110.
- Hooper, L. (2011). You AhR What You Eat: Linking Diet and Immunity. *Cell*, *147*(3), 489–491.
- IMPPAT. (2021). IMPPAT: Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics [Online]. <https://cb.imsc.res.in/imppat/home> (Erişim Tarihi: 6 Kasım 2021)

- Jagtap, A. G., Shirke, S. S., & Phadke, A. S. (2004). Effect of polyherbal formulation on experimental models of inflammatory bowel diseases. *Journal of ethnopharmacology*, 90(2-3): 195-204.
- 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).
- Jensen, K., Panagiotou, G., & Kouskoumvekaki, I. (2014). Integrated text mining and chemoinformatics analysis associates diet to health benefit at molecular level. *PLoS computational biology*, 10(1): e1003432.
- Jensen, K., Panagiotou, G., & Kouskoumvekaki, I. (2015). NutriChem: a systems chemical biology resource to explore the medicinal value of plant-based foods. *Nucleic acids research*, 43(D1): D940-D945.
- 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.
- Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 152(2): 313-321.
- Karlıdağ, S., & Genç, F. (2019). Farklı Yöntemler Kullanılarak Üretilen Propolis Örneklerinde Biyolojik Olarak Aktif Bileşenlerin Belirlenmesi. *Uludag Bee Journal*, 19(1).
- Karlıdağ, S., & Keskin, M. (2020). Arı Ürünlerine Genel Bir Bakış. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(1): 58-63.
- Khalifa, S., Elashal, M. H., Yosri, N., Du, M., Musharraf, S. G., Nahar, L., Sarker, S. D., Guo, Z., Cao, W., Zou, X., Abd El-Wahed, A. A., Xiao, J.,

- Omar, H. A., Hegazy, M. F., & El-Seedi, H. R. (2021). Bee Pollen: Current Status and Therapeutic Potential. *Nutrients*, *13*(6), 1876.
- Kieliszek, M., Piwowarek, K., Kot, A. M., Błażej, S., Chlebowska-Śmigiel, A., & Wolska, I. (2018). Pollen and bee bread as new health-oriented products: A review. *Trends in Food Science & Technology*, *71*: 170-180.
- Kikut, J., Skonieczna-Żydecka, K., Sochaczewska, D., Kordek, A., & Szczuko, M. (2021). Differences in Dietary Patterns of Adolescent Patients with IBD. *Nutrients*, *13*(9), 3119.
- Kim, D., Kim, Y., & Kim, Y. (2019). Effects of β -carotene on expression of selected microRNAs, histone acetylation, and DNA methylation in colon cancer stem cells. *Journal of cancer prevention*, *24*(4): 224.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, *3*(11): 935-949.
- Komosinska-Vassev, K., Olczyk, P., Kaźmierczak, J., Mencner, L., & Olczyk, K. (2015). Bee pollen: chemical composition and therapeutic application. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Konrad, A., Mähler, M., Arni, S., Flogerzi, B., Klingelhöfer, S., & Seibold, F. (2005). Ameliorative effect of IDS 30, a stinging nettle leaf extract, on chronic colitis. *International journal of colorectal disease*, *20*(1): 9-17.
- Korkmaz, A., Kutluca, S. ve Genç, F., 2006. Propolis. Samsun Tarım İl Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi, Samsun, 57.
- Kostić, A. Ž., Pešić, M. B., Mosić, M. D., Dojčinović, B. P., Natić, M. M., & Trifković, J. Đ. (2015). Mineral content of bee pollen from Serbia. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, *66*(4): 251–258.

- Koutouratsas, T., Philippou, A., Kolios, G., Koutsilieris, M., & Gazouli, M. (2021). Role of exercise in preventing and restoring gut dysbiosis in patients with inflammatory bowel diseases: A review. *World journal of gastroenterology*, 27(30): 5037.
- Kuenzi, B. M., & Ideker, T. (2020). A census of pathway maps in cancer systems biology. *Nature Reviews Cancer*, 20(4), 233–246.
- Kumar, J. S., Subramanian, V. S., Kapadia, R., Kashyap, M. L., & Said, H. M. (2013). Mammalian colonocytes possess a carrier-mediated mechanism for uptake of vitamin B3 (niacin): studies utilizing human and mouse colonic preparations. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 305(3): G207-G213.
- Kumar Singh, A., Cabral, C., Kumar, R., Ganguly, R., Kumar Rana, H., Gupta, A., ... & Pandey, A. K. (2019). Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients*, 11(9): 2216.
- Larrosa, M., González-Sarriás, A., Yáñez-Gascón, M. J., Selma, M. V., Azorín-Ortuño, M., Toti, S., ... & Espín, J. C. (2010). Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(8): 717-725.
- Lei, X., Liu, M., Yang, Z., Ji, M., Guo, X., & Dong, W. (2012). Thymoquinone prevents and ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Digestive diseases and sciences*, 57(9): 2296-2303.
- Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3): 402-406.
- Lennard-Jones, J. E. (1989). Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 24(sup170): 2-6.
- Lenoir, L., Joubert-Zakeyh, J., Texier, O., Lamaison, J. L., Vasson, M. P., & Felgines, C. (2012). Aloysia triphylla infusion protects rats against

dextran sulfate sodium-induced colonic damage. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(7): 1570-1572.

Levine, A., Boneh, R. S., & Wine, E. (2018). Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 67(9): 1726-1738.

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.

Li, G., Ren, J., Wang, G., Wu, Q., Gu, G., Ren, H., & Li, J. (2015). Prevalence And Risk Factors Of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding In Crohn Disease. *Medicine*, 94(19).

Li, J., Kong, D., Wang, Q., Wu, W., Tang, Y., Bai, T., . . . Yu, Y. (2017). Niacin ameliorates ulcerative colitis via prostaglandin D₂ -mediated D prostanoid receptor 1 activation. *EMBO Molecular Medicine*, 9(5), 571–588.

Li, Q., Liang, X., Guo, N., Hu, L., Wu, Y., Xue, X., ... & Wang, K. (2019). Protective effects of Bee pollen extract on the Caco-2 intestinal barrier dysfunctions induced by dextran sulfate sodium. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117: 109200.

Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 113(4): 481-517.

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.

- Maity, S., Ukil, A., Karmakar, S., Datta, N., Chaudhuri, T., Vedasiromoni, J. R., ... & Das, P. K. (2003). Thearubigin, the major polyphenol of black tea, ameliorates mucosal injury in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *European journal of pharmacology*, 470(1-2): 103-112.
- Mărgăoan, R., Stranț, M., Varadi, A., Topal, E., Yücel, B., Cornea-Cipcigan, M., Campos, M. G., & Vodnar, D. C. (2019). Bee Collected Pollen and Bee Bread: Bioactive Constituents and Health Benefits. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(12), 568.
- Massa, F., & Monory, K. (2006). Endocannabinoids and the gastrointestinal tract. *Journal of endocrinological investigation*, 29(3): 47.
- Meltem, U. Ç. A. R., Kural, B. V., Bulut, V. N., Aliyazıcıoğlu, R., Kopuz, M., Değer, O., & Menteşe, A. (2018). Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinden Toplanan Arı Poleni Karışımındaki Element Düzeyleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3): 57-62.
- 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.
- Minaiyan, 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.
- Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., ... & Kaplan, G. G. (2012). Increasing Incidence And Prevalence Of The Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based On Systematic Review. *Gastroenterology*, 142(1): 46-54.

- Morvillo, C., Vinci, K., Hedenschoug, L., Mancini, L., Mize, C., Tugg, K., & Stein, S. (2020). Risks and Safety of Advanced Therapies and Biologics in Inflammatory Bowel Disease: A Review for Nurses. *Gastroenterology Nursing*, 43(4): E159-E171.
- Mozaffari, S., Esmaily, H., Rahimi, R., Baeeri, M., Sanei, Y., Asadi-Shahmirzadi, A., ... & Abdollahi, M. (2011). Effects of Hypericum perforatum extract on rat irritable bowel syndrome. *Pharmacognosy Magazine*, 7(27): 213.
- MP, B. F., & Boscá-Watts, M. M. (2017). Crohn's disease. *Medicina Clínica*, 151(1): 26-33.
- Myint, A., Sauk, J. S., & Limketkai, B. N. (2020). The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: a guide for clinical practice. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14(7): 539-552.
- Mylonaki, M., Langmead, L., Pantes, A., Johnson, F., & Rampton, D. S. (2004). Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 16(8): 775-778.
- Narula, N., Dhillon, A., Zhang, D., Sherlock, M. E., Tondeur, M., & Zachos, M. (2018). Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- 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.
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., ... & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114): 2769-2778.
- Office of Dietary Supplements - Niacin. (2021). Erişim <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-HealthProfessional/>

- Ofluoğlu, D. , Koray, M. K. , Baran, A. & Tanyeri, H. (2010). Crohn Hastalığı: Bir Olgu Nedeniyle. *Journal Of Istanbul University Faculty Of Dentistry*, 42 (1-2): 35-39.
- Okobi, O. E., Udoete, I. O., Fasehun, O. O., Okobi, T., Evbayekha, E. O., Ekabua, J. J., ... & Elimihele, T. A. (2021). A Review of Four Practice Guidelines of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*, 13(8).
- Onur, E., Nalbantsoy, A., & Kışla, D. (2018). İmmünoterapi Ve Propolisin Kanser İmmünoterapisinde Kullanım Potansiyeli. *Food And Health*, 4(4): 231-246.
- 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.
- Özden, G., Aktura, S. Ç., Sarıtaş, S. Ç. (2020). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ve Hemşirelik Bakımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 7(2): 175-179.
- 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.
- Passarella, A., Grewal, P., & Vrabie, R. (2021). Diagnosis and Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Who, When, Where, and How. In *Inflammatory Bowel Disease* (ss. 25-59). Humana, Cham.
- Pasupuleti, V. R., Sammugam, L., Ramesh, N., & Gan, S. H. (2017). Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1259510.
- 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.

Pouliková, K., Zůvalová, I., Vyhliďalová, 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.

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.

Rannug, A. (2020). How the AHR became important in intestinal homeostasis— a diurnal FICZ/AHR/CYP1A1 feedback controls both immunity and immunopathology. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(16), 5681.

Rubin, K. H., Rasmussen, N. F., Petersen, I., Kopp, T. I., Stenager, E., Magyari, M., ... & Andersen, V. (2020). Intake of dietary fibre, red and processed meat and risk of late-onset Chronic Inflammatory Diseases: A prospective Danish study on the “diet, cancer and health” cohort. *International journal of medical sciences*, *17*(16): 2487.

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.

Ruiz-Hurtado, P. A., Garduño-Siciliano, L., Domínguez-Verano, P., Balderas-Cordero, D., Gorgua-Jiménez, G., Canales-Álvarez, O., Canales-Martínez, M. M., & Rodríguez-Monroy, M. A. (2021). Propolis and Its Gastroprotective Effects on NSAID-Induced Gastric Ulcer Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, *13*(9), 3169.

- Rzepecka-Stojko, A., Stojko, J., Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Kabała-Dzik, A., Kubina, R., ... & Buszman, E. (2015). Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, *20*(12): 21732-21749.
- Sabino, J., Lewis, J. D., & Colombel, J. F. (2019). Treating inflammatory bowel disease with diet: a taste test. *Gastroenterology*, *157*(2): 295-297.
- Salem, H. A., & Wadie, W. (2017). Effect of niacin on inflammation and angiogenesis in a murine model of ulcerative colitis. *Scientific reports*, *7*(1): 1-8.
- 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.
- Sartor, R. B., & Wu, G. D. (2017). Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*, *152*(2): 327-339.
- Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, *10*(11): 1656.
- 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.
- Seyedi, S. S., Shukri, M., Hassandarvish, P., Oo, A., Shankar, E. M., Abubakar, S., & Zandi, K. (2016). Erratum: Corrigendum: Computational Approach Towards Exploring Potential Anti-Chikungunya Activity of Selected Flavonoids. *Scientific Reports*, *6*(1).
- Shahinozzaman, M., Obanda, D. N., & Tawata, S. (2021). Chemical composition and pharmacological properties of Macaranga-type Pacific propolis: A review. *Phytotherapy Research*, *35*(1): 207-222.

- Sigall Boneh, R., Sarbagili Shabat, C., Yanai, H., Chermesh, I., Ben Avraham, S., Boaz, M., & Levine, A. (2017). Dietary therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, *11*(10): 1205-1212.
- 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.
- Silva, L. M. D., Souza, P. D., Jaouni, S. K. A., Harakeh, S., Golbabapour, S., & de Andrade, S. F. (2018). Propolis and its potential to treat gastrointestinal disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., . . . Ganapathy, V. (2014). Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis. *Immunity*, *40*(1), 128–139.
- Singh, A., Wall, C., Levine, A., Midha, V., Mahajan, R., & Sood, A. (2022). Nutritional screening and assessment in inflammatory bowel disease. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 10.1007/s12664-021-01223-2.
- Soares, S., Amaral, J. S., Oliveira, M. B. P., & Mafra, I. (2017). A comprehensive review on the main honey authentication issues: Production and origin. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *16*(5): 1072-1100.
- Soleimani, D., Miryan, M., Tutunchi, H., Navashenaq, J. G., Sadeghi, E., Ghayour-Mobarhan, M., Ferns, G. A., & Ostadrahimi, A. (2021). A systematic review of preclinical studies on the efficacy of propolis for

the treatment of inflammatory bowel disease. *Phytotherapy research: PTR*, 35(2), 701–710.

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.

Statovci, D., Aguilera, M., MacSharry, J., & Melgar, S. (2017). The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Frontiers in immunology*, 8: 838.

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.

Sugihara, K., Morhardt, T. L., & Kamada, N. (2019). The Role of Dietary Nutrients in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, 9.

Tamer, A., & Nalbant, A. (2021) Beslenme ve Bağışıklık Sistemi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 11(2): 458-466.

Tarakçı, C. (2018). *Helicobacter pylori* karakterizasyonu, bal ve propolis örneklerinin bakteri ve üreazı üzerine inhibisyon etkilerinin araştırılması (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize, Türkiye.

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).

Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's Disease. *The Lancet*, 389(10080): 1741-1755.

- Touzani, S., Embaslat, W., Imtara, H., Kmail, A., Kadan, S., Zaid, H., ElArabi, I., Badaia, L., & Saad, B. (2019). *In Vitro* Evaluation of the Potential Use of Propolis as a Multitarget Therapeutic Product: Physicochemical Properties, Chemical Composition, and Immunomodulatory, Antibacterial, and Anticancer Properties. *BioMed research international*, 2019, 4836378.
- Tozun, N., Atug, O., Imeryuz, N., Hamzaoglu, H. O., Tiftikci, A., Parlak, E., Dagli, U., Ulker, A., Hulagu, S., Akpınar, H., Tuncer, C., Suleymanlar, I., Ovunc, O., Hilmioglu, F., Aslan, S., Turkdogan, K., Bahcecioglu, H. I., Yurdaydin, C., & Members of the Turkish IBD Study Group (2009). Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*, 43(1): 51–57.
- Tümer, G. (2018). Crohn Hastalığında Gelişen Komplikasyonlara Göre Değişen Tıbbi Beslenme Tedavisi: Bir Olgu Sunumu. *Beslenme Ve Diyet Dergisi*, 46(2): 208-214.
- Türker, P., & Günaldı, S. D. (2016). Crohn Hastalığı Ve Tıbbi Beslenme. *Güncel Gastroenteroloji*, 20: 3-267.
- Varni, J. W., Shulman, R. J., Self, M. M., Saeed, S. A., Patel, A. S., Nurko, S., Neigut, D. A., Saps, M., Zacur, G. M., Dark, C. V., Bendo, C. B., & Pohl, J. F. (2017). Patient health communication mediating effects between gastrointestinal symptoms and gastrointestinal worry in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(5): 704–711.
- Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American family physician*, 98(11), 661–669.
- Veiga, R. S., De Mendonça, S., Mendes, P. B., Paulino, N., Mimica, M. J., Lagareiro Netto, A. A., ... & Marcucci, M. C. (2017). Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant

activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *Journal of applied microbiology*, 122(4): 911-920.

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.

Wang, J., Zhang, J., Zhang, C. J., Wong, Y. K., Lim, T. K., Hua, Z. C., ... & Lin, Q. (2016). In situ proteomic profiling of curcumin targets in HCT116 colon cancer cell line. *Scientific reports*, 6(1): 1-8.

Wang, K., Jin, X., Li, Q., Sawaya, A., Le Leu, R. K., Conlon, M. A., Wu, L., & Hu, F. (2018). Propolis from Different Geographic Origins Decreases Intestinal Inflammation and Bacteroides spp. Populations in a Model of DSS-Induced Colitis. *Molecular nutrition & food research*, 62(17), e1800080.

Wang, K., Wan, Z., Ou, A., Liang, X., Guo, X., Zhang, Z., ... & Xue, X. (2019). Monofloral honey from a medical plant, *Prunella Vulgaris*, protected against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis via modulating gut microbial populations in rats. *Food & function*, 10(7): 3828-3838.

Wang, L., Collins, C., Ratliff, M., Xie, B., & Wang Y. (2017). Breastfeeding reduces childhood obesity risks. *Childhood Obesity*, 13:197– 204.

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.

- Wood, J. A., Halmos, E. P., Taylor, K. M., & Gibson, P. R. (2021). The Role of Epidemiological Evidence from Prospective Population Studies in Shaping Dietary Approaches to Therapy in Crohn's Disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(5): 2000294.
- 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.
- Ye, W., Chen, R., Chen, X., Huang, B., Lin, R., Xie, X., . . . Wen, J. (2019). AhR regulates the expression of human cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) by recruiting Sp1. *The FEBS Journal*, 286(21), 4215–4231.
- Yıldırım, A., Duran, G. G., Duran, N., Jenedi, K., Bolgul, B. S., Miraloglu, M., & Muz, M. (2016). Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22: 422.
- Yönet, Ç. K. (2020). İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takipli hastalarda eklem tutulumunun değerlendirilmesi (Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi.) Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.
- Zheng, Y. Z., Deng, G., Liang, Q., Chen, D. F., Guo, R., & Lai, R. C. (2017). Antioxidant activity of quercetin and its glucosides from propolis: A theoretical study. *Scientific reports*, 7(1): 1-11.
- Zhong, B., & Chen, J. (2021). Health information helps mitigate adolescent depression: A multivariate analysis of the links between health information use and depression management. *Child: Care, Health and Development*, 47(2): 201-207.

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*



EKLER

EK-1 Biyoaktif Bileşenlerin *in siliko* Analiz Sonuçları

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.

Artepillin C

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.0	0.000	0.000
2	-6.8	1.279	6.292
3	-6.7	6.531	10.062
4	-6.7	1.870	2.716
5	-6.7	10.372	13.379
6	-6.6	1.824	2.410
7	-6.6	2.509	5.175
8	-6.6	3.770	8.004
9	-6.6	2.480	5.677
10	-6.5	3.534	7.091
11	-6.5	6.781	9.309
12	-6.5	2.131	6.216
13	-6.4	3.783	5.446
14	-6.4	2.717	6.891
15	-6.1	10.225	13.922
16	-6.1	2.185	5.633
17	-5.9	3.674	7.505
18	-5.9	15.101	17.077
19	-5.7	3.473	6.851
20	-5.7	11.137	14.040

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 (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-5.3	0.000	0.000
2	-5.2	2.785	5.929
3	-5.1	2.294	2.575
4	-5.0	3.492	5.683
5	-4.9	20.128	21.947
6	-4.9	1.562	2.019
7	-4.8	23.230	24.528
8	-4.8	18.062	19.588
9	-4.7	19.391	20.781
10	-4.6	2.522	2.789
11	-4.6	14.665	16.548
12	-4.5	3.337	3.943
13	-4.5	2.600	6.099
14	-4.5	2.535	2.984
15	-4.5	22.169	23.267
16	-4.4	19.407	20.846
17	-4.4	20.476	21.985
18	-4.2	19.510	21.074
19	-4.2	18.947	20.609
20	-4.2	20.056	21.359

Writing output ... done.

Chrysin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.6	0.000	0.000
2	-7.3	2.620	4.475
3	-7.3	2.694	5.915
4	-7.2	2.893	6.563
5	-7.2	2.696	6.142
6	-7.1	2.259	6.699
7	-6.9	12.171	14.302
8	-6.8	12.255	14.480
9	-6.6	3.567	5.354
10	-6.5	13.846	16.292
11	-6.5	14.143	16.397
12	-6.5	3.206	4.645
13	-6.5	3.447	6.495
14	-6.5	12.006	14.207
15	-6.2	14.791	17.149
16	-6.1	4.240	7.051
17	-6.1	13.398	15.333
18	-6.0	2.454	4.092
19	-6.0	4.331	5.718
20	-5.9	12.765	14.612

Writing output ... done.

cis-anetol

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.6	0.000	0.000
2	-7.3	2.620	4.475
3	-7.3	2.694	5.915
4	-7.2	2.893	6.563
5	-7.2	2.696	6.142
6	-7.1	2.259	6.699
7	-6.9	12.171	14.302
8	-6.8	12.255	14.480
9	-6.6	3.567	5.354
10	-6.5	13.846	16.292
11	-6.5	14.143	16.397
12	-6.5	3.206	4.645
13	-6.5	3.447	6.495
14	-6.5	12.006	14.207
15	-6.2	14.791	17.149
16	-6.1	4.240	7.051
17	-6.1	13.398	15.333
18	-6.0	2.454	4.092
19	-6.0	4.331	5.718
20	-5.9	12.765	14.612

Writing output ... done.

Folik Asit

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.7	0.000	0.000
2	-6.4	20.310	22.928
3	-6.3	18.566	20.621
4	-6.2	17.837	20.658
5	-6.0	17.770	20.573
6	-6.0	3.021	11.234
7	-5.9	8.670	11.374
8	-5.9	4.801	7.665
9	-5.8	10.510	13.264
10	-5.8	3.262	10.997
11	-5.8	7.809	9.940
12	-5.8	5.133	6.608
13	-5.7	15.626	19.541
14	-5.7	20.376	22.108
15	-5.7	17.404	20.265
16	-5.7	18.555	20.613
17	-5.6	13.105	17.914
18	-5.6	19.397	22.159
19	-5.6	14.924	18.656
20	-5.6	13.827	16.785

Writing output ... done.

Galangin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.5	0.000	0.000
2	-7.3	2.784	5.941
3	-7.2	2.547	4.379
4	-7.1	2.528	5.994
5	-7.0	2.163	6.555
6	-6.7	12.061	14.160
7	-6.7	2.767	6.469
8	-6.4	11.886	14.047
9	-6.3	12.548	14.713
10	-6.3	3.130	4.974
11	-6.2	2.215	3.444
12	-6.1	13.650	16.040
13	-6.0	13.530	15.620
14	-6.0	2.093	3.050
15	-5.9	13.468	15.480
16	-5.8	12.340	14.452
17	-5.8	6.740	9.203
18	-5.8	18.856	21.405
19	-5.7	4.045	7.757

Writing output ... done.

Inositol

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.

İzorhamnetin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.5	0.000	0.000
2	-7.4	2.628	6.487
3	-7.3	1.612	7.025
4	-7.3	2.675	6.595
5	-7.2	2.846	6.642
6	-7.1	2.911	4.830
7	-7.1	2.979	6.947
8	-6.7	1.983	6.641
9	-6.6	11.982	14.281
10	-6.5	1.952	6.672
11	-6.5	12.973	15.704
12	-6.4	3.852	5.551
13	-6.4	3.409	4.937
14	-6.3	12.949	15.500
15	-6.1	20.319	23.002
16	-6.1	13.636	15.402
17	-6.1	2.542	7.147
18	-6.0	4.926	7.702
19	-6.0	2.522	3.253
20	-5.9	12.628	14.500

Writing output ... done.

İzotiyosiyanat, Glucosinolates

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.

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.

Klorojenik asit

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.2	0.000	0.000
2	-6.8	1.778	3.400
3	-6.7	3.062	4.765
4	-6.6	2.770	4.005
5	-6.6	1.763	2.829
6	-6.5	1.761	2.430
7	-6.5	4.389	5.570
8	-6.4	2.423	3.632
9	-6.4	2.140	2.650
10	-6.3	3.248	4.331
11	-6.2	1.428	2.087
12	-6.1	1.865	8.195
13	-6.1	14.061	15.457
14	-5.9	21.329	24.790
15	-5.9	13.452	17.094
16	-5.9	22.805	25.135
17	-5.9	4.811	7.356
18	-5.9	4.680	8.035
19	-5.8	14.903	17.302
20	-5.7	3.094	8.163

Writing output ... done.

Nikotinik Asit

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-4.7	0.000	0.000
2	-4.7	2.094	2.647
3	-4.5	1.194	2.057
4	-4.5	2.719	3.465
5	-4.5	2.968	3.733
6	-4.3	16.564	17.425
7	-4.1	2.905	3.877
8	-4.1	16.432	17.220
9	-4.0	23.306	24.210
10	-3.8	3.093	3.957
11	-3.8	1.649	2.086
12	-3.6	2.251	2.997
13	-3.6	17.037	17.893
14	-3.6	3.180	3.843
15	-3.5	25.436	26.390
16	-3.5	12.235	13.267
17	-3.5	18.107	18.928
18	-3.4	29.614	30.191
19	-3.4	15.769	16.563
20	-3.3	17.283	18.096

Writing output ... done.

Pantotenik Asit

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-4.8	0.000	0.000
2	-4.6	3.311	4.489
3	-4.4	3.606	5.712
4	-4.3	1.601	2.155
5	-4.2	19.077	20.228
6	-4.2	18.003	19.371
7	-4.2	2.957	5.383
8	-4.2	27.657	28.539
9	-4.2	1.425	2.092
10	-4.1	1.938	2.569
11	-4.1	28.803	29.751
12	-4.1	3.437	4.277
13	-4.1	1.742	2.342
14	-4.0	21.942	23.542
15	-4.0	15.101	16.267
16	-4.0	2.025	2.940
17	-3.9	19.642	20.551
18	-3.9	20.433	21.467
19	-3.9	13.397	14.528
20	-3.8	2.210	2.698

Writing output ... done.

Pinobenchin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.6	0.000	0.000
2	-7.2	2.481	5.975
3	-7.1	2.567	4.265
4	-7.1	2.171	6.497
5	-7.1	2.751	5.963
6	-6.8	12.035	14.168
7	-6.5	3.113	4.659
8	-6.5	1.499	2.128
9	-6.5	12.531	14.732
10	-6.4	11.850	14.048
11	-6.3	3.545	5.206
12	-6.0	13.539	15.608
13	-6.0	3.515	6.638
14	-5.8	20.882	23.587
15	-5.8	14.917	15.728
16	-5.8	12.357	14.052
17	-5.8	12.320	14.415
18	-5.7	3.154	6.834
19	-5.7	4.053	7.705
20	-5.6	3.143	6.873

Writing output ... done.

Pinocembrin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.5	0.000	0.000
2	-7.4	2.140	6.632
3	-7.3	2.899	5.976
4	-7.3	2.755	6.488
5	-7.2	2.627	4.472
6	-7.2	2.725	6.124
7	-7.0	2.439	5.924
8	-6.9	12.046	14.217
9	-6.9	2.635	6.367
10	-6.8	2.717	6.273
11	-6.7	12.371	14.639
12	-6.6	3.116	4.657
13	-6.4	3.223	4.845
14	-6.4	14.150	16.439
15	-6.3	20.064	22.610
16	-6.2	6.517	9.236
17	-6.0	12.711	15.240
18	-6.0	13.449	15.379
19	-6.0	4.543	7.220
20	-6.0	2.440	4.090

Writing output ... done.

Pinostrobin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.3	0.000	0.000
2	-7.3	3.490	4.768
3	-7.2	1.748	3.594
4	-7.1	1.225	1.481
5	-6.8	2.004	6.716
6	-6.7	11.358	13.443
7	-6.7	10.906	12.607
8	-6.4	12.746	14.767
9	-6.4	2.343	5.957
10	-6.3	11.136	12.944
11	-6.3	20.603	24.652
12	-6.1	11.252	13.937
13	-6.1	3.652	5.426
14	-6.1	2.330	4.002
15	-6.1	14.829	17.430
16	-6.0	3.371	6.665
17	-6.0	7.727	10.296
18	-5.9	11.287	13.757
19	-5.8	11.593	14.220
20	-5.7	7.820	11.526

Writing output ... done.

Quercetin

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.

Tectochrysin

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.3	0.000	0.000
2	-7.2	0.601	1.253
3	-7.2	1.585	3.395
4	-7.0	3.323	4.557
5	-7.0	1.584	2.958
6	-7.0	2.712	6.176
7	-6.8	11.784	13.581
8	-6.8	1.855	2.181
9	-6.8	2.076	6.801
10	-6.7	2.576	3.675
11	-6.6	2.980	6.274
12	-6.6	11.401	12.951
13	-6.5	2.503	5.986
14	-6.3	3.340	4.865
15	-6.2	20.296	24.348
16	-6.0	11.699	13.991
17	-6.0	14.304	16.774
18	-6.0	3.132	6.108
19	-5.9	8.962	11.300
20	-5.8	20.970	25.135

Writing output ... done.

ÖZGEÇMİŞ

Ceren DEMİR

A. EĞİTİM

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

Lisans: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2019, İstanbul

B. MESLEKİ DENEYİM

- Klinisyen (2020-devam), Bursa, Türkiye

C. 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.
- **Demir, C.**, Mehdizadehtapeh, L., Abdik, H., ve Tekiner, İ. H. (2021). Propolis Ve Arı Poleni İçeriği Bazı Etkin Bileşiklerin Crohn Hastalığı Üzerinde Etkilerinin *İn-Siliko* Ve *İn Vitro* Yöntemler İle Araştırılması. *Bursa 1.Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi*, 19 Aralık 2021. Bursa.