



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

MOLEKÜLER VE TIBBİ GENETİK DOKTORA PROGRAMI

**NUTRİGENETİK VE MİKROBİYOTA TESTLERİNİN BİREYE
ÖZGÜ KLİNİK KULLANIMI İÇİN TEST PANELLERİNİN
OLUŞTURULMASI**

Gülsen MERAL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Elif Sibel ASLAN

Haziran, 2024



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

MOLEKÜLER VE TIBBİ GENETİK DOKTORA PROGRAMI

**NUTRİGENETİK VE MİKROBİYOTA TESTLERİNİN BİREYE
ÖZGÜ KLİNİK KULLANIMI İÇİN TEST PANELLERİNİN
OLUŞTURULMASI**

Gülsen MERAL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Elif Sibel ASLAN

Haziran, 2024

TEZ ONAY SAYFASI



BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gölsen MERAL

İmza

X X X X

TEŞEKKÜR

Akademik hayata attığım ilk adımlardan itibaren doktora sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, kapısının her zaman açık olduğunu bildiğim, değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Elif Sibel Aslan’a,

Eğitim sürecimi çekilebilir ve keyifli kılan, ekibin bir parçası olmaktan son derece mutlu olduğum, çalışmalarımı gerçekleştirmeme imkan sağlayan ve destekleyen MERAL ailesine, teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsen MERAL



İçindekiler	Sayfa No
İç Kapak	-
Tez Onay Sayfası	-
Beyan	iii
Teşekkür	iv
İçindekiler	v
Simge/Sembol ve Kısaltmalar Listesi	vii
Tablolar Listesi	ix
Şekiller Listesi	x
Türkçe Özet ve Anahtar Kelimeler	xi
İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler	xii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Hassas Tıp	4
2.1.1. İnsan Genom Projesi	5
2.1.2. Nutrigenetik	5
2.1.3. Nutrigenomik	6
2.1.4. Epigenetik ve Epigenetik Mekanizmalar	8
2.1.4.1. Kromatin Modifikasyonları	9
2.1.4.1.A. Histon Modifikasyonu	9
2.1.4.1.B. Nonkovalent Histon Modifikasyonları	9
2.1.4.2. DNA Modifikasyonları	10
2.1.4.2.A. DNA Metilasyonunun Gen İfadesindeki Rolü	11
2.1.5. Epigenomik	12
2.1.6. Nutriepigenetik	12
2.1.7. Nutriepigenomik	12
2.2. Nutrigenetik Testlerin Klinik Kullanımı	13
2.3. Mikrobiyota Testlerin Klinik Kullanımı	15
2.4. Nutrigenetik ve Mikrobiyota Testlerin Kişiselleştirilmiş Tıpta Entegrasyonu	17
2.5. Nutrigenetik Paneller	18
2.5.1. Metilasyon Döngüsü ve Paneller	18
2.5.1.1. MTHFR (Metilentetrahidrofolat redüktaz)	20
2.5.1.2. TCN1 (Transkobalamin 1) ve TCN2 (Transkobalamin 2)	21
2.5.1.3. MTRR (Metiyonin sentaz redüktaz) ve MTR (Metiyonin sentaz)	23
2.5.1.4. PEMT (Fosfotidiletanolamin-N-metiltransferaz)	23
2.5.1.5. CBS (Sistatyonin beta sentaz)	24
2.5.2. Detoksifikasyon ve Paneller	25
2.5.2.1. CYP1A1	26
2.5.2.2. CYP1A2	27
2.5.2.3. GSTA1	28
2.5.2.4. GSTP1	28
2.5.2.5. COMT (Katekol- O-Metiltransferaz)	29
2.5.2.6. MAO (Monoaminoksidad)	30
2.5.3. D Vitamini Paneli	31
2.5.3.1. Vitamin D Reseptörleri (VDR)	31
2.6. Mikrobiyota	32

2.6.1. Mikrobiyota ve Epigenetik	34
2.6.2. Mikrobiyota ve Genetik	34
3. Gereç ve Yöntem	36
3.1. Gereç	36
3.2. Yöntem	36
3.2.1. Veri Toplama Yöntemi	36
3.2.2. Genetik Test Yöntemi	37
3.2.3. Mikrobiyota Test Yöntemi	37
4. Bulgular	38
4.1. Nutrigenetik Detoksifikasyon Test Sonuçlarının Analizi	38
4.2. Nutrigenetik Metilasyon Test Sonuçlarının Analizi	45
4.3. Nutrigenetik VDR Test Sonuçlarının Analizi	46
4.4. Nutrigenetik VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçlarının Analizi	48
5. Tartışma	50
5.1. Tartışma	50
5.1.1. Nutrigenetik ve Mikrobiyota Testlerinin Bireye Özgü Klinik Kullanımı İçin Test Panellerinin Oluşturulmasının Hassas Tıpta Önemi	51
5.1.1.1. Sülföröfan	51
5.1.1.2. Kurkumin	54
5.1.1.3. Kuersetin	55
5.1.1.4. Yeşil Çay	56
5.1.2. Nutrigenetik Metilasyon Test Sonuçlarının Tartışılması	58
5.1.3. Nutrigenetik VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçlarının Tartışılması	63
5.1.3.1. VDR	63
5.1.3.2. Mikrobiyota	65
5.1.3.3. VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçlarının İlişkisi	67
6. Sonuç ve Öneriler	69
I. Kaynakça	71
II. Ekler	97
Ek 1: Etik Kurul Onayı	97
III. İntihal Raporu	98

Simge/Sembol Ve Kısaltmalar Listesi

1C	: Tek karbon
4P	: Predictive, Preventive, Personalized, Participatory
A	: Adenin
BHMT	: Betain Homosistein Metiltransferaz
C	: Sİtozin
CBS	: Sistatinyonin beta sentaz
COMT	: Katekol O-metiltransferaz
CTH	: Sistein Gama Liyaz
CVD	: Kardiyovasküler Hastalıklar
CYP450	: Sitokrom P450 süper ailesi
DNA	: Deoksiriboz Nucleotid Acid
DNMT	: DNA Metiltransferaz
DNMT1	: DNA metiltransferaz1
E2	: 17 β -östradiol
ENCODE	: DNA Elementleri ENCyclopedia
G	: Guanin
GST	: Glutasyon S-Transferaz
GWAS	: Genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları
HC	: Haptokorrine
HDAC	: Histon Deasetilaz
İGP	: İnsan genom projesi
HT	: Haşimato Tiroidi
IF	: İntresik faktör
MAO	: Monoaminoksidaz
MS	: Multiple skleroz
MTHFD1	: 5, 10-metilentetrahidrofolat dehidrojenaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
MTR	: Metiyonin Sentaz
MTRR	: Metiyonin Sentaz Redüktaz
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbon
PEMT	: Fosfatidiletanolamin- N -metiltransferaz
PH	: Halk Sağlığı

PLP	: Piridoksal 5'-fosfat
PPM	: Hassas/Kişiselleştirilmiş Tıp
RXR	: Retinoik asit X reseptörü
SAM	: S-adenosilmetiyonin
SFN	: Sülforafan
TNP	: Single Nucleotid Polymorphism
T	: Timin
T1D	: Tip 1 diyabet
TC	: Transkobalamin
TCNI	: Transkobalamin I
TCNII	: Transkobalamin II
tHcy	: Homosistein
THF	: Tetrahidrofolat
U	: Urasil
VDR	: Vitamin D reseptör

Şekiller Listesi

Şekil No	Şeklin İsmi	Sayfa No
Şekil 2.1	Epigenetik Üzerinde Çevre Etkisi	8
Şekil 2.2	Epigenetik Mekanizmalar	10
Şekil 2.3	Metilasyon Döngüsü	19
Şekil 5.1.	Nutrasötiklerin Epigenetik Etkileri	51



Tablolar Listesi

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 2.1	MTHFR Gen Varyantları	20
Tablo 2.2	B12 Vitamin Düzeyini Etkileyen Genetik Varyantlar	22
Tablo 2.3	Kolin Metabolizmasını Etkileyen Genetik Varyantlar	23
Tablo 2.4	CBS Geninde Yukarı Regülasyona Sebep Olan Genetik Varyantlar	25
Tablo 2.5	CYP1A1 ve CYP1A2 Genetik Varyantları	28
Tablo 2.6	GST Genetik Varyantları	29
Tablo 2.7	COMT Genetik Varyantları	30
Tablo 2.8	MAO Genetik Varyantı	31
Tablo 2.9	D Vitamini Düzeyini Etkileyen Genetik Varyantlar	31
Tablo 4.1	Nutrasötiklerin Genlere Etkileri	38
Tablo 4.2	Katılımcıların Özellikleri	39
Tablo 4.3	Sülforafanın COMT ve CBS Üzerindeki Etkileri	40
Tablo 4.4	Sülforafanın CYP1A1, CYP1A2, GST ve CBS Üzerindeki Etkileri	41
Tablo 4.5	Kurkuminin CYP1A1, CYP1A2 ve MAO Üzerindeki Etkileri	42
Tablo 4.6	Kuersetin CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO Üzerindeki Etkileri	43
Tablo 4.7	Yeşil Çayın CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO Üzerindeki Etkileri	44
Tablo 4.8	Metilasyon Paneli Test Sonuçları	45
Tablo 4.9	VDR Test Sonuçları	47
Tablo 4.10	VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçları	48

TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELELER

İnsan genom projesinin 2003 yılında tamamlanmasının ardından insanlar arasındaki genetik çeşitliliğin insan sağlığı üzerindeki etkisi daha iyi anlaşıldı. 4P (Predictive (Tahmin Edici), Preventive (Önleyici), Personalized (Kişiselleştirilmiş), Participatory (Katılımcı) tıp olarak da adlandırılan hassas tıp, kişisel sağlık risklerinin belirlenmesinde, kronik hastalıkların önlenmesinde, teşhis edilmesinde ve tedavisinde kullanılmakta ve bireysel sağlığı etkileyen fenotipik, genotipik ve çevresel faktörlerin belirlenmesini amaçlamaktadır. Beslenmede hastalıkların önlenmesinde, tedavisinde veya desteklenmesinde önemli unsurlardan biridir. Hassas sağlık sistemleri anlayışında kişiye özel yaklaşımın kullanıldığı ve kişiye özel beslenmenin önemi artık daha da artıyor. Kalıtsal genetik varyantların nutrasötiklerin alımı ve metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmayı ve hastaların nutrigenetik temelli epigenetik takviye tercihlerinin etkisini vurgulamayı amaçlamaktayız Kişilerin beslenmesinde nutrigenetik temelli beslenmenin önemi anlaşılmakla beraber. Nutrigenetik ve nutrigenomik araştırmaları multidisipliner klinik uygulamaya dönüştürmek en zorlu olanıdır. Artık fenotip ve genotip ile ilgili verilerin entegre edilmesi gerektiği açıktır. Fenotip ve bireylerin genetiğine uygun beslenme, yaşam tarzı ve takviyelerin kullanılması klinik başarıyı artıracaktır. Burada önemli olan, eğer epigenomik bir yaklaşım benimsemek istiyorsak, nutrigenetiği, mikrobiyotayı ve kişiselleştirilmiş risk analizlerini test sonuçlarından çıkarmamız gerektiğidir. Nutrigenomik alanını daha derinlemesine araştırdıkça, bir bireyin genetik yapısını anlamanın, potansiyel riskleri en aza indirirken diyet seçimleri ve takviyelerinin potansiyel faydalarını optimize etmek için hayati önem taşıdığı giderek daha açık hale geliyor.

Anahtar kelimeler: Kişiselleştirilmiş beslenme, Nutrigenetik, Nutrigenomik, Epigenetik, Nutrigenomik, Mikrobiyota, Halk Sağlığı

İNGİLİZCE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELEER

After the completion of the human genome project in 2003, the impact of genetic diversity among humans on human health was better understood. Precision medicine, also called 4P (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory) medicine, is used in determining personal health risks, preventing, diagnosing and treating chronic diseases and aims to identify phenotypic, genotypic and environmental factors that affect individual health. Nutrition is one of the important elements in preventing, treating or supporting diseases. The importance of personalized nutrition, where a personalized approach is used in the understanding of sensitive health systems, is now increasing. We aim to investigate the effects of hereditary genetic variants on the intake and metabolism of nutraceuticals and to emphasize the effect of patients' nutrigenetic-based epigenetic supplement preferences. Although the importance of nutrigenetic-based nutrition in people's nutrition is understood. Translating nutrigenetics and nutrigenomics research into multidisciplinary clinical practice is the most challenging. It is now clear that data on phenotype and genotype need to be integrated. The use of nutrition, lifestyle and supplements appropriate to the phenotype and genetics of individuals will increase clinical success. The point here is that if we want to take an epigenomic approach, we need to extract nutrigenetics, microbiota, and personalized risk analyzes from test results. As we delve deeper into the field of nutrigenomics, we realize that understanding an individual's genetic makeup is vital to optimizing the potential benefits of dietary choices and supplements while minimizing potential risks. It is becoming increasingly clear that it is important.

Keywords: Personalized nutrition, Nutrigenetic, Nutrigenomics, Epigenetic, Nutrigenomics , Microbiota , Public Health

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıp alanında gelişmelerin son yüzyılda ivme kazanmasıyla beraber genetik alanında yapılan çalışmalar, kişiye özel tedavi yaklaşımının önemini her geçen gün arttırmaktadır. Büyük ümitler ile başlayan İnsan Genom Projesinin 2003 yılında tamamlanmasının ardından insanlar arasındaki genetik varyasyonlar, hassas tıp ve kişiselleştirilmiş tıp kavramlarını tıp dünyasına kazandırmıştır.

Hassas tıp, kişinin sağlık risklerinin genetiğine, fenotipik ve çevresel faktörlerinin etkisini belirlemeye çalışmaktadır. Sağlık risklerinin belirlenmesi kronik hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde hastalıklara yönelik öngörme, önleyici ve tedavi hizmetlerinin kişiselleştirilmesi ve bireylerin aktif katılımı olarak tanımlayabileceğimiz 4P tıbbi olarak da adlandırılan hassas tıp herkese aynı yaklaşım yerine kişiye özel tıp uygulamaları yaklaşımını gündeme getirmektedir. Hassas tıbbın modern tıp ve eczacılıkta her geçen gün önemi anlaşılmaktadır. Tıp alanında kullanılan ilaçların bazı hastalarda iyi olduğu bazı hastalarda ise yan etkisinin fazla veya ilaç etkisinin az olduğu görülmekte ama ilaç seçiminde karar vermekte oldukça zorlanılmaktaydı. Kanser gibi ciddi hastalıkların tedavisinde başarı oranlarında en önemli nokta ilaç seçimlerinde karar vermektir. Hassas tıpta özellikle farmakogenetik alanındaki gelişmelerin tıp alanında tedavi başarısını arttırdığı görülmüştür (Tekpınar ve Erdem, 2019; Çamlıca ve Aslan, 2022).

Hassas/Kişiselleştirilmiş Tıp (PPM) ve Halk Sağlığı (PH) ortak bir hedefi paylaşıyor. PPM, bilim insanlarına yaşamın genetik yapı taşlarını sunar. PPM'nin başarılı olması için nüfus perspektifine ihtiyaç vardır. Halk Sağlığı genomik açıdan multidisipliner bir vizyon vaat ediyor (Burke et al., 2010; Cassiman, 2011; Cesuroğlu et al., 2012; Boccia 2014).

İnsan genom projesi, DNA Elementleri ENCyclopedia (ENCODE), Haplotip Harita Projesi ve son olarak da çevre koşullarının insan fenotipi üzerindeki önemini araştırmak amacıyla EPIGENOME projesi yürütülerek epigenetiğin insan sağlığındaki önemi anlaşıldı (Bradbury, 2003; Thorisson et al., 2005; Moraes ve Góes, 2016).

Genetik temelli beslenme olarak kısaca tanımlayabileceğimiz Nutrigenetik ve çevre koşulların etki ettiği Epigenetik yolculuğunda genotip-fenotip sorusuyla sıkça karşılaşılmaktadır. Genotip, kişilerin sahip olduğu genetik kodlarıdır. Fenotip ise

kişilerin çevre koşulları ve genotipin etkisi ile ortaya çıkan dış görüntüsü olarak tanımlanmaktadır. İnsanların genetik yapısına bakıldığında %99,99 aynı olsa da %0,01 değişim yani TNP'ler (Tek nükleotit polimorfizmi: DNA (deoksiribonükleik asit) dizisinde bir bazın yerini başka bir bazın almasıdır) bu değişikliklere sebep olmaktadır. Fenotipteki kişisel farklılıkların, beslenme, yaşam şartları, hayat tarzı, sosyo-kültürel ve ekonomik seviyelerin değişimi-etkileşimi gibi farklılıklardan ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Kişilerin Parmak izi olan bu genetik farklılıklarda genetik özellikleri ortaya çıkarılarak bu genetik yapılarına göre kişilere özel beslenme programları hazırlanabilmektedir. Bu farklılıkların başında yukarıda belirttiğimiz gibi tek nükleotit değişikliği sonucu oluşan TNP'ler gen ekspresyonunu etkileyebilirler (Koç, 2018; Kiani et al., 2022; Meral ve Aslan, 2023).

Farklı karmaşık hastalıklar (kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ve kanser) için kişiselleştirilmiş yaklaşım ve daha güvenli ilaç seçimlerine yardımcı olmak için genetik ve mikrobiyota kullanılmalıdır (Hardy & Tollefsbol, 2011; Meral ve Aslan, 2023).

Genetik kadar mikrobiyomda da gözlemlenen yapılar bağırsak mikrobiyotasında önemli rollere sahiptir. Bu roller göz önüne alındığında zaman içerisinde çevresel faktörlerin etkisiyle bozulmaya açık olan mikrobiyota epigenetik değişikliklere sebep olmaktadır. Bu değişiklikler kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları ile düzeltilebilir ya da engellenebilir (Woo ve Alenghat, 2022). Bu şekilde kişiye özgü beslenme ve ilaç kullanımının kişinin yaşamında oldukça etkili olacağı göz önünde bulundurulmaktadır. Kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak tanımlayabildiğimiz epigenetik mekanizmaların önemli rol aldığı kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon, otoimmün, kanser gibi hastalıklarda kişiselleştirilmiş önleme yapmak ve daha güvenli ilaç seçimlerine yardımcı olmak için genetik ve mikrobiyota testlerin kullanımı her geçen gün önem kazanmaktadır (Hardy ve Tollefsbol, 2011; Koç, 2018; Meral ve Aslan, 2023).

Nihayet, genetik mirasımız veya genotipimiz olan "neye sahip olduğumuz" ile her birimizin günlük yaşam tarzıyla örneklenen "ne yapıyoruz" arasındaki etkileşimin sonuçlarına sahibiz. Bu çerçevede, genetik testler (nutrigenetik, epigenetik, farmakogenetik, mikrobiyota) yoluyla yaklaşımımız, her kişiyi kendi uygun bağlamına göre (fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı faktörleriyle ilgili) incelemektir.

Kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların tedavi yaklaşımlarında klinikte kullanılan nutrasötikler, genetik testlere ve mikrobiyota analizlerine göre kişiye özel olmalıdır. Bu bakış çerçevesinde önce hastaya zarar vermeme ilkesi ile çalışmamızın tıp alanında genetik-mikrobiyota test yaklaşımıyla nutrasötik kullanımına katkısı olacağına inanmaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hassas Tıp

Günümüzde sağlık hizmetlerinin geleneksel tıbbi yaklaşımları kullanımı ile bireylerin sağlık yönetimi etkin bir şekilde sağlanamamaktadır. Hastaya göre değil hastalıklara göre standart teşhis ve tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan check-up uygulamalarında bireylerin mevcut sağlık durumu ile ilgili bilgi verilmekte ve herkese standart reçeteler yazılmaktadır. Oysa kullanılan ilaçlara verilen tepkiler bile herkes için aynı değildir. Bu nedenle geleneksel tıbbi uygulamalar yerine yeni bir sağlık modelinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Çamlıca ve Aslan, 2022).

Hassas tıp, "doğru kişiye doğru zamanda doğru tedavi" sağlamak amacıyla bireylerin genetik özelliklerini, yaşam tarzını ve çevresel faktörleri tıbbi tedavi ve önleme stratejilerine dahil ederek sağlıkta "herkese uyan tek çözüm" yaklaşımlarından daha etkili olabilecek, bireysel olarak uyarlanmış önleyici veya tedavi edici tıbbi müdahalelerin uygulanmasına olanak tanımaktadır (Roberts et al., 2021). Bireyler, belirli bir hastalığa duyarlılıkları veya belirli bir tedaviye verdikleri yanıtlar açısından farklılık göstermektedir. Bu nedenle tıbbi tedavinin her hastanın bireysel özelliklerine göre uyarlanması gerektiği anlayışını savunan Hassas tıp, sağlık bakım kararlarını belirli bir hasta için en etkili tedaviye yönlendirirken hem o bireye uygulanan bakım kalitesini arttırmakta hem de gereksiz teşhis testleri ve tedavilere olan ihtiyacı azaltmaktadır (Ginsburg and Phillips, 2018).

2011 yılında Ulusal Araştırma Konseyi, hassas tıp için: "Tıbbi tedavinin her hastanın bireysel özelliklerine göre uyarlanması" tanımını benimsemiştir. Hassas tıp; hasta bireyleri, belirli bir hastalığa duyarlılıkları veya belirli bir tedaviye verdikleri yanıtlar açısından farklılık gösteren alt popülasyonlara ayırmak için kullanılır. Önleyici veya tedavi edici müdahaleler daha sonra fayda sağlayacak olanlara yoğunlaştırılabilir, fayda sağlamayanlar için ise masraf ve yan etkilerden kaçınılabilir. Belirli bir hasta için en etkili tedaviyi sağlar ve böylece gereksiz tanısal test ve tedaviye olan ihtiyacı azaltırken bakım kalitesini artırır (Ginsburg and Phillips, 2018).

2.1.1. İnsan Genom Projesi

İnsan Genomu Projesi (İGP) 1990 yılında başlatıldı ve 2003 yılında tamamlandı. İGP'nin bu 13 yıllık gelişimi sürecinde genetikle ilgili bilim önemli ölçüde gelişti. Genomumuzun gizemlerini çözmek için yetersiz kalan İGP projesini takiben elde edilen verilerin yorumlanması için Eylül 2003'te ENCODE Projesi başlatıldı. ENCODE projesi, 440 bilim insanından oluşan bir ekip ile kurulan 32 araştırma grubu tarafından geliştirildi. Proje, protein kodlayan genler ve kodlamayan genler, transkripsiyonu düzenleyen elementler, kromozomun yapısından sorumlu elementler ve dikkate alınan diğer fonksiyonel diziler gibi insan genomunda kodlanmış tüm fonksiyonel elementleri içeren bir katalog hazırlamayı amaçladı (Moraes and Góes, 2016).

Uluslararası HapMap Projesi de İGP'yi takiben başlatılan projelerden biridir. Bu projenin amacı, insan hastalıklarının genetik nedenlerine yönelik araştırmaları hızlandırmak amacıyla insan genomundaki ortak genetik çeşitlilik kalıplarını haritalamak ve anlamaktır (Thorisson et al., 2005). Bu projede, insan genetik çeşitliliğini temsil eden TNP'lerin keşfedilmesiyle, TNP genotipleme dizisi teknolojisi kullanılarak genotipleme çalışmaları yapılmıştır. Uluslararası 1000 Genom Projesi ise HapMap projesinin devamı niteliğindedir ve bu çalışma, yeni nesil dizileyicileri kullanarak insan popülasyonlarının genetik çeşitliliğini kapsamlı bir şekilde açıklamayı amaçlamıştır (Tanjo et al., 2021). 1000 genom projesi; polimorfik insan DNA dizisinin varyasyonunun tam açıklanması için çalışırken, genotip-fenotip ilişkilerini tanımlamak için birçok bireyin genomları arasındaki genetik varyantların test edilmesini içeren Genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) insan genetiği üzerinde büyük bir etkisi olmuştur (Gök ve ark., 2017).

2.1.2. Nutrigenetik

DNA protein kodumuzdur. Vücudumuzda bir hücrede nükleus denilen ve 46 kromozom içeren bir çekirdek bulunmaktadır. 20 yıl süren İnsan Genom Projesi tamamlandıktan sonra yaklaşık 30.000 gen ve bir kromozomda 3.2 milyar genetik nükleotit baz olduğu bulunmuştur. Yeni bilgi ile yaklaşık 30.000 gen olduğunu biliyoruz. Bu genler kodlama yoluyla protein oluşturur. Bu proteinler hücresel işlevlerde görev almaktadır (Meral ve Aslan, 2023).

DNA'nın yapısında G (Guanin), A (Adenin), T (Timin), C (Sitozin) harfleriyle gösterilen 4 tip azot bazı bulunmaktadır. Bu bazlar DNA'mızın genetik kodunu oluşturur. RNA'mızda DNA'mızdaki bazlardan G, A, C bulunmakta ancak RNA'da T yerine U (Urasil) bulunmaktadır. Nükleotit yapısında; bir şeker molekülü, azot içeren bir baz ve bir fosfat grubu bulunur. Nükleotit için omurgayı şeker molekülü oluşturur. Riboz veya deoksiriboz olarak kimyasal yapısına bağlı olarak sınıflandırılır. Riboz RNA oluşturmak için kullanılırken deoksiriboz DNA'da kullanılır. Şeker molekülünün bir tarafına bir fosfat grubu bağlıdır. Fosfat grubu şeker molekülünü diğer nükleotitlere bağlayarak uzun zincirler oluşturmalarını sağlar. Fosfat grupları çoklu olanlar eklendiğinde enerji sağlayabilir. Azot içeren baz, şeker molekülünün diğer tarafına bağlanır (Minchin and Lodge, 2019).

Nutrigenetik, genetik düzeyde diyetle verilen cevabı etkileyen bireysel farklılıkları incelemektedir. Kişilerde besinlerin alımı ile genetik düzeyde farklı bünyesel cevaplara neden olur. Bu farklılaşmaya sebep olan mekanizma genelde TNP düzeyinde olabilir (Kiani et al., 2022). Bu kişiler arasında genetik farklılıklara sebep olan tek nükleotid polimorfizmler, diyetlere farklı yanıtlara sebep açmaktadır. TNP profillerinin ortaya konmasıyla hastalıklara yatkınlık ve ilaçlara verilen cevap konusunda öngörülerde bulunabilmektedir. Yapılan epidemiyolojik ve biyomedikal araştırmalarla farklı popülasyonlardan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının TNP tayini ve karşılaştırılması yapılmaktadır. Böylece diyabet, kardiyovasküler hastalıklar vb. hastalıklara yatkınlık ve süreçlerin belirlenmesine olanaklar sağlamaktadır (Anderson et al., 2003).

Genel olarak bakıldığında genetik farklılığı sağlayan “polimorfizmler” kişilerin hastalıklara yatkınlıklarını ve kişisel farklılıklarını belirlemekle kalmayıp kişiye özel beslenmenin de temelini oluşturmaktadır. Kişilerin parmak izleri gibi beslenmesi de özel olmalıdır. Herkese aynı diyeti uygulamak ve aynı takviyeleri vermek ne kadar doğrudur? (Anderson et al., 2003; Meral ve Aslan, 2023).

2.1.3. Nutrigenomik

Nutrigenomik, besinlerin genom ve gen ifadesi üzerindeki etkilerini analiz etmek için gelişmiş genomik araçlarının kullanıldığı yeni ortaya çıkan bir alandır. Besinler ve genler arasındaki etkileşimi tanımlamak için “Nutrigenomik” terimi oluşturulmuştur. Nutrigenomik; genetiği beslenme, fizyoloji, biyokimya, metabolomik, proteomik, transkriptomik ve biyoenformatik ile ilişkilendirir (Fenech

et al., 2011). Bu nedenle nutrigenomik, belirli popülasyonların veya bireylerin belirli diyetlere verdiği fizyolojik tepkileri araştırmak, analiz etmek ve anlamak için moleküler teknikleri uygulayan beslenme çalışması alanıdır. Ayrıca diyet bileşenlerinin, transkripsiyon öncesi, transkripsiyon sonrası ve translasyon düzeylerinde gen ekspresyonunu nasıl etkileyebileceğini ve bu belirli proteinlerin fonksiyon kazancı veya kaybına neden olabileceğini açıklamaktadır (Kiani et al., 2022).

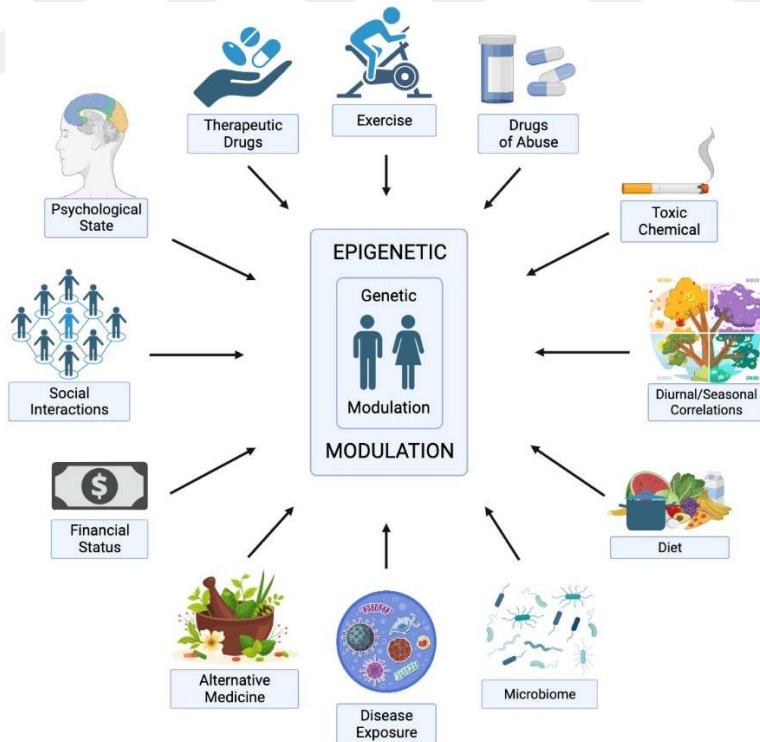
Nutrigenomik, besinler ve genetik faktörler arasındaki ilişkileri araştırırken besin veya birleşenlerin DNA dizisindeki genlerin fonksiyonel protein yapılarına (gen ekspresyonunun) nasıl dönüştüğünü inceler. Basitçe, bu durum genlerin açık(aktif) olup olmadıklarını belirtir. İnsandaki genlerin hepsi, aynı anda aktif değildir. Yaklaşık olarak insanlarda 30.000 gen olduğu bilinmektedir. Gen ifadesi veya diğer bir deyişle gen ekspresyonunun her adımı, transkripsiyondan ve post-translasyonel modifikasyona kadar birçok aşamada değişebilir. Gen düzenlenmesi, hücreye; hücre farklılaşması, morfogenezis ve canlıdaki çok yönlü adaptasyonun temellerini oluşturan, yapı ve fonksiyonların kontrolünü verir. Kısacası nutrigenomik; beslenme ile metabolik yolların nasıl etkilendiğini ve diyetle bağlı hastalıklarda beslenmenin hastalıkların oluşumundaki etki mekanizmalarını inceler. Nutrigenomik besin-gen etkileşiminde, yediğimiz besinler reseptörler ile DNA'ya bağlanıp transkripsiyon denilen DNA'dan protein yapılımlı için RNA kodlanmasını etkilemektedir. Kısaca yazılımımızı değiştirebilmektedir. İkinci olarak, herhangi bir gıda vücudumuza girdiği anda bazı genlerin ekspresyonunu ya açar ya da kapatır (açık=aktif gen, kapalı=pasif gen). Epigenetik değişiklik yaparak protein sentezini etkiler (Kiani et al., 2022; Meral ve Aslan, 2023).

Beslenme genomiği, besinlerin genom, metabolom ve proteom üzerindeki etkilerini ve genetik varyasyonun diyet ve hastalık arasındaki etkileşimini ele alan nutrigenomu araştırır ve bireyin genetik yapısına dayanan diyet önerileri için bir temel sağlar. Nutrigenomik araçların uygulanması, besin alımının, yetersiz beslenmenin, metabolik sendromun ve onun komplikasyonlarının biyobelirteçleri üzerinde sayısız çalışmaya yol açarken aynı zamanda bireyler ve popülasyon alt grupları için kişiselleştirilmiş diyet önerileri belirlenmesini, mikro besinlerin emilimi ve metabolizmasının değişkenliği ile ilgili çoklu genetik polimorfizmlerin birleşiminin keşfedilmesini sağlamıştır. Nutrigenomik; transkriptom, proteom ve metabolomdaki diyetle veya besleyici kaynaklı değişikliklere değinirken, nutrigenetik; mutasyonlar,

TNP'ler, kopya-sayı değişimi gibi genetik eğilimin etkisi ile ilgilidir (Farhud and Yeganeh, 2010; Kiani et al., 2022; Meral ve Aslan, 2023).

2.1.4. Epigenetik ve Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ifadesinde meydana gelen ve nesillere aktarılan kalıtsal değişiklik olarak 1994 yılında tanımlanmıştır. Anne karnında başlayan yeniden programlama ile hücre farklılaşması ve devam eden süreçte epigenetik drift (epigenetic sürüklenme) ile yaşamımız çevre koşulların etkisi ile belli genlerin aktivasyonunun belirlenmesini sağlar. Tüm bu süreçte, erişkinlerde hücre yenilenmesi, gen imprinting (gen damgalanması) X kromozom inaktivasyonu gibi olaylar gerçekleşmekte ve senkronize çalışmaktadır. Bu epigenetik mekanizmaların çevre koşulları ile değişmesi kanser, otoimmün ve nörolojik hastalıklar gibi epigenetik mekanizmaların önemli olduğu hastalıkların ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır (Şekil 2.1) (Holliday, 2006; Meral ve Aslan, 2023).



Şekil 2.1. Epigenetik üzerinde çevre etkisi

Epigenetik mekanizmalar ikiye ayrılmaktadır:

Gen İfadesini Dolaylı Yoldan Kontrol Eden Mekanizmalar: Kodlanmayan RNA (siRNA, miRNA vb.), post-transkripsiyonel mekanizmaları mRNA'yı etkileyip protein sentezi üzerindeki etkisini içerir (Holliday, 2006; Meral ve Aslan, 2023).

Gen İfadesini Doğrudan Kontrol Eden Mekanizmalar: Kromatin ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır (Holliday, 2006; Meral ve Aslan, 2023) (Şekil 2.2).

2.1.4.1. Kromatin Modifikasyonları.

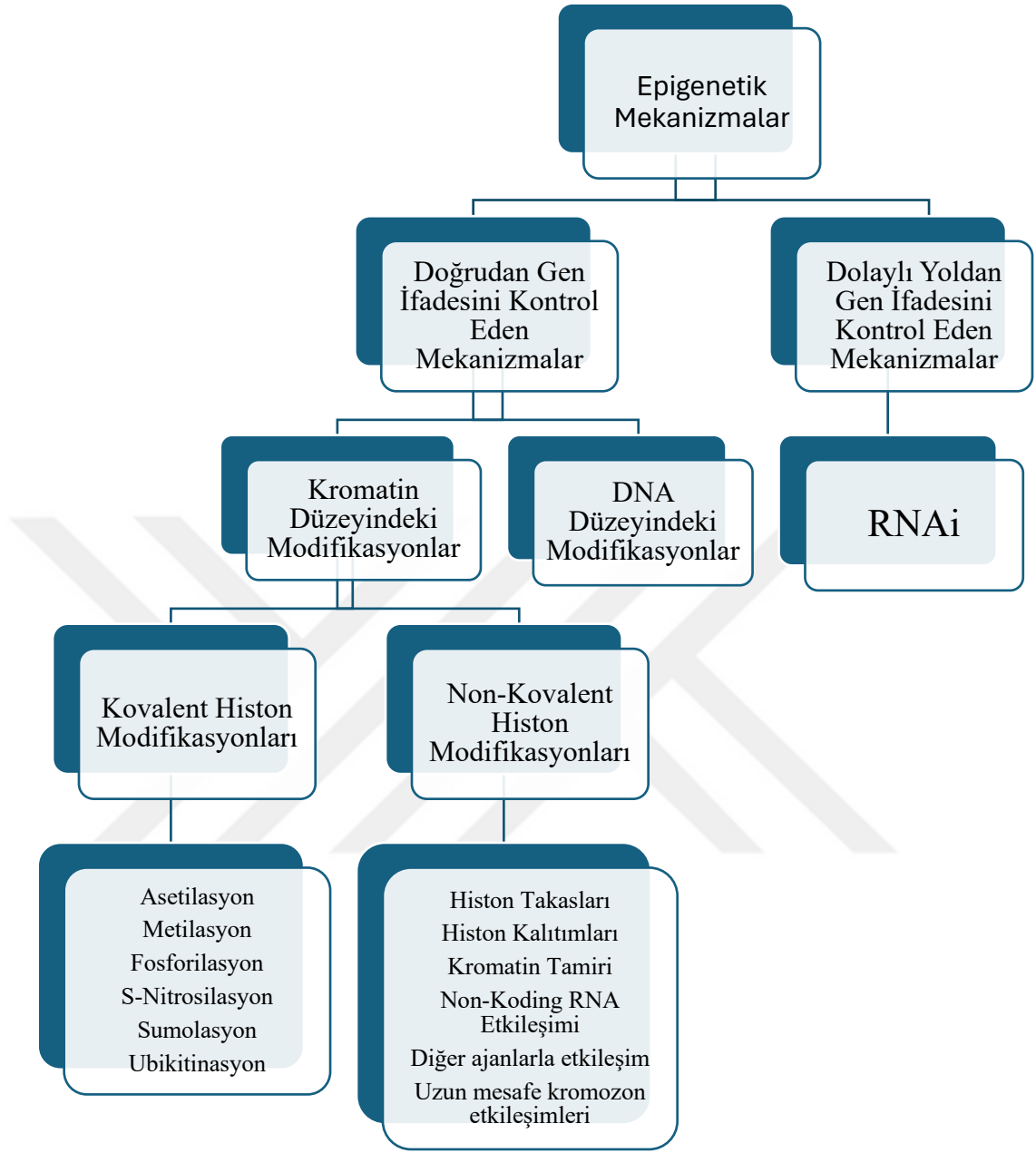
Bu epigenetik mekanizmalar genlerin sessizleşmesine neden olabilir. Kovalent ve nonkovalent olarak ikiye ayırabiliriz. Bu gendeki epigenetik değişim o genin inaktive edici bir delesyon ve mutasyon gibi bir genetik mekanizmalarla eşdeğerdir (Meral ve Aslan, 2023).

2.1.4.1.A. Histon Modifikasyon.

Histon Modifikasyonlarında H2A, H2B, H3, H4 gibi kromatin ile ilişkili proteinler ile etkileşerek, genin transkripsiyon aşamasında değişiklik sağlayıp, gen ifadesinin düzenlenmesini sağlayan faktörlerdir. Histon proteinleri terminal uçları bazik aminoasit yapısındadır ve nükleozomdan çıkıntı yapar. Bu proteinler metilasyon, fosforilasyon, ubiquitinizasyon, ADP-ribozilasyon ve sumolasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar ile histonları elektrostatik olarak etkiler. Bu değişim kromatin gevşemesi veya sıkılaşmasına sebep olarak DNA'nın promotor bölgesinde transkripsiyonu düzenleyen protein yapılarının ulaşılabilirliğini ve bunun sonucu gen ifadesini değiştirebilmektedir (Meral ve Aslan, 2023).

2.1.4.1.B. Nonkovalent Histon Modifikasyonları.

Kromozom arası veya kromozom içi etkileşimler, kromatin tamiri, histon takasları kodlanmayan RNA (siRNA, miRNA) etkileşimi nonkovalent histon modifikasyonlarıdır (Meral ve Aslan, 2023).



Şekil 2.2. Epigenetik Mekanizmalar

2.1.4.2. DNA Modifikasyonları.

DNA metilasyonu, DNA modifikasyonlarından en çok çalışılan ve en işlevsel olanıdır. Teknolojinin ve genetik araştırmaların artması ile hastalıklarda metilasyonun farklı etkilerini görmek kolaylaşmıştır. DNA metilasyonunun genlerin ifadesindeki değişikliklerinin tespiti ve bununla beraber epigenetik saat ile biyolojik yaşın belirlenmesinde DNA metilasyon tekniklerinin kullanılmasının gelecekte hastalıkların erken teşhisinde ve patogenezinin anlaşılmasında katkı sağlayacağı

düşünülmektedir. DNA metilasyonu, kanser başta olmak üzere diğer epigenetik mekanizmaların önemli olduğu kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, alerji, otoimmün hastalıklar, obezite, diyabet gibi hastalıkların erken tanısı ve ilerlemesi konusunda biyobelirteç olabilmesi bakımından ümit vadetmektedir (Li and Tollefsbol, 2021; Meral ve Aslan, 2023).

2.1.4.2.A. DNA Metilasyonunun Gen İfadesinde Rolü.

DNA metilasyonu, epigenetik mekanizmaların en sık konuşulan mekanizmasıdır. Bu kimyasal reaksiyon, DNA metil transferazlar (DNMT) tarafından katalizlenmektedir. DNA metilasyonu kovalent bir modifikasyondur. C bazının 5. karbonuna bir metil grubu (-CH₃) eklenmesiyle 5-metil sitozin (5m-C) yapısının oluşmasıyla gerçekleşir. DNMT enzimleri bu reaksiyonda metil grubu donörü olan S-adenozil-Lmetiyonin (SAM) kullanmaktadırlar. Beş DNA metil transferaz enzimi bulunmaktadır: DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L ve DNMT2. Bunlardan DNMT1, DNA zincirinde kurulu olan metilasyon paternlerinin yeni zincirlere aktarılmasından sorumludur. DNMT3A ve DNMT3B ise de novo metil transferazlar olarak adlandırılır, gelişimin erken evrelerinde kurulan ilk metilasyon paternlerinin oluşturulmasından sorumludurlar. DNA metilasyonu genelde genomdaki C ve G çiftlerinin ardarda sıralanmasıyla oluşan CpG dizilerinin yoğunlaştığı bölgelerde gerçekleşmektedir. CpG adacıkları korunan bölgelerdir ve genellikle genlerin promotor bölgelerinde yerleşim göstermektedir. Genlerin DNA metilasyonu karşılaştırıldığında, bu genlerin ifade edilmedikleri hücrelerde, genelde daha yoğun bir biçimde metillendikleri gözlenmiştir. DNA metilasyonu, tek bir çeşit hücre olan embriyonik kök hücrenin farklılaşarak 200'ün üzerinde farklı somatik hücreye dönüşmesinde rol oynamaktadır. Organizmanın gelişimi ve devamı için sürekli olarak ifade edilmesi gereken ve düzenleyici genlerdeki CpG adacıkları, DNA metilasyonuna karşı dirençli bölgelerdir. CpG adacıkları yalnızca promotör bölgelerde değil diğer bölgelerde de bulunur, bu da CpG adacıklarının metillenmesini ve genomik stabiliteyi sağlamaktadır (Toparslan ve ark., 2015; Li and Tollefsbol, 2021). DNA metilasyon özellikle aynı genetik yapıya sahip olan bireyler arasındaki fenotip farklılıklarda ve bu farklılıkların kalıtsal nitelik kazanması bakımından önemli bir görev üstlenmektedir. Dolayısıyla, metilasyon, aynı genetik yapıya sahip bireyler arasındaki fenotipik farklılıklara rağmen bu değişikliklerin kalıtsal nitelik kazanmasında da kritik görev üstlenmektedir (Toparslan ve ark., 2015; Meral ve Aslan, 2023).

2.1.5. Epigenomik

Epigenom, spesifik çevresel koşullar altında veya farklı hücre tiplerinde DNA metilasyon modelleri, histon modifikasyonları ve kromatin yapısı dahil olmak üzere genom çapında epigenetik olayların kapsamlı bir şekilde toplanmasını ifade eder (Lu et al., 2020). Epigenom, hücre tipinden hücre tipine farklılık gösterebilir. Her bir hücrede, transkripsiyon faktörünün DNA'ya erişimini inhibe ederek veya kolaylaştırarak gen ekspresyonuna aracılık eder ve gen ekspresyonunu çeşitli şekillerde potansiyel olarak modüle edebilir (Wang and Chang, 2018).

Epigenom, erken yaşamdaki kapsamlı epigenetik yeniden programlama dönemlerinde, özellikle de epigenomun kurulduğu ve çevresel etkenlerin yeniden programlanmasını düzenleyen süreçlere müdahale edebildiği doğum öncesi, neonatal ve ergenlik dönemlerinde çevresel faktörlere karşı daha duyarlı görünmektedir (Bordoni and Gabbianelli, 2019).

2.1.6. Nutriepigenetik

Nutri-epigenetik, epigenomun modülasyonunda diyet bileşenlerinin rolünün incelenmesidir. Epigenetik, belirli genlerin nasıl ve ne zaman açılıp kapatılacağını düzenleyen süreçlere odaklanırken epigenomik, yüksek verimli yöntemlerle mümkün kılınan birçok gendeki küresel epigenetik değişikliklerin analizini ifade eder. Bu nedenle, nutri-epigenetik, beslenmenin belirli bir genin nasıl açılıp kapatıldığını düzenlediği sürece odaklanırken, nutri-epigenomik ise çok sayıda gen ve beslenme arasındaki etkileşimin analizinin yanı sıra farklı dokular arasında değişebilen küresel gen ekspresyonu üzerindeki etkilerin analizini ifade eder (Joseph et al., 2016; Gabbianelli et al., 2020).

2.1.7. Nutriepigenomik

Beslenme, hem genom hem de epigenom ile etkileşime girebilen çevresel faktörler arasında en etkili olanlardan biridir. Sadece genomumuz gıda ve besin maddelerine duyarlılığı etkilemez, beslenme de epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ifadesini değiştirebilir. Son zamanlarda, birçok besin maddesinin çeşitli hastalıkların önlenmesi ve hafifletilmesindeki rollerinin bilindiği geniş yelpazedeki faaliyetler arasında epigenetik etkiler ortaya çıkan bir önem kazanmıştır. Besinlerin epigenetik modifikasyonlar yoluyla insan sağlığı üzerindeki etkilerini tanımlayan bu özel

araştırma alanına, beslenme epigenomisi veya “nutriepigenomik” adı verilmiştir (Bordoni and Gabbianelli, 2019).

Nutriepigenomik, DNA sekans varyasyonunun besinlere nasıl tepki verdiğini ifade eden nutrigenomik ile yakından ilişkilidir ancak, nutriepigenomik genler ve beslenme arasındaki etkileşimin analizinin ve farklı dokular arasında değişebilen küresel gen ekspresyonu üzerindeki etkilerin analizini ifade eder (Ali et al., 2021). Nutriepigenomik, gen ekspresyonunu ve fonksiyonunu etkileyen DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlayıcı olmayan RNA aktivitesi gibi tüm epigenetik düzenleyici süreçler üzerinde beslenmenin etkisinin incelenmesidir (Razali et al., 2022).

2.2. Nutrigenetik Testlerin Klinik Kullanımı

Nutrigenetik temelli beslenmenin amacı herkese uyan bir diyet ve takviyenin aksine, bireylerin nutrigenetiğine dayalı bir beslenme düzenlenmesini önermektir. Nutrigenetik temelli bir yaklaşım klinik başarıyı arttırmakla beraber kişilerin gereksiz supplement kullanımını da azaltacaktır. Son zamanlarda hızla artan nutrigenetik temelli hasta yaklaşımları ve eğitimlerin artması genotip temelli beslenme önerilerinin bilimsel geçerliliği ve kanıtlarının değerlendirilmesi ve fenotipe yansıyan yanlış diyetlerin düzenlenmesi bakımından bir ışık tutmaktadır. Daha ileri araştırmalar için bir öneri olarak spesifik gen x diyet etkileşimlerini ve bunların spesifik bir sağlık sonucuyla olan ilişkisini destekleyen kanıtları değerlendiren “beslenme gen kartlarının” gelecekte detaylandırılması için bir başlangıç noktası olabileceği düşünülmektedir (Koç, 2018; Meral ve Aslan, 2023).

Tek nükleotit polimorfizmlerin, bir birey için risk oluşturmak veya fayda sağlamak amacıyla nasıl çalıştığı, metilasyon ve diğer faktörlerin DNA'nın ifadesine nasıl katkıda bulunduğu uygulayıcı klinisyenlerin bilmesi gereken önemli kavramlardır. Genomik ve genetik arasındaki farkı anlamak önemlidir. Genetik tek genin etkilerini ifade ederken, genomik ise genomda bulunan genlerin tümünün birbiri ile etkileşimini ve fonksiyonlarını ile etkileşimini inceler. Genomik diyet tavsiyesini verilirken aile öyküsü, laboratuvar testleri, cinsiyetleri, yaşları, sağlık durumları beslenme tercihleri ve aile geçmişi de kullanılarak kişiselleştirilmiş tıp, danışmanlığın her hastaya özel olmasına olanak tanır. Nutrigenetik temelli beslenmede geleneksel beslenme kılavuzlarının bilimsel kanıt düzeyi benzemektedir. Nutrigenetik temelli beslenme kılavuzlarında dikkat edilmesi gereken önemli bir konu genellikle ülkeler

arasında farklılık göstermesidir. Ülkelerin beslenme kılavuzlarını formüle ederken uzman komitelerin bilgileri doğrultusunda mevcut kanıtlara dayalı kararlar alınmalıdır (Aruoma et al., 2019; Mullins et al., 2020).

Genetik yapımıza bakıldığında, klinisyenlerin, her bireyin DNA'sında bulunan 3,2 milyar baz çifti arasında yaklaşık 3 milyon TNP'ye sahip olduğunu ve bu TNP'lerin her birimizi benzersiz kılan şey olduğunu anlaması önemlidir. TNP'ler doğuştan kötü veya iyi değildir. Diyabet, obezite, kalp hastalığı, Alzheimer hastalığı ve gibi modern toplumun karşı karşıya olduğu sağlık sorunlarının çoğu karmaşık poligenik nedenlerden kaynaklanmaktadır. Teknolojinin gelişmesi ile genomik bilgi birikimi, bir bireyin çeşitli sağlık risklerinin belirlenmesini ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırabilir. Ayrıca bu hastalıklara sebep olan riskleri özelleştirilmiş kişiselleştirilmiş müdahale ve önleme stratejileriyle daha iyi modüle edebilir (Meral ve Aslan, 2023).

Nutrigenomik ile genetik bağlantı incelendiğinde ilgili temel metabolizma tek karbon (1C) metabolizması ve bu metabolizmayı oluşturan metilasyon ve transsülfürasyondur. Bu yollar, DNA ekspresyonunu düzenlemesinde etkilidir. 1C metabolizması olarak bilinen bu mekanizmada önemli olan folat metabolizması, pürin ve timidin sentezi ve homosisteinin yeniden metilasyonunu içeren biyosentetik işlemler için 1C birimlerini aktive etmeye ve aktarmaya hizmet eden metabolik bir işlemidir. Besin ile ilişkili enzimlerin genetik polimorfizmi nedeniyle 1C metabolizmasındaki bozulmalar, DNA sentezi/tamiri ve epigenetik mekanizmalar üzerinden anormal gen ekspresyonu sonucu kanser başta olmak üzere diğer epigenetik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol almaktadır (Aruoma et al., 2019; Tisato et al., 2021).

Tek karbon metabolizmasında görev alan enzimlerden en çok çalışılan metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'dir. C677T ve A1298C, bu enzimin en iyi bilinen iki varyantıdır. Bu enzim, ko-faktörleri olarak riboflavin türevi FAD, NADH ve ATP'ye ihtiyaç duyar ve 5,10-metilen THF'yi L-metilfolata dönüştürmek için kullanılır. Bu yeni üretilen metil donör daha sonra metiyonin sentaz (MTR) ve metiyonin sentaz redüktaz (MTRR) aracılığıyla B12 vitaminini metillemek için kullanıldığı ve evrensel metil donör S-adenosilmetiyonin oluşumuna katkıda bulunduğu metilasyon döngüsüne bağışlanır (Raghubeer and Matsha, 2021).

Nutrigenetik ve nutrigenomik biliminin klinik uygulamaları, genler ve besinler arasındaki ilişkiyi araştırır. Bilim adamları, genlerin vücudun beslenmeye tepkisini

nasıl değiştirdiğini veya beslenmenin vücutun kusurlu genlere tepkisini nasıl değiştirdiğini anlayarak, sağlıklı olmanın şifresini çözmeye başladılar. Genetik beslenme tepkilerinin kişisel profilinin çıkarılması, bireyin DNA'sına uygun hangi belirli gıdalara en iyi biyolojik tepkiyi verdiğini belirlemeye yardımcı olabilir. Bireylerin genomik yapısının o bireyin metabolizmanın kontrolünde doğrudan etkisi vardır. Beslenme genomığı, bireylerin ve o popülasyonun genetik farklılıklarına göre diyetlerini uyarlamanın yolları hakkında fikir verir. Kişiselleştirilmiş beslenme, yüksek verimli teknolojilerle kullanılarak “kişiselleştirilmiş” bir yaklaşımla, bireysel beslenme sağlığı için yeni bir bakış açısı kazandırmıştır (Farhud and Yeganeh, 2010; Meral ve Aslan, 2023).

Nutrigenetik ve nutrigenomik araştırmaları multidisipliner klinik pratiğe dönüştürmek en zorlu olandır. Genotip, moleküler fenotip (klinik kimya) ve klinik fenotip ile ilgili verilerin entegrasyonu ile kişilerin genetiğine uygun bir beslenme, yaşam tarzı ve supplement kullanımının klinik başarıyı arttıracadı artık aşıkardır.

2.3. Mikrobiyota Testlerin Klinik Kullanımı

İnsan genetiğine baktığımızda besinlerle etkilendiği kadar bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmalarla da direkt etkileşim içindedir. Mikrobiyota türleri, bağırsak bakterilerinde bulunan gen ürünlerinin etkisiyle üretilen metabolitler aracılığıyla sürekli olarak değiştirilebilir. Bağırsaktaki mikrobiyal genler, proteinler ve bunların metabolitleri, erken yaşamda basit bir yapıyken yetişkinlerde karmaşık bir yapıya dönüşür. Mikrobiyotanın genlerin, proteinlerin ve metabolitlerin çeşitliliği ve bolluk düzeyi, enerji dengesini, bağırsak hareketliliğini, inflamatuvar tonu, mukozal bütünlüğü, iştahı ve sinyallemeyi etkileyecektir. Ayrıca bariyerini olumsuz etkileyerek inflamasyona sebep olacağını da unutmamalıyız. Mikrobiyota çeşitliliği yaş, coğrafya, yaşam tarzıyla ilgili faktörler ve ilaçlarla şekillenir. Örneğin, bebek bağırsağında fazlalık yetişkin bağırsağında bulunandan daha yüksek olabilir. Bununla birlikte, benzer klinik fenotipler bireyler arasındaki benzer mikrobiota örnekleri görülebilmektedir (Di Domenico et al., 2022).

Fenotipe yansıyan mikrobiyom ve daha spesifik olarak gastrointestinal mikrobiyota üzerine yapılan ve disbiyozun belirli anormallikler otoimmün durumlar da dahil olmak üzere spesifik kronik karmaşık metabolik hastalıkların daha yaygın görülmesi arasındaki bağlantıları gösterilmektedir.

Mikrobiyota çeşitliliği ve fenotipe görülen hastalık ilişkilerine bakıldığında;

- Klebsiella: ankilozan spondilit,
- Citrobacter, Klebsiella, Proteus ve Prevotella: romatoid artrit,
- Bacteroidetes spp.: genel olarak artrit,
- Fusobacterium: sistemik skleroz,
- Mikobakteriler: sedef hastalığı ve Crohn hastalığı,
- Yersinia: Graves hastalığı ve Haşimato hastalığı,
- Streptococcus: streptokok enfeksiyonlarıyla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar,
- Chlamydia, Salmonella, Shigella, Yersinia: reaktif artrit,
- *Camphylobacter jejuni*: Guillain-Barre sendromu ve
- *E. coli*, Proteus: genel olarak bakteriyel organizmalar, Th17/Treg dengesinde gastrointestinal mikrobiyal kaynaklı dengesizlikler, bireyde immün düzensizliğe ve potansiyel olarak bir otoimmün bozukluğun gelişmesine katkıda bulunabilir (Aruoma et al., 2019).

Teknolojinin gelişmesi ile mikrobiyota testlerinin klinik kullanım gündeme gelmiştir. Gastrointestinal mikrobiyotanın değerlendirilmesine yönelik mevcut çeşitli test metodolojileri vardır. Bunlar aralarında kültür bazlı, yeni nesil sıralama (moleküler) ve kantitatif PCR (qPCR; moleküler) yöntemlerinin de bulunduğu karşılaştırmalar yapıldı. Kültüre dayalı yöntemlerin doğasında olan, anaerobik mikropları değerlendirme yeteneğinin sınırlı olması ve numune toplama sonrasında taşıma sırasında mikropların büyümesinin sınırlı olması gibi sınırlamalar yeni nesil dizileme mikrobiyomunun daha hedefe yönelik klinik/tanısal tabanlı qPCR yöntemine göre güçlü ve zayıf yönleri organizmaların DNA'sının miktarını belirleyen bu yöntem, klinisyenin bakış açısından ilgi çekici olan, kültüre dayalı yöntemlerin bir kenara bıraktırmıştır; yeni nesil sıralama testi ise çeşitli denek gruplarında mikrobiyotanın bileşimsel imzalarının araştırılması için en uygun yöntem olabilir ve özellikle klinisyenlere yardımcı olmak için uygun olan kantitatif moleküler yöntemler (qPCR) romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, diyabet, multipl skleroz, lupus ve diğerleri gibi otoimmün bozukluklar için risk altındaki olanlar için mikrobiota ve klinik beslenme sağlanmasında yeni bir ufuk açmıştır. (Farhud and Yeganeh, 2010; Aruoma et al., 2019).

Klinik deneyim, bu test yöntemlerinin kullanımının, ailede otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda gerçekten öngörücü bir şekilde kullanıldığında, ancak açık

klirik bulgulara dayalı olarak hastalıktan şüphelenildikten sonra doğrulayıcı bir şekilde kullanıldığında daha değerli olabileceğini göstermektedir. Teknolojinin gelişmesi ve yapılan çalışmalar ile mikrobiyota testleri de genotipten fenotipe geçiş şüresinde klinik kullanımlara uygun hale gelmeye başlamıştır.

Genetik yatkınlık, evre ve beslenme, DNA'yı değiştirerek genleri açıp kapatabilir yani epigenetik olarak bilinen bir şüre kavramı. Genlerin etkinleştirildiği veya devre dışı bırakıldığı durumlarda, belirli genetik mutasyonları hedef alarak bir hastalığı değiştirmek mümkündür.

2.4. Nutrigenetik Ve Mikrobiyota Testlerin Kişiselleştirilmiş Tıpta

Entegrasyonu

Genomik, kişiselleştirilmiş ilaç ve kişiselleştirilmiş beslenmenin sağlanması yardımcı olabilecek güçlü bir aratır. Nutrigenetik/nutrigenomik, araştırmayı "temel biyolojiden klinik uygulamaya kadar genler ve besinler arasındaki ilişki" şeklinde kavramsallaştırır. Bilim insanları, genlerin vücudun beslenmeye tepkisini nasıl değiştirdiğini veya beslenmenin vücudun kusurlu genlere tepkisini nasıl değiştirdiğini anlayarak, sağlık ve uzun ömürlülüğün şifrelerini özüyor. Genetik beslenme tepkilerinin profili, bireyin DNA'sına dayanarak hangi spesifik gıdaların en iyi biyolojik tepkiyi verdiğini belirlemeye yardımcı olabilir. Beslenme genomığı, kişinin genotipinin belirlenmesi yoluyla beslenmeyi optimize etmek için rasyonel bir araç geliştirmeyi amaçlar ve bu, besinler ile insan sağlığı arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bireyler genetiğini değiştiremezler ancak genetik yatkınlıkları desteklemek için doğru gıdaları yiyebilir, gen varyasyonlarını desteklemek ve normal hücre fonksiyonunu ve yapısını geliştirmek için doğru takviyeleri alabilirler. Kötü beslenme hastalık için bir risk faktörü olabilir. Bağırsak mikrobiyal topluluğunun (kompozisyon dan fonksiyonel perspektiflere) anlaşılmasının, aktif gen ekspresyonu, protein sentezi (enzim varlığı) ve metabolizma ile genomik çapraz konuşma ile i ie geçmesi gerekir. Diyet bileşenlerinin gen ifadesini değiştirebildiği göz önüne alındığında, uygulayıcıların artık diyetin sağlığı ve hastalığı etkileme derecesinin bireyin genetik yapısına bağlı olduğunu anlamaları gerekmektedir. Farmakogenomik teknolojisinin kullanımındaki ilerlemeler tanımlanmaya devam etmeli ve ilgili biyobelirteçlerin değişkenliklerine göre karşılaştırılan hastalıkların tanıs al, prognostik ve öngörücü özelliklerini kapsamalıdır. Bağırsak mikrobiyotasını tasvir eden bir aę biyolojisi yaklaşımı, uygulayıcılara, bağırsak ortamındaki sürekli değişimin, sağlığın,

bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin, bileşiminin ve metabolik durumunun bir yansıması olarak tasavvur edilmesine yardımcı olabileceğini sürekli olarak hatırlatır. 2018 American College of Nutrition konferansı boyunca yapılan tartışmaların kanıta dayalı sonuçları, “Kişiselleştirilmiş Beslenme: NutriGenomics Biliminin Pratiğe Dönüştürülmesi” konusuna odaklandı. (Farhud and Yeganeh, 2010; Aruoma et al., 2019; Mullins et al., 2020).

2.5. Nutrigenetik Paneller

2.5.1. Metilasyon Döngüsü ve Paneller

Metilasyon yolu metiyonin ve homosistein aminoasitleri etrafında yoğunlaşır. Elzem bir aminoasit olan metiyonin, homosisteinin metillenmiş formudur. Homosisteinin geri dönüşümü ve katabolizması için üç metabolik yol kullanılır. Homosistein katabolizmasının yarısı, B12 vitamininin ko-faktör olarak kullanıldığı MTR ve MTRR enzimlerinin homosisteini metiyonine geri dönüştürülmesini sağladığı yolak üzerinden gerçekleşir. 1C metabolizması ve metilasyonunun düzenlenmesi için yeterli miktarda B12 vitamininin mevcut olması gerekir. Yeterli B12 vitamini olmadan folat, L-metilfolat olarak aktif formda birikir ve THF'ye geri dönüştürülemeyebilir. Bu durum DNA ifadesinin düzenlenmesini etkileyecektir. Homosistein katabolizmasının diğer yarısı, tek eliminasyon yolu olan sistatyonin beta sentaz (CBS) enziminin B6 ko-faktörü ile sistatyona dönüşümünü sağladığı transsülfürasyon yoludur. Sistatyonin daha sonra yine B6 vitaminini kofaktör olarak kullanan sistein gama liyaz (CTH) aracılığıyla sisteine dönüştürülebilir. Oluşan sistein aminoasidi daha sonra glutatyon, sülfat ve taurin sentezi için kullanılır. CBS'ye yönelik TNP'ler aşağı doğru düzenlendiği zaman homosisteinde artışa sebep olurken yukarı doğru düzenlendiği zaman homosisteinde azalmaya neden olur. Yukarı regülasyon, taurin ve sülfatın artmasına glutatyon üretiminin ise azalmasına neden olur. Bu durum kükürt intoleransı ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda artan amonyak üretimiyle de ilişkilidir. Bu nedenle orotat, sitrat ve izositrat dahil olmak üzere amonyakla ilişkili organik asit test belirteçlerinin kullanılması klinik durum hakkında bilgi verebilir. Homosistein katabolizmasının %1'den azı ise kofaktör olarak trimetilglisin ve çinkonun kullanıldığı betain homosistein metiltransferaz (BHMT) yoluyla gerçekleşir (Aruoma et al., 2019; Menezo et al., 2022) (Şekil 2.3).

değişikliklere neden olarak DNMT aktivitesini ve DNA metilasyonunu etkileyebilir (Yıldırım ve Küçükkendirci, 2023).

2.5.1.1. MTHFR (5-10-Metilentetrahidrofolat redüktaz).

5-10-Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat ve homosistein (Hcy) metabolizmasında önemli rolü olan bir enzimdir. Bu enzime ait gen, kromozom 1'in (1p36.3) kısa kolunda bulunur ve dimerik proteinleri kodlar. MTHFR, 5-10-MTHF'nin, folatın dolaşımdaki bir formu olan 5-metilTHF'ye geri dönüşümsüz indirgenmesini katalize eder (Raghubeer and Matsha, 2021). 5,10-metilentetrahidrofolatı, folatın birincil dolaşım formu olan 5-metiltetrahidrofolata dönüştürür ve B12 vitamini kullanılarak MTR tarafından katalize edilen bir dönüşümde homosisteinin metiyonine remetilasyonu için bir metil donörü olarak kullanılır (Petrone et al., 2021).

MTHFR aktivitesi, metionin ve SAM'in aşırı konsantrasyonuna, 5-metiltetrahidrofolat sentezini ve dolayısıyla homosisteinin yeniden metilasyonunu azaltan kofaktör B2 vitamininin düşük konsantrasyonuna veya polimorfizmlere bağlı olarak bozulabilir (Kadayıfçı et al., 2018). MTHFR genindeki en yaygın iki polimorfizm olan 677 C>T (rs1801133) ve 1298 A>C (rs1801131) her ikisi de azalmış enzim aktivitesi ile ilişkilidir (Li et al., 2014) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. MTHFR Gen Varyantları

Genler	rs kod	Risk Alel	Risk Alel Açıklaması	Referans
MTHFR A1298C	rs1801131	C	Folat eksikliği için yüksek derecede göreceli risk.	(Tisato et al., 2021).
MTHFR C677T	rs1801133	T	Folat eksikliği için yüksek derecede göreceli risk.	(Yang et al., 2008).

Yüksek Hcy düzeylerinin en yaygın nedeninin C677T MTHFR polimorfizmi (rs 1801133) olduğu düşünülmektedir. Bu polimorfizm, 677 pozisyonundaki sitozinin timin ile yer değiştirmesini içerir. Bu durum da alaninden valine amino asit değişimine neden olur. Bu yaygın MTHFR gen mutasyonunun Hcy düzeylerini etkilediği ve hiperhomosisteinemiye, azalmış folat düzeylerine ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklar (CVD) ile ilişkili hastalıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir

(Raghubeer and Matsha, 2021). MTHFR 677 TT genotipine sahip kişilerde, CC genotipine sahip kişilere kıyasla daha düşük serum folatı ve daha yüksek homosistein konsantrasyonu bulunmuştur (Yang et al, 2008) (Tablo 2.1).

MTHFR A1298C polimorfizmi ekzon 7'de meydana gelir ve glutamatın alanine dönüşümüyle sonuçlanır. Bu polimorfizm, enzimin S-adenosil metiyonin SAM düzenleyici alanında bulunur ve MTHFR enziminde konformasyonel değişiklikler yaparak enzim aktivitesinde azalmaya sebep olur. C677T polimorfizminden farklı olarak A1298C polimorfizminin plazma homosistein düzeyleri üzerindeki etkisi tutarsızdır. Aşırı folat eksikliğinin görüldüğü koşullar altında bu polimorfizm klinik olarak anlamlı hale gelir (Petrone et al., 2021).

MTHFR polimorfizmleri, başta kardiyovasküler hastalık, tromboz, gebelik komplikasyonları, nöral tüp defektleri, kanser riski ve psikiyatrik hastalık olmak üzere çeşitli tıbbi durumlardaki ilişkilerini değerlendirmek için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Petrone et al., 2021). MTHFR A1298C varyantı, CC genotipi de enzim aktivitesinde azalmaya sebep olur. İki MTHFR varyantının kombine heterozigotluğu, ayrı ayrı iki tek heterozigotluğa göre daha düşük MTHFR enzim aktivitesine yol açar ve 677TT homozigotlarıyla karşılaştırılabilir düzeyde yüksek homosistein ve düşük folat seviyelerine neden olur (Tisato et al., 2021) (Tablo 2.1).

2.5.1.2.TCN1 (Transkobalamin 1) ve TCN2 (Transkobalamin 2).

B12 Vitamini (Kobalamin (Cbl), sağlığı korumak için insanlar tarafından alınması gereken, suda çözünebilen önemli bir mikro besindir. B12 vitamininin beslenme eksikliği, makrositik anemi riskinin artması, nöropsikiyatrik semptomlar, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. Yeterli B12 vitamini durumunu korumak için, bireyler yeterli miktarda B12 vitamini almalı ve B12 vitaminini absorbe etme yeteneğini korumalıdır (Surendran et al., 2018).

Yalnızca hayvansal ürünlerde bulunan kobalamin, hayvansal proteinlere bağlı olarak mideye girer ve pepsin ve mide asidi aracılığıyla proteinlerden salınır. B12 vitamini midede haptokorrine (HC) ve duodenumda intrinsik faktöre (IF) bağlandıktan sonra enterosit içindeki transkobalamine (TC) bağlanır ve daha sonra kan dolaşımına salınır. Dolaşımdaki B12 vitamininin maksimum %30'u transkobalamin II'ye bağlanır ve geriye kalan dolaşımdaki B12 vitamini haptocorrine bağlı olarak karaciğere taşınır (Castro et al., 2010).

Genetik varyantlar, B12 vitamini emilimi, hücre alım ve hücre içi metabolizmada rol oynayan proteinleri etkileyerek B12 vitamini durumunu değiştirebilir. B12 vitamini durumuna ilişkin genetik çalışmalar, bunun, birden fazla gendeki birkaç tek nükleotid polimorfizminin, B12 durumunun değişmesine neden olacak şekilde çevre ile etkileşime girdiği çok faktörlü bir özellik olduğunu ileri sürmektedir (Surendran et al., 2018) (Tablo 2.2).

Transkobalamin 1 (TCN1) geni, kromozom 11 üzerinde bulunur ve B12 vitamini bağlayıcı protein olan transkobalamin I'i (haptokorrin (HC)) kodlar. TCN1, reseptör aracılı endositoz yoluyla B12 vitamininin hücrelere girişini kolaylaştırmada rol oynar. TCN2 (transkobalamin II) geni, 22. kromozomda bulunmaktadır ve transkobalamin II (TC) adı verilen B12 vitamini bağlayıcı proteini yapma kapasitesine sahiptir. Dolaşımdaki B12 seviyelerinin yaklaşık %30'u, holotranskobalamin (holo-TC) olarak adlandırılan ve biyolojik olarak aktif fraksiyonu temsil eden TCN2'ye bağlıdır (Surendran et al., 2018).

Tablo 2.2. B12 Vitamin Düzeyini Etkileyen Genetik Varyantlar

Genler	rs kod	Risk Alel	Risk Alel Açıklaması	Referans
MTHFR	rs1801133	T	B12 vitamini eksikliği ve hiperhomosisteinemi için artmış göreceli risk.	(Al-Batayneh et al., 2018).
MTRR	rs1801394	G	B12 ve folat eksikliği ile ilişkili hiperhomosisteinemi riski için artmış göreceli risk.	(Miasko et al., 2020).
TCN1	rs526934	G	Düşük plazma B12 seviyesi için artmış göreceli risk.	(Tella et al., 2020).
TCN2	rs9606756	G	Düşük plazma B12 seviyesi için artmış göreceli risk.	(Lahner et al., 2015).
TCN2	rs1801198	G	Düşük plazma B12 seviyesi için artmış göreceli risk.	(Oussalah et al., 2017).

TCN1 Rs526934 varyantının 'G' aleli taşıyıcılarının, 'A' alel taşıyıcılarına kıyasla dolaşımdaki B12 vitamini konsantrasyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Tella et al., 2020). TCN2 c.776G>C (rs1801198) polimorfizminin G aleli, holotranskobalaminin daha düşük plazma konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Oussalah et al., 2017). TCN2 rs9606756 polimorfizmi düşük B12 vitamini

düzeyleriyle ilişkili olarak pernisiyöz anemisi olan hastalarda daha sık görülmektedir (Lahner et al., 2015) (Tablo 2.2). Yapılan çalışmalara göre MTHFR 677C>T varyantının TT genotipine sahip olan bireyler yüksek oranda B12 vitamini eksikliğine yatkın hale gelmektedirler. TT genotipi ve T alelinin, düşük B12 vitamini seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Al-Batayneh et al., 2018) (Tablo 2.2).

2.5.1.3.MTRR (Metiyonin Sentaz Redüktaz) ve MTR (Metiyonin Sentaz).

Homosisteinin metiyonine remetilasyonunu ve eş zamanlı olarak 5-metiltetrahidrofolatın tetrahidrofolata demetilasyonunu katalize eden bir enzim olan MTR, B12 vitaminine bağımlı bir enzimdir. MTR'de yaygın bir polimorfizm olan A2756G'nin (rs1805087) enzim aktivitesini etkileyerek homosistein yükselmesine ve DNA hipometilasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (Zeng et al., 2014). B12'nin aktif durumda tutulmasını sağlayan MTRR enziminin en yaygın polimorfizmi rs1801394 (A66G) enzimin aktivitesini azaltır (Miasko et al., 2020) (Tablo 2.2).

2.5.1.4. PEMT (Fosfatidiletanolamin- N -metiltransferaz).

Kolin, hücre zarlarının yapısal bütünlüğü ve sinyalleme fonksiyonları, metil grubu metabolizması ve nörotransmitter sentezi için gerekli olan temel bir besindir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde kolin eksikliği karaciğer yağlanmasına, karaciğer hasarına ve kas hasarına neden olur (Da Costa et al., 2006). Kolin aynı zamanda kök hücre proliferasyonunu ve apoptozu etkileyerek beyin yapısını ve fonksiyonunu değiştirdiği için fetal gelişim sırasında kritik öneme sahiptir. Diyet dışındaki tek kolin kaynağı, karaciğerde fosfatidiletanolamin- N -metiltransferaz (PEMT) tarafından katalize edilen fosfatidilkolin'in de novo biyosentezidir (Resseguie et al., 2007).

PEMT enzimi PEMT geni tarafından kodlanır. PEMT geninde meydana gelen varyantlardan rs7946 polimorfizmi PEMT enziminde fonksiyonun azalmasına yol açmaktadır (Song et al., 2005) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kolin Metabolizmasını Etkileyen Genetik Varyantlar

Genler	rs kod	Risk Alel	Risk Alel Açıklaması	Referans
PEMT	rs7946	T	Muhtemel olarak azalmış PEMT aktivitesine bağlı, Kolin ihtiyacı için yüksek derecede göreceli risk.	(Song et al., 2005)

2.5.1.5. CBS (Sistatyonin Beta Sentaz).

Homosistein metabolizmasının diğ er bir ana yolu, homosisteinin serin ile yoğ unlaşarak sistatyonine d on    m  n   sağlayan, B6 vitaminine bağımlı enzim CBS'yi kodlayan gendir. Memelilerde CBS, transs  lf rasyon yolundaki ilk adımı katalize eder. Transs  lf rasyon yolunun ikinci adımı, sistatyonin- -liyaz enzimi tarafından katalize edilen sistatyoninin sistein, amonyak ve alfa - ketobutirata hidrolizidir. Bu reaksiyonlar, metiyonin döngüsü ile glutatyon biyosentezi için gerekli bir   nc   olan sistein arasında metabolik bir köprü oluşturur. Homosistinüri, anormal derecede yüksek homosistein düzeylerine yol açan transs  lf rasyonun (TS) bozulmasından kaynaklanan başlıca hastalıktır (Belalc  zar et al., 2013).

Sistatyonin beta sentaz, H₂S üretimini arttıracak en olası endojen aday enzimdir. Endojen H₂S esas olarak CBS ve sistatyonin- -liyaz tarafından sentezlenir. Her iki enzim de kofaktör olarak piridoksal 5'-fosfata (PLP) bağlıdır (Talaie et al., 2011). H₂S, mitokondriyal fonksiyon da dahil olmak üzere birçok hücresel süreci düzenleyen endojen bir memeli gazlı aracıdır. Hem aşırı CBS'nin ayak izi (düşük homosistein) hem de mitokondriyal inhibisyonun ayak izi (Krebs döngüsü aracılarının birikmesi), DS'lu deneklerin metabolomik analizi ile gösterilmiştir (Panagaki et al., 2019) (Tablo 2.4).

CBS'nin aşırı ekspresyonu yoluyla transs  lf rasyon yolundaki bir artış dolaylı olarak öncüllerinden biri olan homosisteinin metionin sentaz reaksiyonunu yok eder, aynı zamanda diğ er öncüsü olan 5-metiltetrahidrofolatın (5-MTHF) birikimini de teşvik eder. Metiyonin sentaz aktivitesindeki bir azalma, 5-MTHF'nin, RNA ve DNA sentezi için nükleotidlerin yeni sentezi için gerekli olan, folatın metabolik olarak aktif formu olan tetrahidrofolata (THF) dönüşümünü azaltır. Bu durumda serum folat ve B 12 düzeyleri normal, hatta yüksek olduğunda hücre içi fonksiyonel folat eksikliği mevcut olabilir. Down Sendromlu   ocuklarda gözlenen plazma metiyonin düzeylerinde anlamlı azalma, büyük olasılıkla öncüsü olan homosisteinin CBS aracılı olarak uzaklaştırılmasına ikincil olarak metionin sentaz aktivitesinde bir azalmayı yansıtmaktadır. Metiyonindeki %50'lik azalma, metioninin büyüme için protein sentezinin, akut faz protein/antikor sentezinin ve peptit-hormon sentezinin sürdürülmesindeki merkezi önemi nedeniyle özellikle klinik açıdan endiş vericidir. (Pogribna et al., 2001).

CBS genindeki polimorfizmlerden, CBS enzim aktivitesinin artmasına sebep olan varyantlar Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. CBS Geninde Yukarı Regölasyona Sebep Olan Genetik Varyantlar

Genler	rs kod	Risk Alel	Risk Alel Açıklaması	Referans
CBS 360	rs1801181	T	Artmış enzim aktivitesi için yüksek göreceli risk.	(Aras et al., 2000)
CBS 699	rs234706	A	Artmış enzim aktivitesi için yüksek göreceli risk.	(Aras et al., 2000)

Orta derecede yüksek total homosistein (tHcy) düzeylerinin koroner arter hastalığıyla ilişkisi giderek daha fazla kabul edilmektedir. CBS geninin iki sessiz polimorfizminin (699C→T ve 1080C→T) plazma tHcy düzeyleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, T699 aleli için heterozigot veya homozigot olan bireyler, C/C genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük metiyonin yükü (PML) sonrası tHcy seviyelerine sahip oldukları görülmüştür. 699C→T ve 1080C→T polimorfizmlerinin, CBS gen transkripsiyonunu artıran düzenleyici unsurlarla bağlantı dengesizliği içinde olabileceğini düşünülmektedir (Aras et al., 2000) (Tablo 2.4).

2.5.2. Detoksifikasyon ve Paneller

Vücut her gün çok sayıda yabancı kimyasal maddelere maruz kalmaktadır. Toksik maddelere aşırı maruz kalmak ve onları uygun şekilde metabolize edememek, kişinin sağlığını olumsuz etkileyerek baş ağrıları, kas ve eklem ağrıları, yorgunluk, alerji veya grip benzeri çok çeşitli semptomların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu toksik birikim aynı zamanda inflamatuvar ve nörolojik hastalıklara da katkıda bulunmaktadır (Percival, 1997).

Çevre kirliliğine yol açan maddeler, sentetik kimyasallar, ağır metaller, işlenmiş gıdalar ve modern yaşamın diğer potansiyel zararlı ürünleri, toksin adı altında toplanmaktadır. Toksinlerin; idrar, dışkı, sebum ve ter yoluyla bedenin kimyasal maddeleri ve metabolitlerini attığı süreç ise detoksifikasyon olarak adlandırılmaktadır (Küçük ve Yıbar, 2021).

Karaciğer, yaşamın devamı için gerekli birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayların meydana geldiği önemli işlevleri olan bir organdır ve en önemli işlevi detoksifikasyondur. Karaciğerde görev alan enzimler, bir seri kompleks enzimatik tepkimelerle yağda çözünen zehirli kimyasalları suda çözünen maddelere dönüştürerek etkisizleştirirler ve bu dönüşüm sonucu oluşan ürünleri de son ürün olarak safra ve üreyle atılımını sağlarlar (Diraman, 2021).

Karaciğer detoksifikasyonu, Faz I ve Faz II olarak iki genel aşamaya ayrılan bir dizi enzimatik sistemleri içermektedir. Faz I, karışık işlevli oksidazlar olan ve sitokrom P450 olarak adlandırılan bir dizi enzimin aktivasyonunu içerir. Bu enzimler, toksinleri oksitleyerek, azaltarak veya hidrolize ederek biyotransforme ara ürünler yaratmak için biyotransformasyon oluşum sürecini başlatır. Faz II enzimleri, Faz I'de oluşan biyotransforme ara ürünleri daha az toksik, suda çözünür maddelere dönüştürmeye yardımcı olan konjugasyon reaksiyonlarını gerçekleştirerek vücuttan daha kolay atılımını sağlar (Percival, 1997).

Oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerini içeren Faz I aşaması sitokrom P450 (Cyt-P450) enzim sistemiyle gerçekleştirilir. İlaçların çoğu faz I biotransformasyonu sayesinde metabolize olmaktadır. Detoksifikasyonun bu aşamasından geçen moleküller, daha toksik olabilen reaktif moleküllere dönüşürler. Bu reaktif moleküller, Faz II konjugasyonu ile metabolize olmazlarsa hücrede DNA, RNA ve proteinlerde hasara neden olurlar (Diraman, 2021).

Faz II konjugasyonları genellikle faz I aktivasyonunun ardından gerçekleşir. Vücutta meydana gelen konjugasyon tepkimelerinin birkaçı glukuronidasyon, sülfatasyon, glutatyon, ve amino asit konjugasyonudur. Bu fazda, ksenobiyotik bir madde suda çözünabilir duruma getirilerek idrar veya safra yoluyla atılması sağlanır (Diraman, 2021).

2.5.2.1. CYP1A1.

Sitokrom P450 süper ailesi (CYP450) genellikle ksenobiyotikleri, steroid hormonları ve ilaçları metabolize etmektedir. Esas olarak karaciğerde, aynı zamanda enterositlerde, böbreklerde, akciğerde ve hatta beyinde bulunmaktadır. CYP450 enzimlerinin sayısındaki herhangi bir değişkenlik ve yapısındaki varyantlar, bireyin toksinlere karşı vereceği tepkiyi olumlu veya olumsuz olarak değiştirmektedir. Bu CYP450 genlerinin genetik polimorfizmleri enzimlerin ekspresyonunu ve işlevini değiştirmektedir (Tablo 2.5). Bu durum kişilerin bazı durumlara karşı daha avantajlı veya dezavantajlı olmasına yol açar (Danielson, 2002; Hodges and Minich, 2015).

CYP1A1 enzimi, CYP süper ailesinin bir üyesidir. Bu enzimin ana rolü PAH'lar, heterosiklik aminler, aflatoxin B1 ve östrojen gibi çevresel karsinojenleri metabolize etmektir. CYP1A1 enzimi aracılı karsinojen aktivasyonu için yaygın olarak kabul edilen bir paradigma, CYP1A1'in polisiklik aromatik hidrokarbonları, DNA'ya kovalent olarak bağlanabilen ve daha sonra tümörleri indükleyebilen reaktif

epoksit ara maddelerine metabolize etmesidir. CYP1A1 rs1048943 A>G, CYP1A1'in 7. ekzonunda Ile'den Val'e (nükleotidler A'dan G'ye) kodon 462'de amino asit değişimine yol açar ve CYP1A1 aktivitesini iki kat artırır (Cosma et al., 1993)(Tablo 2.5). Yapılan çalışmalar sonucunda, *CYP1A1* rs1048943 A>G'nin artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Zhe et al., 2016). CYP1A1 rs1048943 Ile462Val polimorfizminin servikal kanser riskini de artırdığı bulunmuştur (Wang et al., 2017)

2.5.2.2. *CYP1A2*.

Sitokrom P450 enzimi CYP1A2, klozapin, imipramin, kafein, parasetamol, fenasetin, teofilin, takrin ve bazı nörotoksinler dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan birçok ilacın metabolizmasına katılır ve birçok prokarsinojeni aktive eder (Sachse et al., 1999). Bu nedenle, CYP1A2 aktivitesindeki herhangi bir değişiklik ilaç metabolizmasını etkiler ve kanser ve diğer hastalıkların gelişme riskini değiştirir. CYP1A2 aktivitesi bireyler arası geniş bir değişkenlik gösterir ve bir dizi çevresel ve genetik faktörün bu varyasyonlara katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Oral kontraseptifler de dahil olmak üzere çok sayıda ilacın CYP1A2'yi indüklediği veya inhibe ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca sigara içmek gibi bazı alışkanlıklar da enzim aktivitesini etkilemektedir ve bu etkinin CYP1A2 polimorfizmi ile ilişkili olduğu görülmektedir (Djordjevic et al., 2010).

CYP1A2 geni rs762551 polimorfizmi CYP1A2 genindeki yaygın bir A'dan C'ye polimorfizm, enzim indüklenabilirliğini ve aktivitesini azaltır, bu da kafeinin metabolizmasının yavaşlamasına neden olur (Kotsopoulos et al., 2009) (Tablo 2.5). rs762551 pozisyonundaki C>A ikamesi, CYP1A2 polimorfizminin, yoğun kahve tüketimi ile CYP1A2'nin indüklenebilirliği üzerinde önemli bir artırıcı etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Djordjevic et al., 2010). Kardiyovasküler hastalıklar üzerinde düzenleyici etkisi de araştırılan rs762551A>C'nin enzim aktivitesini değiştirdiği rapor edilmiştir. Kardiyovasküler etkilerle ilgili olarak, rs762551A>C 'nin artan hipertansiyon riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür (Rodenburg et al., 2012).

Tablo 2.5. CYP1A1 ve CYP1A2 Genetik Varyantları

Faz 1- Sitokrom P450(CYP450)				
Genler	rs kod	Risk Aleli	Gen etkisi	References
CYP1A1	rs1048943	C	Yüksek enzim aktivitesi için artmış göreceli risk.	(Cosma et al.,1993)
CYP1A2	rs762551	A	Hızlı enzim aktivitesi için artmış göreceli risk.	(Kotsopoulos et al., 2009)

2.5.2.3. *GSTA1*.

GST'ler Faz II detoksikasyon enziminden oluşur ve detoksifikasyon amacıyla indirgenmiş glutatyon formunun (GSH) ksenobiyotik substratlara konjugasyonunu katalize edebilir. GST ailesinin bir üyesi olan GST alfa, kromozom 6'da bulunur ve hücreyi serbest oksijen radikallerinden koruyan önemli bir detoksifikasyon aktivitesi gösterir. GSTA1, en bol bulunan alfa sınıfı GST izoenzimlerinden birini temsil eder. GSTA1'deki TNP rs3957357, GSTA1 genlerinin sadece promotör bölgesinde yer almaktadır ve çeşitli çalışmalar, bu varyantın birçok hastalıkta patojenik etkilerini öne sürmektedir (Liu et al., 2020).

Glutatyon S-transferaz (GST'ler) enzimleri, inflamasyona karşı hücrel korumada önemli bir rol oynar ve GST genlerindeki fonksiyonel genetik polimorfizmler, astım ve alerji riski ile anlamlı bir ilişki gösterir. GSTA1 geni rs3957357 polimorfizminin T Alelinin önemli ölçüde artmış astım riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Piacentini et al., 2014) (Tablo 2.6).

2.5.2.4. *GSTP1*.

GSTP1, sitosolik GST süper ailesinin bir üyesidir . Bu "faz II" enzimler, çevresel toksinler ve karsinojenlerden kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara kadar çeşitli elektrofilik ksenobiyotiklerin glutatyon konjugasyonunu katalize ederler. GSTP1'in ekspresyonu ve aktivitesindeki varyasyon, çeşitli insan kanserleriyle ilişkilendirilmiştir. GSTP1 polimorfizmleri GSTP1 ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır. GSTP1 ekspresyonu azaldığında, elektrofollere ve oksidatif strese maruz kalmanın bir sonucu olarak hücrelerin mutasyona ve hasara daha duyarlı hale geldiği tahmin edilmektedir (Moyer et al., 2008).

GSTP1'de 313. nükleotide bir A -G polimorfizmi geni bir amino asit ikamesine (Ile105Val) neden olur. Bu enzimin substrat bağlama bölgesinde yer alır ve

polimorfizmin enzim aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (Tablo 2.6). GST enzim aktivitesindeki bir azalma, çeşitli kanserojenlerin verimsiz detoksifikasyonuna neden olabilir, bu da genetik hasara ve kanser riskinin artmasına neden olabilir. GSTP1 geninin G Alelini taşıyan meme kanseri hastalarının tümörlerindeki p53 geninde mutasyonların, AA genotipine sahip hastalara göre daha sık olduğu bulunmuştur. GSTP1 genindeki polimorfizmlerin, etkisiz detoksifikasyon yoluyla p53 genindeki mutasyonların sıklığına ve dolayısıyla meme kanseri riskine etki edebileceği düşünülmektedir (Gudmundsdottir et al., 2001) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. GST Genetik Varyantları

Faz II-Glutatyon-S-Transferaz (GST)				
Genler	rs-kod	Risk Aleli	Gen etkisi	Referans
GSTP1	rs1695	G	Azalmış enzim fonksiyonu için artmış göreceli risk.	(Gudmundsdottir et al., 2001)
GSTA1	rs3957357	A	Düşük veya işlevsiz enzim aktivitesine bağlı alerji ve astım riski için yüksek derecede göreceli risk	(Piacentini et al., 2014)

2.5.2.5. COMT (Katekol-O-Metiltransferaz).

Katekol-O-metiltransferaz (COMT), epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi katekolaminler ve katekolestrojenler dahil olmak üzere çok çeşitli katekol substratlarının metabolizmasında rol alan ve her yerde eksprese edilen bir enzimdir (Nackley et al., 2009). COMT geni tarafından kodlanır. COMT, insan kromozomu 22q11.2 üzerinde bulunur. COMT enzimi, metil gruplarının S-adenosilmetiyoninden katekolaminlere transferini katalize eder. Bu O-metilasyon, katekolamin vericilerinin ana parçalayıcı yoluna yol açar ve böylece nörotransmitterler dopamin, epinefrin ve norepinefrinin metabolizmalarını düzenler. COMT'daki polimorfizmler ekspresyon seviyesini ve enzim aktivitesini değiştirebilir (Jin and Zhao, 2020).

COMT genindeki fonksiyonel polimorfizmler, şizofreni, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları gibi dopamin ve norepinefrine bağımlı nöropsikiyatrik bozuklukların yanı sıra dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bağımlılık, anoreksiya nervoza, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilidir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık ve östrojenin indüklediği

hormonal kanserler gibi periferik dokularda katekolaminlerin ve bunların reaktif ürünlerinin artan seviyeleri ile karakterize edilen bozuklukların gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir (Nackley et al., 2009).

COMT geninin dördüncü ekzonunda G'den A'ya bir ikame olan rs4680 varyantında, valin 158'in bir metiyonin (Val158Met) ile ikame edilmesine yol açar. COMT rs4680 G>A'daki TNP, COMT enzim aktivitesini etkiler. COMT enzim aktivitesinin üç fenotipi, düşük enzim aktivitesine sahip COMT A/A, orta enzim aktivitesine sahip COMT A/G ve yüksek enzim aktivitesine sahip COMT G/G'yi içerir. Hem COMT rs4633 TT hem de COMT rs4680 AA, COMT aktivitesini ve dopamin bozulmasını azaltabilen düşük aktiviteli COMT enzimini kodlar (Xiao et al., 2017; Mir et al., 2018) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. COMT Genetik Varyantları

Genler	rs kod	Risk Alel	Risk Alel Açıklaması	Referans
COMT	rs4633	C	COMT aktivitesi için yüksek derecede göreceli yatkınlık.	(Xiao et al., 2017)
COMT	rs4680	G	COMT aktivitesi için yüksek derecede göreceli yatkınlık.	(Mir et al., 2018).

2.5.2.6. MAO (Monoaminoksidaz).

Çevresel koşulların genlerin aşağı veya yukarı regülasyonunu etkilemesini davranışsal olarak da görülür. Buna da Davranış genetiği denir. X kromozomunda bulunan Monoaminoksidazlar davranış genetiğinde incelenen genlerden biridir. Mitokondriyal enzim olan monoaminoksidazlar vücudun belirli periferik dokularında ve beyinde çeşitli biyolojik aminlerin oksidatif deaminasyonunu katalizler. Dopamin, norepinefrin, serotoninine karşı afinitesi yüksektir, bunları yani nörotransmitterleri parçalamaktan sorumludur (Sarwar et al., 2021).

MAO (monoaminoksidaz) ile saldırganlık ilişkisini araştıran bir çalışmada, polimorfizm (T941G -rs6323) ile pozitif korelasyon görülmüştür. Popülasyonda risk aleli G bulunanların saldırganlık, agresiflik riski artarken, T aleli bulunanlarda T alelinin koruyucu alel olarak davrandığı gözlenmiştir (Sarwar et al., 2021). Monoaminoksidaz ekspresyonu azaldığında monoamin düzeyleri artmaktadır bu da şizofreni ile ilişkilidir. MAO rs6323(T) aleli bulunduğunda düşük MAO seviyeleri ile

dopamin seviyelerinin artmasına ve şizofreni patogeneğinde pozitif semptomlara neden olduğu bildirilmiştir (Tanifuji et al., 2021) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. MAO Genetik Varyantı

Genler	rs kod	Minör Alel	Minör Alel Açıklaması	Referans
MAO	rs6323	T	Düşük MAO aktivitesi için yüksek derecede göreceli yatkınlık.	(Tanifuji et al., 2021)

2.5.3. D Vitamini Paneli

D vitaminin vücudumuzda kalsiyum ve fosfat seviyelerini etkiler, kemik sağlığında görevlidir. D vitamini eksikliği; kanser, otoimmün hastalık, Tip 1-2 Diyabet, kemik hastalığı, kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda D vitamini düzeylerinin kalıtsal olduğu gösterilmiştir. D vitamini seviyeleri ile GC, CYP2R1 ve VDR (vitamin D reseptörü) genlerinin ilişkili olduğu görülmüştür (Dastani et al., 2013) (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. D Vitamini Düzeyini Etkileyen Genetik Varyantlar

GENLER	Rs-kod	Risk Aleli	Risk Aleli Açıklaması	Referans
VDR BsmI	rs1544410	A	Düşük D vitamini seviyesi için yüksek derecede göreceli risk.	(Rahmadhani et al., 2017).
VDR FokI	rs2228570	G	Düşük D vitamini seviyesi için yüksek derecede göreceli risk.	(Tuncel ve ark., 2019). (Sadat-Ali et al., 2016)
VDR TaqI	rs731236	C	Düşük D vitamini seviyesi için yüksek derecede göreceli risk.	(Divanoğlu et al., 2021).
VDR ApaI	rs7975232	A	Düşük D vitamini seviyesi için yüksek derecede göreceli risk.	(Divanoğlu et al., 2021).

2.5.3.1. VDR (Vitamin D Reseptörleri).

Vitamin D aktivitesinin çoğu, VDR olarak bilinen bir nükleer transkripsiyon faktörü aracılığı ile gerçekleşir. D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D hücre çekirdeğinin içine girerek VDR ile birleşir ve retinoik asit X reseptörü (RXR) adında bir başka nükleer reseptör bu birleşmeyi daha da güçlendirir. VDR/RXR

kompleksi, 1,25 dihidroksivitamin D'nin varlığında, çok sayıda spesifik genin transkripsiyonunu modüle edecek moleküler etkileşim reaksiyonlarını başlatır (Acarkan, 2015). VDR gen polimorfizmleri tip 1 diyabet (T1D), multipl skleroz (MS) ve astım gibi çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların artan riski ile ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak incelenen dört VDR polimorfizm bölgesi (BsmI, ApaI, FokI ve TaqI) bulunmaktadır (Tablo 2.9). BsmI ve ApaI polimorfizmleri, ekzon 8 ve 9 arasındaki intronda VDR geninin 3' ucuna yakın bir yerde bulunur ve TaqI ekzon 9'da bulunur. Bu polimorfizmler, yüksek VDR mRNA stabilitesi ile ilişkili sessiz kodon mutasyonlarıyla sonuçlanırken FokI polimorfizmi ekzon 2'de yer alır ve farklı boyutlarda bir proteinin üretilmesine yol açar (Bagheri-Hosseini et al., 2020). VDR (VDR-FokI) geni rs2228570 polimorfizminin G aleline sahip bireylerde anlamlı derecede düşük serum D vitamini düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (Sadat-Ali et al., 2016; Tuncel ve ark., 2019). BsmI (rs1544410) AA genotipine sahip olanlar, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük 25(OH)D düzeylerine sahipti olduğu ve A aleli, G aleline kıyasla artan D vitamini eksikliği riskiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (Rahmadhani et al., 2017).

Yaygın VDR polimorfizmleri (ApaI, BsmI, FokI ve TaqI) ile 25(OH)D₃'ün serum seviyeleri ilişkilendirilmiş ve BsmI veya TaqI risk aleli taşıyan deneklerde, referansla karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği gelişme riskinin iki kat daha fazla olduğu görülmekle birlikte D vitamini konsantrasyonlarını düzenleyebilen spesifik VDR gen polimorfizmlerinin kümülatif bir etkisinin olduğu ortaya koyulmuştur (Divanoğlu et al., 2021).

2.6. Mikrobiyota

İnsan vücudu, insan ve mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşmakta ve insan vücudundaki büyük çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu mikrobiyal hücrelerin (virüsler, funguslar ve birçok ökaryotik mikroorganizmaların) bir araya gelmesiyle mikrobiyota oluşmaktadır. İnsan vücudunda tüm hücrelerin %90'ını mikrobiyal hücreler oluşturmaktadır (Tekin ve ark., 2018). 2007 yılında İnsan Genom Projesinin bir devamı olarak İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project, HMP) başlatılmıştır. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) girişimi olan bu proje ile; mikroorganizmaların sağlık ve hastalıktaki rollerini belirlemek, farklı anatomik bölgelerdeki mikrobiyotaları ve mikrobiyom çeşitliliğini anlamak ve hem sağlıklı hem

de hasta insanlarla ilişkili olduğu düşünölen mikroorganizmaları tespit etmek ve özelliklerinin belirlemek amaçlanmıştır (Aslan ve Altındış, 2017).

İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı çok geniş bir yüzey alanına sahip olan sindirim sistemi başta olmak üzere genitoüriner sistem, deri ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Kolon, mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır ve tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (Yılmaz ve Altındış, 2017).

Her insanın bağırsak mikrobiyotası kendine özgü içerik ve dağılıma sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası; genetik, anne sütü, beslenme şekli, yaşam tarzı, antibiyotik kullanımı, geçirilen hastalık ve kullanılan ilaçlar, stres, yaş gibi faktörlere bağılı olarak değışiklik göstermektedir. İntestinal mikrobiyotayı meydana getiren genom, insan organizmasını meydana getiren genomun yaklaşık 150 kat büyüklüğündedir (Koçak ve Şanlıer, 2017).

Sağılıklı insanlarda bağırsak mikrobiyotasında kolonizasyon sağlamış mikroorganizmalar; Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia olarak 6 bakteriyel sınıfa ayrılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının %60'ını Bacteroidetes ve Firmicutes cinsleri oluşturmaktadır. Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Fusobacterium cinsleri sık görölen zorunlu anaerop mikroorganizmalardır. Escherichia, Enterobacter, Enterococcus, Klebsiella, Lactobacillus ve Proteus cinsleri ise daha az sıklıkla görölen fakültatif anaerop mikroorganizmalardır (Koçak ve Şanlıer, 2017).

Baskın olarak gram negatif Bacteroides grupları ve gram pozitif Firmicutes gruplarının yer aldığı intestinal mikrobiyota, beslenme başta olmak üzere vücuttaki fizyolojik, immünolojik, metabolik ve nöral işlevlerde görev almaktadır. İnsan vücudunda mikrobiyotanın oluşumu doğum öncesi dönemde başlamakta ve temel olarak yaşamın ilk üç yılında şekillenmektedir. Bebeğin sağılıklı bir mikrobiyota geliştirmesindeki en önemli etkenlerden biri beslenme şeklidir. Yetişkin mikrobiyotasına 2-3 yaşlarına geldiğinde erişilmekte ve daha sonra mikrobiyota büyük ölçüde sabit kalmakta, yaşlılıkta ise tekrar bir miktar değışim yaşanmaktadır (Güney ve Çınar, 2017).

İntestinal mikrobiyota, K₂, B₁, B₃, B₆, B₁₂, folik asit ve pantotenik asit gibi vitaminlerin sentezinde görev almaktadır. Ayrıca lizin, fenilalanin ve metiyonin

aminoasitlerinin sentezini yapmaktadır. Yağ ve karbonhidratların sindirimine katkı sağlamasının yanında kısa zincirli yağ asitlerinin parçalanmasında ve linoleik asidin konjugasyonunda rol oynamaktadır. Mikrobiyotanın patojenlere karşı farklı savunma yöntemleri bulunmaktadır. Patojen mikro organizmaların vücuda girişini önler. Hem patojen ve fırsatçı mikroorganizmalarla yarışarak bu mikroorganizmaların artmasına engel olur hem de patojen mikroorganizmalara karşı salgıladığı toksinlerle de koruma sağlamaktadır. İnsan vücudunda bulunan genlerin ve mikrobiyotadaki mikroorganizmalara ait olan genlerin bir araya gelmesiyle insan vücudunun metabolik fonksiyonlarının kapasitesi genişlemektedir (Tekin ve ark., 2018)

2.6.1. Mikrobiyota ve Epigenetik

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, metilazlar ve asetilazlar gibi enzimler tarafından kısmen düzenlenen epigenetik işaretlerdir ve bu enzimlerin aktiviteleri substrat ve kofaktör olarak işlev gören konakçı ve mikrobiyota metabolitlerine bağlıdır. Özellikle mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitlerinden bütirat ve asetat, histon deasetilazları inhibe ederek epigenetik modifikasyonlara sebep olmaktadır (Miro-Blanch and Yanes, 2019). Mikrobiyota, epigenetik substratlar, yardımcı faktörler veya epigenetik enzim aktivitesinin düzenleyen çok sayıda biyolojik bileşik sentezleyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının, DNA veya histon metilasyonu için metil grupları bağışlayan folat ve diğer B vitaminlerini (B2, B12) ürettiği bilinmektedir. Folat, DNA ve histon metilasyonu için birincil substrat olan SAM üretmek için tek karbon metabolizmasına katılan probiyotik Bifidobacterium ve Lactobacillus türleri dahil olmak üzere çok sayıda kommensal mikrop tarafından üretilen temel bir besindir. Kommensal mikroplar ayrıca diyet metiyoninini SAM'a metabolize edebildiği için bakteri bileşimindeki değişiklikler SAM mevcudiyetini etkileyebilmekte ve buna bağlı olarak konakçıdaki DNA veya histon metilasyon durumunu değiştirebilmektedir (Woo and Alenghat, 2022).

2.6.2. Mikrobiyota ve Genetik

"Mikrobiyom" terimi, belirli bir ekolojik ortamda bulunan tüm bakterilerin kolektif genetik materyali ile ilgiliyken "mikrobiyota", o topluluk içindeki mikroorganizmaların bir araya gelmesini ifade eder. İnsan mikrobiyomu, vücudun çeşitli yüzeylerinde ve iç bölgelerinde yaşayan ve kolonileşen mikroorganizmaların

toplamıdır. Mikroorganizmaların kategorisi bakteri, virüs, mantar ve diğer mikrobiyal varlıklar gibi çeşitli türleri kapsar. Mikrobiyom, üç milyondan fazla gene sahip olarak genel sağlık ve refah üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu genler, konakçı organizma içindeki çeşitli işlevleri koordine eden çok sayıda metabolit üretir. Sonuç olarak mikrobiyom, konağın kondisyonunu, fenotipini ve genel sağlığını derinden etkiler (Lagoumintzis and Patrinos, 2023).

İnsan VDR'sinin, bağırsak mikrobiyomunun modülasyonunu genetik olarak etkilediği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar, D vitamini ve reseptörünün sağlıklı bir bağırsağın korunmasındaki önemli işlevini ortaya koymuştur. VDR, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve D vitamininin biyolojik etkilerinde yer alan genlerin ekspresyonunu kontrol eder. VDR eksprese eden hücrelerin transkriptomunda 1,25(OH)2D3'ün neden olduğu değişiklikler, D3 vitamininin biyolojik etkileriyle yakından ilişkilidir. Sağlıklı bağırsak epitel hücreleri (IEC'ler) ve bağışıklık hücrelerinin büyük çoğunluğu yüksek VDR ekspresyonu gösterir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, insan VDR genindeki varyasyonların bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Aggeletopoulou et al., 2023).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma, 7-57 yaşları arasında toplam 24 hasta birey üzerinde gerçekleştirildi. Hasta grubu Epigenetic Coaching'da nutrigenetik test ve mikrobiyota testi yaptırmış olan kişilerden retrospektif olarak seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy ve sağlık durumu sorgulandı. Çalışma için B.Ü. Moleküler Biyoloji ve Genetik Etik Kurulundan 21.02. 2023 tarih ve 2023/78-03 sayılı Etik Kurul Kararı ile onay alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Veri Toplama Yöntemi

Araştırmaya Nutrigenetik ve Mikrobiyom test istemi ile Epigenetic Coaching başvuran **01/01/2023 ve 01/06/2024** tarihleri arasında başvuran 24 çocuk ve erişki hastayı retrospektif olarak dahil edeceğiz. Tüm hastalar, tıbbi bir genetikçi ve bir çocuk doktoru ve/veya bu hasta grubunda özel uzmanlığa sahip bir hekim tarafından değerlendirilecektir. Klinik veriler, cinsiyet, sahip olduğu mikrobiyom özellikleri, gelişim durumu, tedavi ve suplament kullanımı gibi tıbbi kayıtlardan elde edilecektir.

Araştırmaya alınma ve dışlanma kriterleri (mutlaka belirtiniz):

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

1. Alerji ve egzema gibi çeşitli alerjik ,otizm hastalıkları olan kişiler
2. Epigenetik otoimmün hastalığa sahip kişiler
3. 5-60yaş aralığında bulunan danışanlar
4. Tanımlanmış genetik hastalığı olmayan
5. Hamilelik sürecinde olmayan kadın hastalar
6. Otoimmün ve mide ilaçları kullanmayan hastalar

Bu çalışmadaki dışlama kriterleri şunlardır:

1. 0-5yaş ve 60 yaşın üzerinde bulunan hastalar
2. Hamilelik sürecinde olan kadın hastalar
3. Otoimmün ve mide ilaçlarının kullanımı
4. Probiyotik ve Mikrobiyota bozucu ilaç kullanımı

3.2.2. Genetik Test Yöntemi

Bukkal sürüntü örneğinden fenol/kloroform ekstraksiyon yöntemi ile Genomik DNA izole edildi. Saflaştırılmış DNA'nın kalitesi ve konsantrasyonu Nanodrop™ 1000 spektrofotometre (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, ABD) kullanılarak değerlendirildi. DNA örnekleri her örnek için 50 ul/ml olarak standardizasyonu gerçekleştirildi. 4596 adet tek nükleotit polimorfizmini genotiplemek için özel olarak tasarlanmış Infinium HTS iSelect mikroarray paneli kullanılarak gerçekleştirilen çalışma, Illumina iScan cihazında (Illumina, San Diego, CA, ABD) analiz edildi. Analiz sonuçları Illumina Genome Studio v.2.0.5 yazılımı ile değerlendirildi ve genotip sonuçları elde edildi.

3.2.3. Mikrobiyota Test Yöntemi

Dışkı numuneleri BBL kültür swabları (Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, ABD) kullanılarak toplandı ve bir DNA/RNA koruyucu tampon ortamında laboratuvara nakledildi. DNA ekstraksiyonu, Qiagen Power Soil DNA Ekstraksiyon Kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak doğrudan dışkı örneklerinden gerçekleştirildi. Ekstrakte edilen DNA'nın son konsantrasyonlarını ölçmek için bir NanoDrop (Shimadzu, Japonya) cihazı kullanıldı. dsDNA ölçümü, Qubit dsDNA HS Test Kiti ve bir Qubit 2.0 Florometre (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) kullanılarak yapıldı. Shotgun tüm metagenom dizileme için, Nextera XT DNA Library Preparation Kit (Illumina, San Diego, CA, ABD) kullanılarak sekans kütüphanesi elde edildi. Kütüphane ürünleri Illumina NextSeq 500 (Illumina, San Diego, CA, ABD) cihazında üreticinin protokolüne göre sekanslandı. Elde edilen sekans verisi Trimmomatic aracılığıyla PHRED kalite skoru 30 olacak şekilde filtrelenip kırıldıktan sonra QIIME pipeline kullanılarak analiz edildi. Operasyonel taksonomik birimler Uclust yöntemi kullanılarak belirlendi ve birimler, Green Genes veritabanı kullanılarak açık referans prosedürü ile PyNAST aracılığıyla taksonomik sınıflara atandı. Alfa ve beta çeşitlilik istatistikleri, QIIME pipeline tarafından değerlendirildi. Mikrobiyota profillerinin grafik tabanlı görselleştirilmesi, Bray-Curtis mesafe ölçümüyle tmap topolojik veri analizi çerçevesi kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Nutrigenetik Detoksifikasyon Test Sonuçlarının Analizi

Çalışmada detoksifikasyon enzimleri olan CYP1A1, CYP1A2, GST'ler, COMT, MAO ve CBS üzerinde, nutrasötiklerin etkisi göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Nutrasötiklerin Genlere Etkileri

Nutrasötik	CYP1A1	CYP1A2	GST	COMT	MAO	CBS 360	CBS 699
Sülforafan	İnhibe	İnhibe	İndükler	İndükler	-	indükler	indükler
Kuersetin	İnhibe	İnhibe	İndükler	İnhibe	İnhibe	-	-
Yeşil çay	İndükler	İndükler	İndükler	İnhibe	İnhibe	-	-
Kurkumin	İnhibe	İnhibe	İndükler	-	İnhibe	-	-
Turpgiller (Brokoli vb.)	İndükler	İndükler	İndükler	-	-	-	-

Sülforafan; CYP1A1 ve CYP1A2 enzimlerini inhibe ederken GST, COMT ve CBS enzimlerinin aktivitesini arttırmaktadır. Turpgiller ise CYP1A1, CYP1A2 ve GST enzimlerini indüklemektedir. Kuersetin ve Kurkumin; CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO enzimlerini inhibe etmekte ve GST enzimlerini indüklemektedir. Yeşil çay; CYP1A1, CYP1A2, GST enzimlerini indüklerken COMT ve MAO enzimlerini inhibe etmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Katılımcıların Özellikleri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Fenotip	Şikayeti
O.O	23	Erkek	Otizm	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
T.K	12	Erkek	Alerji-Otizm	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı, allerji azaldı
A.U	11	Erkek	Otizm	Kuersetin idrar kaçırmaya sebep oldu, sülförafan kesilince ajitasyon azaldı.
H.D.A	29	Erkek	Otizm	Kuersetin iyi gelmedi anksiyete yaptı
A.B.Ö	8	Erkek	Otizm	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
M.A.E	9	Erkek	Otizm	Kurkumin hareketliliği-bağıрма-takıntılığını arttırdı,
Z.J	10	Erkek	Otizm	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
A.M	8	Erkek	Otizm	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı, Kurkumin iyi gelmedi
S.S	37	Kadın	Alerji	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
C.D	12	Kadın	Otizm	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
E.Y	45	Kadın	Otoimmun Tiroit	Yeşil çay iyi gelmedi
O.G	43	Erkek	Kardiyovasküler	Yeşil çay rahatsız etti
Y.G	22	Erkek	Atopik Dermatit	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
İ.A	57	Kadın	Alerji-Otoimmün tiroidit	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
Y.M	50	Kadın	Saboreik blefarit	Sülfür kesilince ajitasyon azaldı
İ.O.E	31	Erkek	Ülseratif Kolit	Kurkumin iyi gelmedi

Retrospektif olarak özellikle kuersetin, kurkumin, yeşil çay ve sülförafan gibi epigenetik suplament kullanım sonrasında rahatsızlık hisseden veya iyi hisseden 11 erkek, 5 kadın olmak üzere 16 kişi dahil edilmiştir (Tablo 4.2). Çalışmaya dahil edilen kişilerin 8'i otizm hastası, 1'i alerji, 1 'i alerji-otizm ve 1 Kardiyovasküler , 1 atopik dermatit, 1 otoimmun tiroit, 1 Saboreik blefarit, 1 alerji-otoimmün tiroidit ve 1 ülseratif kolit gibi farklı hastalıklardan şikayetleri bulunmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Sülforafanın COMT ve CBS Üzerindeki Etkileri

SFN			indükler	indükler	indükler
Vaka	Fenotip	Şikayeti	COMT 4633	COMT 4680	CBS 699
O.O	Otizm	Sülfür-SFN kesilince ajitasyonu azaldı	TT (yavaş)	AA (yavaş)	CT (orta)
T.K	Otizm	Sülfür-SFN kesilince ajitasyonu azaldı	TT (yavaş)	AA (yavaş)	CT (orta)
A.U	Otizm	Sülfür-SFN kesilince ajitasyonu azaldı	TT (yavaş)	AA (yavaş)	TT (yüksek)
A.B.Ö	Otizm	Sülfür-SFN kesilince ajitasyonu azaldı	CT (orta)	AG (orta)	CT (orta)
Z.J	Otizm	Sülfür-SFN kesilince ajitasyonu azaldı	TT (yavaş)	AA (yavaş)	CT (orta)
S.S	Eklem ağrısı	Sülfür-SFN kesilince ajitasyonu azaldı	CT (orta)	AG (orta)	CT (orta)

Sülforafanların COMT ve CBS üzerindeki etkisi vakaların genotipi üzerinden analiz edilmiştir. 4 otizm hastası hem COMT rs4633 varyantında hem de COMT rs4680 varyantında da enzim aktivitesini azaltan homozigot (rs4633-TT ve rs4680-AA) genotipi taşırken 1 otizm hastası her iki varyantta da heterozigot (rs4633-CT ve rs4680- AG) genotipe sahiptir. Eklem ağrısı şikayeti olan bir hasta her iki COMT polimorfizminde heterozigot (rs4633-CT ve rs4680- AG) genotipe sahip olduğu görülmüştür. CBS polimorfizmine bakıldığında, 4 otizm vakası heterozigot (CBS 699-CT) genotip taşırken bir otizm vakası ise homozigot (CBS 699-TT) genotip bulundurmaktadır. 1 eklem ağrısı olan vaka heterozigot (CBS-CT) genotipe sahip bulunmaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Sülforafanın CYP1A1, CYP1A2, GST ve CBS Üzerindeki Etkileri

SFN			inhibe	Inhibe	indükler	indükler	indükler	
Vaka	Fenotip	Şikayeti	CYP1A1	CYP1A2	GSTA1	GSTP1	CBS 360	CBS 699
C.D	Otizm	Brokoli filizi iyi gelmedi	TT yavaş	AA hızlı	GG hızlı	GG yavaş	CC yavaş	TT hızlı
Y.G	Atopik dermati t-egzema	Sülfürlü gıdalar kesince iyi geldi	TT yavaş	AC Orta	GG hızlı	AG orta	TT hızlı	CC yavaş
İ.A	Alerji-Otoimmün tiroidit	Sülfürlü gıdalar kesince iyi geldi	TT yavaş	AA hızlı	AG orta	AA hızlı	TT hızlı	CC yavaş
Y.M	alerji	Sülfürlü gıdalar kesince iyi geldi	TT yavaş	AC Orta	AG orta	AA hızlı	CT orta	CT orta

Sülforafanların CYP1A1, CYP1A2, GST enzimleri ve CBS üzerindeki etkileri vakaların genotipi üzerinden analiz edilmiştir. Tablodaki tüm vakalar CYP1A1 genetik varyantında homozigot (TT) yavaş genotipe sahiptir. CYP1A2 varyantında ise 2 kişi (1 alerji-haşimato ve 1 otizm hastası) homozigot (AA) hızlı, 2 kişi (1 alerji-1 egzema) ise heterozigot (AC) orta genotip taşımaktadır. CD ve YG vakaları GSTA1 varyantında homozigot (GG) hızlı genotip bulundururken İA ve YM vakaları heterozigot (AG) genotipine sahiptir. İA ve YM vakaları GSTP1 varyantında homozigot (AA) hızlı genotip taşımaktadır. CD vakası GSTP1 varyantında homozigot (GG) yavaş genotip taşıırken YG vakası heterozigot (AG) genotipine sahiptir. YG ve İA CBS 360 varyantında homozigot (TT) hızlı, CBS 699 varyantında ise homozigot (CC) yavaş genotip bulundurmaktadır. YM vakası her iki CBS varyantında da heterozigot (CT-CT) genotip bulundurmaktadır. CD vakası ise CBS 360 varyantında homozigot (CC) yavaş genotip, CBS 699 varyantında ise homozigot (TT) hızlı genotip taşımaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Kurkumin CYP1A1, CYP1A2 ve MAO Üzerindeki Etkileri

Kurkumin			inhibe	inhibe	inhibe
Vaka	Fenotip	Şikayeti	CYP1A1	CYP1A2	MAO
M.A.E	Otizm	Kurkumin hareketliliği- bağıırma-takıntılığını arttırdı,	TT (yavaş)	AA(hızlı)	TT (yavaş)
A.M	Otizm	Kurkumin hareketliliği- bağıırmayı arttırdı	TT (yavaş)	AC (orta)	TT (yavaş)
İ.O.E.	Ülseratif Kolit	Kurkumin anksiyeteyi arttırdı	TT (yavaş)	CC (yavaş)	TT (yavaş)

Kurkuminin CYP1A1, CYP1A2 ve MAO üzerindeki etkileri vakaların genotipi üzerinden analiz edilmiştir. Tabloda görülen üç vaka, hem CYP1A1 hem de MAO varyantında homozigot (TT) yavaş genotipe sahiptir. MAE vakası CYP1A2 varyantında homozigot (AA) hızlı genotip bulundurmaktadır. A.M vakası ise CYP1A2 varyantında heterozigot (AC) genotipe sahiptir. OE vakası ise CYP1A2 varyantında homozigot (CC) yavaş genotipe sahiptir (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Kuersetinin CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO Üzerindeki Etkileri

Kuersetin			inhibe	Inhibe	inhibe		inhibe
Vaka	Fenotip	Şikayeti	CYP1A1	CYP1A2	COMT (rs4680)	COMT (rs4633)	MAO
A.U	Otizm	İyi gelmemiş, idrar kaçırma görülmüş	TT (yavaş)	AA (hızlı)	TT (yavaş)	AA (yavaş)	TT (yavaş)
H.D A	Otizm	Kuersetin anksiyeteyi arttırmış	TT (yavaş)	AA (hızlı)	CT (orta)	AG (orta)	TT (yavaş)

Kuersetinin CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO üzerindeki etkileri vakaların genotipi üzerinden analiz edilmiştir. Otizm hastası iki vakada da CYP1A1 ve MAO varyantlarında homozigot (TT) yavaş genotip görülmektedir. CYP1A2 varyantında ise her iki vaka da heterozigot (AA) hızlı genotip taşımaktadır. AU vakasında COMT varyantlarının her ikisi de homozigot (rs4680-TT ve rs4633-AA) yavaş genotip bulundurmaktadır. HDA vakasında ise COMT varyantlarında heterozigot (rs4680-CT ve rs4633-AG) genotip görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Yeşil çayın CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO Üzerindeki Etkileri

Yeşil Çay			inhibe	Inhibe	inhibe		inhibe
Vaka	Fenotip	Şikayeti	CYP1A1	CYP1A2	COMT (rs4680)	COMT (rs4633)	MAO
OG	KVH	Rahatsız etmiş	TT (yavaş)	AC (orta)	CT (orta)	AG (orta)	GG (hızlı)
EY	OT	Rahatsız etmiş	TT (yavaş)	AC (orta)	CC (hızlı)	GG (hızlı)	TT (yavaş)

OT:Otoimmün tiroidit

Yeşil çayın; CYP1A1, CYP1A2, COMT ve MAO üzerindeki etkileri vakaların genotipi üzerinden analiz edilmiştir. OG ve EY vakaları CYP1A1 varyantında homozigot (TT) yavaş genotipe, CYP1A2 varyantında heterozigot (AC) genotipe sahiptir. OG vakası COMT polimorfizmlerinde heterozigot (rs4680-CTve rs4633-AG) genotip taşıırken EY vakası COMT varyantlarında homozigot (rs4680-CC ve rs4633-GG) hızlı genotipe sahiptir. OG vakasının MAO varyantında homozigot (GG) hızlı genotip taşımakta, EY vakası ise MAO varyantında homozigot (TT) yavaş genotip bulundurmaktadır (Tablo 4.7).

4.2. Nutrigenetik Metilasyon Test Sonuçlarının Analizi

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait Folat, B12 ve Kolin metabolizmasındaki genetik varyantları taşıyanların genotipleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Metilasyon Paneli Test Sonuçları

METİLASYON PANELİ											
İsim	Fenoti p	Cinsi yet	Yaş	Folat		B12					Kolin
Genler				MTHFR C677T	MTHFR A1298C	TCN1	MTRR	MTHFR C677T	TCN2	TCN2	PEMT
Rs kod				rs1801133	rs1801131	rs526934	rs1801394	rs1801133	rs9606756	Rs1801198	rs7946
Risk Aleli				T	C	G	G	T	G	G	T
OO	OSB	erkek	23	CC	AC	AG	AG	CC	AA	CC	CT
TK	Alerji	erkek	12	CT	AC	AG	AA	CT	AG	CG	CT
AU	OSB	erkek	11	CT	AC	AA	AG	CT	AA	CG	TT
HDA	OSB	erkek	29	CT	AA	AA	AA	CT	AG	CG	TT
ABÖ	OSB	erkek	8	CT	AC	AA	AG	CT	AA	CG	CC
MAE	OSB	erkek	37	CT	AA	AA	AG	CT	AA	CG	CT
ZJ	OSB	erkek	10	CC	AA	AG	GG	CC	AA	GG	CT
AM	OSB	erkek	7	CT	AA	AG	AG	CT	AG	CC	TT
SS	Alerji	kadın	37	CT	AC	AG	AG	CT	AA	CG	CT
EY	OT	kadın	45	CC	AC	AA	AG	CC	AA	CG	CT
CD	OSB	kadın	12	CC	AC	AA	AG	CC	AA	CC	TT
YG	Alerji	erkek	22	CC	CC	AA	AG	CC	AG	CC	CT
İA	OT	kadın	57	CT	CC	AG	AG	CT	AA	CG	TT
YM	Alerji	kadın	50	CC	AC	AG	AA	CC	AA	CG	TT
NS	Alerji	kadın	54	TT	AA	AA	AG	TT	AG	CC	CT
HP	Alerji	kadın	45	CT	AA	AG	GG	CT	AA	CG	TT
TP	Alerji	kadın	12	CC	AA	AA	GG	CC	AG	CC	TT
NB	OT	kadın	43	CT	AA	AA	GG	CT	AA	GG	CC
OE	Alerji	erkek	32	CC	CC	AA	AG	CC	AA	CC	TT

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, OT: Otoimmün Tiroidit

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait Folat, B12 ve Kolin metabolizmasındaki genetik varyantları taşıyan 19 vakanın genotipleri Tablo 17’de verilmiştir. MTHFR C677T genetik varyantının T risk aleline sahip olan heterozigot (CT) bireylerin 5’i otizm, 3’ü alerji ve 2’si otoimmün tiroidit kliniğine sahiptir. Alerjisi olan bir kişi homozigot risk aleli (TT) taşımaktadır. MTHFR A1298C genetik varyantında ise C risk aleli taşıyan heterozigot (AC) bireylerin 4’ü otizm, 3’ü alerji ve biri otoimmün tiroidit kliniğine sahiptir. 1 Otoimmün tiroidit ve 2 alerji kliniğine sahip olan 3 vaka ise homozigot risk alelini (CC) taşımaktadır (Tablo 4.8).

Otizm hastalarının 3’ü TCN1(rs526934-G) geninde heterozigot, 6’sı MTRR geninde (rs1801394-G) heterozigot, 1’i MTRR geninde homozigot (GG) risk aleli taşımaktadır. 2 otizm hastası TCN2 (rs9606756-G) geninde heterozigot (AG), 4 otizm hastası ise TCN2 (rs1801198-G) geninde heterozigottur (CG). Alerji hastalarından 4’ü

TCN1 genetik varyantında heterozigot (AG) risk aleli taşıırken 4'ü MTRR polimorfizminde (rs1801394-G) heterozigot (AG) risk aleli taşımaktadır. 3 alerji hastası ise MTRR varyantında homozigot risk (GG) bulundurmaktadır. Alerji hastalarının 4'ü TCN2 (rs1801198-G)'de heterozigot (AG) genotipini taşıırken, 4'ü TCN2 (rs9606756-G) polimorfizminde heterozigot (CG) genotipine sahiptir. Otoimmün hastalardan yalnızca birinde TCN1 varyantında risk aleli (AG) bulunurken, 1 tanesinde MTRR varyantında heterozigot (AG) genotip, 1 tanesinde ise homozigot (GG) bulunur. TCN2 polimorfizmlerinde iki otoimmün tiroidit heterozigot (CG) genotipi taşıırken, biri homozigot (GG) genotipini taşımaktadır (Tablo 17). PEMT genindeki varyanta bakıldığında, otizm hastalarından 4'ü homozigot (TT) ve 3'ü heterozigot (CT) risk aleli bulundurmaktadır. Alerjisi olan vakalardan 4'ü heterozigot (CT), 5'i homozigot (TT) risk aleli taşımaktadır. Otoimmün tiroiditi olan bir hasta heterozigot (CT) bir hasta da homozigot (TT) risk aleline sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.8).

Metilasyon döngüsünde görevli olan PEMT enzimini kodlayan PEMT genindeki (rs7946-T) varyant dikkate alındığında otizm hastalarının 4'ü homozigot (TT), 3'ü ise heterozigot (CT) genotipe sahiptir. Alerjisi olan olguların 4'ü heterozigot (CT), 4'ü ise homozigot (TT) genotipini taşımaktadır. Otoimmün tiroiditli bir hastanın heterozigot (CT), diğer hastanın ise homozigot (TT) genotipe sahip olduğu görüldü (Tablo 4.8).

4.3. Nutrigenetik Vdr Test Sonuçlarının Analizi

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait VDR genetik varyantları taşıyan 19 vakanın genotipleri Tablo 18'de verilmiştir. Vakalardan 8'i otizm hastası, 8'i alerji hastası ve 3'ü otoimmün tiroidit hastası olarak çalışmamızda yer almıştır. Otizm hastalarından 5'i VDR FokI (rs2228570) varyantında homozigot (CC), 3'ü heterozigot (AC) risk aleli taşımaktadır. Alerji hastalarının 7'si homozigot (CC), 1'i heterozigot (AC) VDR FokI varyantına sahiptir. Otoimmün tiroidit hastalarından biri homozigot (CC), biri heterozigot (AC) risk taşıırken birinde risk aleli bulunmamaktadır.

Otizm hastalarından 6'sı VDR TaqI (rs731236) varyantında heterozigot (CT), biri homozigot (CC) risk aleli bulundurmaktadır. Alerji hastalarından 5'i heterozigot (CT) VDR TaqI varyantında riske sahipken biri homozigot (CC) risk aleli taşımaktadır. Otoimmün tiroidit hastalarında risk aleli bu gen varyantında bulunmamıştır (Tablo 4.9).

Otizm hastalarının 6'sı heterozigot (AG), bir tanesi ise homozigot (AA) VDR BsmI (rs1544410) polimorfizminde risk aleli taşımaktadır. VDR BsmI genetik varyantında, alerji hastalarından biri homozigot (AA), 5'i heterozigot (AG) risk aleline sahiptir. Otoimmün tiroidit hastalarında bu gen varyantında risk görülmemiştir (Tablo 4.9).

D vitamin metabolizmasında görevli VDR ApaI (rs797522) genetik varyantına bakıldığında, otizm hastalarının 5'i heterozigot (AC) ve 2'si homozigot (AA) risk aleli bulundurmaktadır. Alerji hastalarının ise 3'ünde heterozigot (AC) ve 4'ünde homozigot (AA) risk aleli bulunmaktadır. Otoimmün tiroidit olan hastalardan sadece bir vakada heterozigot (AC) risk aleli görülmüştür. Diğer iki vakada risk aleli bulunmamaktadır (Tablo 4.9).

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait VDR genetik varyantları taşıyanların genotipleri Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. VDR Test Sonuçları

VDR							
İsim	Şikayet	Cinsiyet	Yaş	VDR FOK1	VDR TAQ1	VDR BSM1	VDR APA1
Rs kod				Rs2228570	Rs731236	Rs1544410	Rs797522
Risk Aleli				G	C	A	A
OO	OSB	erkek	23	GG	CT	AG	AC
TK	Alerji	erkek	12	GG	CT	AA	AA
AU	OSB	erkek	11	GG	CT	AG	AC
HDA	OSB	erkek	29	GG	CC	AA	AA
ABÖ	OSB	erkek	8	GG	CT	AG	AC
MAE	OSB	erkek	37	AG	CT	AG	AC
ZJ	OSB	erkek	10	AG	TT	GG	CC
AM	OSB	erkek	7	AG	CT	AG	AA
SS	Alerji	kadın	37	GG	CT	AG	AC
EY	OT	kadın	45	AA	TT	GG	AC
CD	OSB	kadın	12	GG	CT	AG	AC
YG	Alerji	erkek	22	GG	CT	AG	AA
İA	OT	kadın	57	GG	TT	GG	CC
YM	Alerji	kadın	50	GG	CT	AG	AC
NS	Alerji	kadın	54	GG	TT	GG	AC
HP	Alerji	kadın	45	GG	CT	AG	AA
TP	Alerji	kadın	12	AG	TT	GG	AA
NB	OT	kadın	43	AG	TT	GG	CC
OE	Alerji	erkek	32	GG	CC	AG	AC

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, OT: Otoimmün Tiroidit

4.4. Nutrigenetik VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçlarının Analizi

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait Mikrobiyota, çeşitlilik ve disbiyozis göstergesi olan Firmicutes/Bacteroides oranı ile değerlendirilmiştir. Bağırsak florası üzerinde etkili olan VDR genetik varyantları taşıyanların genotipleri Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçları

Vaka	Şikayet	VDR FokI Rs2228570 G	VDR BsmI Rs1544410 A	VDR TaqI Rs731236 C	VDR ApaI Rs797522 C	Mikrobiyom Çeşitliliği 1-10	Firmicutes/ Bacteroidetes oranı
YG	Alerji	GG	AG	CT	AA	1,8 Düşük	0,43 İyi
YM	Alerji	GG	AG	CT	AC	3,4 Düşük	0,91 İyi
ZJ	Otizm	AG	GG	TT	CC	7,5 Orta	0,95 İyi
RZ	Otizm	AG	GG	TT	AA	9,6 İyi	2,11 Disbiyozis
DG	Alerji	AG	AG	CT	AC	2,2 Düşük	3,62 Disbiyozis
MG	Alerji	AG	GG	TT	CC	4,7 Düşük	2,15 Disbiyozis
AMT	Alerji	GG	AG	CT	AC	1,6 Düşük	0,53 İyi
TA	Alerji	GG	GG	TT	AC	2,8 Düşük	0,58 İyi
HP	Alerji	GG	AG	CT	AA	2,3 Düşük	1,06 Riskli
TP	Alerji	AG	GG	TT	AA	6,7 Orta	0,88 İyi
OE	Alerji	GG	AG	CC	AC	4,9 Düşük	0,91 İyi

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait Mikrobiyota, çeşitlilik ve disbiyozis göstergesi olan Firmicutes/Bacteroides oranı ile değerlendirilmiştir. Bağırsak florası üzerinde etkili olan VDR genetik varyantları taşıyan 11 vakanın (9 alerji ve 2 otizm hastası) genotipleri Tablo 19’da verilmiştir. Bu vakalardan 8’inin mikrobiyom çeşitliliği düşük, 2’sinin orta ve birinin iyi olduğu görülmüştür. Firmicutes/Bacteroidetes oranına bakılarak yapılan değerlendirme sonucunda vakalardan 3’ünde disbiyozis görülürken, 7’si iyi ve biri riskli durumdadır. Otizm hastalarından biri orta biri iyi mikrobiyom çeşitliliğine sahipken alerji hastalarının 8’inin düşük birinin orta çeşitliliğe sahip olduğu görülmüştür.

Alerji hastalarından 6’sı VDR FokI (rs2228570) varyantında homozigot (CC) risk aleli taşıırken 3 kişi heterozigot (AC) risk aleli bulundurmaktadır. Otizm hastalarının ikisi de VDR FokI varyantında heterozigot (AC) risk taşımaktadır. Otizm hastalarının VDR BsmI (rs1544410) varyantında risk aleli bulunmazken, alerji hastalarının 6’sı heterozigot (AG) risk aleli taşımaktadır. VDR Taq (rs731236) varyantına bakıldığında, alerji hastalarından 5’inde heterozigot (CT) risk aleli ve sadece bir vakada homozigot risk (CC) aleli bulunmaktadır. Otizm hastalarında VDR

Taq1 varyantında risk görülmemiştir. Alerji hastalarının 5'inde VDR Apal (rs797522) varyantında heterozigot (AC) risk aleli bulunmakta ve biri homozigot (CC) risk aleli taşımaktadır. Otizm hastalarından biri VDR Apal varyantında risk bulundurmazken biri homozigot (CC) risk aleline sahiptir (Tablo 4.10).

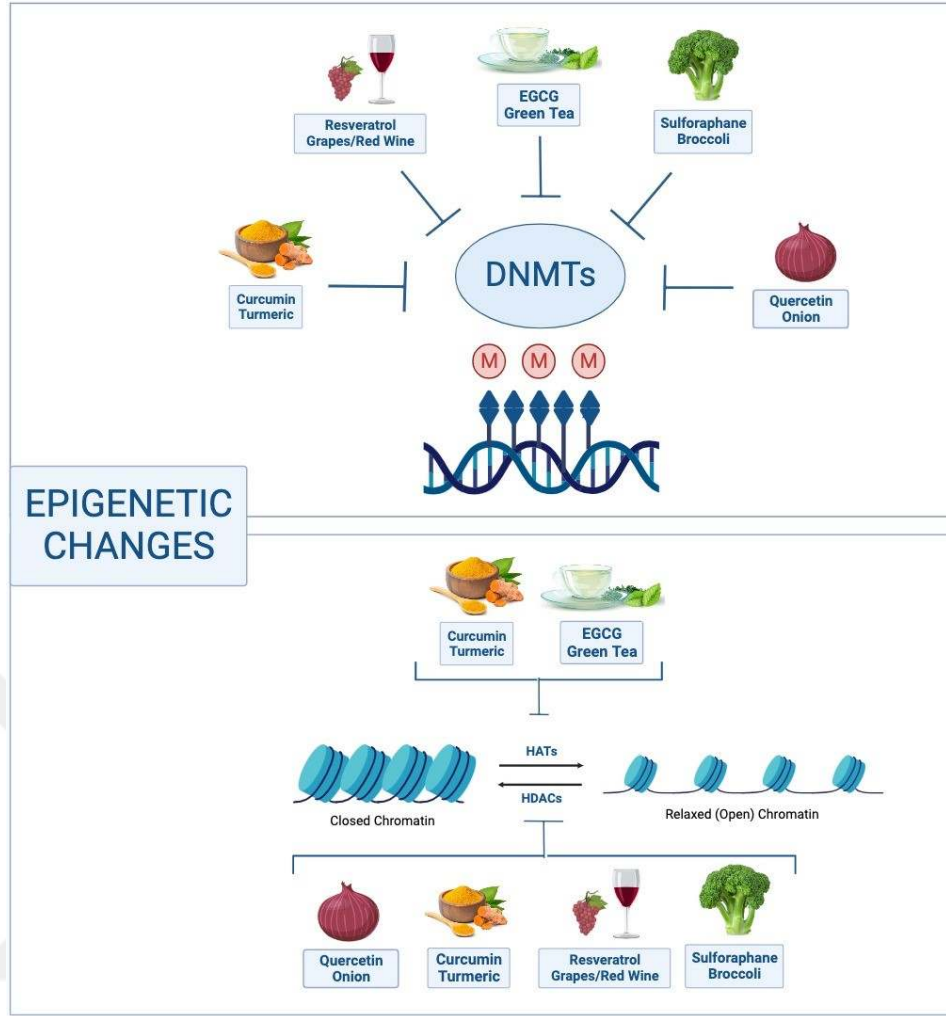


5. TARTIŞMA

5.1. Tartışma

Kişiselleştirilmiş tıpta epigenetik ve nutrigenetik beraber değerlendirildiğinde genotip ve fenotip sorusuyla da karşılaşmaktayız. Kişilerin genetik kodları genotipini, kişilerin genotip ve çevre koşullarından etkilenmesi ile ortaya çıkan dış görüntüsü ise fenotipini oluşturmaktadır. Kişiler arasında gen yapısına bakıldığında %99 aynı genomik yapı olsa da arada %0.1 milyonluk değişim TNP (DNA dizisinde bir bazın yerini başka bir bazın almasıdır) değişikliklere sebep açmaktadır. Fenotip bu farklılıklar, besinlerin, yaşam şartlarının, hayat tarzının, sosyo kültürel, ekonomik seviyelerin değişimiyle-etkileşimiyle farklı bünyelere yol açar. Beraberinde ise farklı saç, ten rengi, boy, ağırlık farklılığıyla ilişkili olduğu gibi hastalıklara, farklı mikrobiyotaya, farklı intoleranslara, farklı alerjilere, genetik hastalıklara duyarlılığa sebep olmaktadır (Koç, 2018; Kiani et al., 2022; Meral ve Aslan, 2023).

Kişiselleştirilmiş bir bakış açısı olarak değerlendirildiğinde kalıtsal genetik varyantların mikro besinlerin alımı ve metabolizması üzerindeki etkisini araştırırken hastaların nutrigenetik temelli epigenetik supplement tercihlerinin etkilerini önemini vurgulamak istedik. Hastaların klinik öykü ve genetiğine bağlı olarak supplement tercih edilmesi ve edilmemesine göre klinik tablolarındaki değişiklikler retrospektif olarak sunulmuştur. Genel olarak bakıldığında sülforafan, kurkumin, kuersetin ve yeşil çay epigenetik etkiye sahip supplementlerdir. Beslenme ve genetik etkileşimi bakış açısını kapsayan nutrigenetik temelli epigenetik beslenme yaklaşımı ile sülforafan, kurkumin, kuersetin, yeşil çay gibi biyoaktif gıda bileşiklerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak supplement olarak kullanımı değerlendirilmiştir. (Şekil 3).



Şekil 5.1. Nutrasötiklerin Epigenetik Etkileri

5.1.1. Nutrigenetik ve Mikrobiyota Testlerinin Bireye Özgü Klinik Kullanımı için Test Panellerinin Oluşturulmasının Hassas Tıpta Önemi

Sülforafan, kurkumin, EGCG, kuersetin gibi biyoaktif bileşenlerinin Faz 1 ve Faz 2 detoksifikasyon enzimleri üzerinde etkinliği olduğu bilinmektedir (Tablo 10). Bu çalışmada CYP1A, GST, COMT, MAO ve CBS genlerindeki varyantlara bağlı enzim aktivitelerinin durumuna göre uygun olan supplement tercihlerinin klinikteki sonuçlarını gözlemledik. Klinik uygulamalarda epigenetik etkili supplementlerin nutrigenetik temelli tercih edilmesinin önemi vakalarımız üzerinden gösterilmeye çalışılmıştır.

5.1.1.1. Sülforafan (SFN).

Detoksifikasyonda P-450 1A2 (CYP1A2), CYP1A2 prokarsinojenlerin aktivasyonuna aracılık eden bir önemli biyotransformasyon enzimidir. İnsanlardaki

CYP1A2 aktivitesi genetik çeşitlilikten ve çevresel faktörlerden etkilenecek bireyler arası geniş değişkenliğe neden olur. Biyotransformasyon enzimlerinin kanserojenlerin ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizmasındaki önemli rolü nedeniyle, biyotransformasyon enzimi aktivitesindeki değişiklikler karsinogenezi etkileyebilir. CYP1A2, turpgiller tarafından indüklenir ve sapsı sebze alımı ile inhibe edilir. Brokoli, karnabahar, lahana gibi turpgil sebzelerde bulunan izotiyosiyanatlar Detoksifikasyonda görev alan enzimler ile etkileşimi sebebiyle klinik olarak beslenmede tercih edilmektedir. Özellikle birçok prokarsinojeni aktive eden bir biyotransformasyon enzim olan CYP1A2, turpgil sebzeler tarafından indüklenirken kereviz, maydanoz, havuç gibi apiaceous sebzelerin verilmesi de apiaceous sebzelerin CYP1A2 inhibe edici etkisinden dolayı CYP1A2'nin aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Peterson et al., 2009). Turpgil sebzeler birçok mekanizmayla enzim aktivitelerini etkiler. Turpgillerden oluşan sebzelerin kanserden koruyucu etkisi, faz II enzimlerinin indüksiyonuna bağlanmıştır. Ancak turpgillerden oluşan sebzeler aynı zamanda tütündeki aromatik aminler de dahil olmak üzere çeşitli prokarsinojenlerin metabolik aktivasyonunu katalize eden sitokrom P450A2'yi (CYP1A2) de indükler. Bu nedenle, turpgillerden oluşan sebzelerin sık tüketilmesi de kanseri artırıcı etkilere neden olabilir. Koruyucu etkisini Faz II enzim aktivitelerini arttırmasından kaynaklanır, fakat prokarsinojen metabolizmasındaki CYP1A2'yi de indüklemesinden dolayı bilinçsiz tüketilmesi zararlı etkiye de sebep olabilir. Faz II enzimlerinin (Örn;GSTM1) yavaş olduğunda turpgil sebzelerinin sık tüketilmesi CYP1A2 enzim aktivitesini arttıracağından ara metabolitlerin birikerek toksik etki gibi sağlıksız sonuçlara sebep olabilir (Probst-Hensch et al., 1998; Lampe and Peterson, 2002). Yapılan bir çalışmada turpgil sebzelerin tüketiminde tüketilmediği duruma CYP1A2 aktivitesi %18-37 daha yüksek olduğu görülmüştür (Lampe et al., 2000). Bununla birlikte turpgillerde bulunan SFN antikarsinojenik bir bileşiktir ve kansere sebep olan bileşiklerin indüklediği CYP1A1 diyetle eklendiğinde enzim aktivitelerinde indükleyici rol oynadığı gösterilmiştir, bunlarla birlikte östrojen metabolizmasında görev alan COMT enziminin de sülforafanla, susturulmasının ters çevrilip upregüle olduğu gösterilmiştir (Skupinska et al., 2009; Yang, et al., 2013; Agnieszka et al., 2015; Wu et al., 2019).

Turpgillerden SFN'nin izotiyosiyanat kısmı H₂S salar. Bunu CBS metabolizması yoluyla yapar ve H₂S üretimini aktive eder. SFN bu etkiyi CBS aktivasyonu yoluyla yapar (Parfenova et al., 2020). CBS, homosistein veya metiyonini

kullanarak H₂S üretimine aracılık eden enzimdir (Rose et al., 2017). Bir çalışmada beyinde CBS'nin genetik aşırı ekspresyonu, serotonin ve dopamin yollarında düzensizliğe neden olmuştur ve Down sendromuyla ilişkili nöronal rahatsızlıklara katkıda bulunduğu belirtilmiştir (London et al., 2019). CBS upregülesiyle artan H₂S'nin zihinsel yetersizlik etkisi olduğu görülmüş ve Down Sendromunda bilişsel fenotipte etkisi olduğu belirtilmiştir. Down Sendromlu farelerde hipokampus ve kortekste CBS'nin aşırı eksprese edildiği görülmüştür. Bu nedenle Down Sendromluların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından CBS inhibitör içerikli tedavinin tercih edilebileceği öngörülmüştür (Marechal et al., 2019). Bu çalışmalardan yola çıkarak CBS inhibitörlerinin yanında CBS'nin aşırı ekspresyonunu önleyecek beslenme veya supplement tercihi de terapötik bir yaklaşım olacaktır. Bizim çalışmamızda da Tablo 4.3'de görüldüğü gibi CBS 699 polimorfizmine sahip T aleli bulunduran vakalarda (O.O-T.K-A.U-A.B-Z.J-S.S) CBS enzim aktivitesinin artışına bağlı olarak (Aras et al., 2000) açığa çıkan H₂S (hidrojen sülfür)'ün etkisini azaltmak için SFN kullanmayı ve SFN içerikli besinlerin tüketimini azaltan bu vakalarımızda ajitasyonun azaldığı ve düşük sülfürlü beslenmenin iyi geldiği gözlemlenmiştir. Bu gözlem kişiselleştirilmiş beslenmenin önemini bizlere vurgulamaktadır.

Metilasyon döngüsünde önemli yeri olan CBS'nin upregülasyonu ile artan H₂S'nin proinflatuar etkileri ve inflamatuvar ağrılara katkıda bulunduğu görülmüştür. Artan H₂S'nin nöral aşırı uyarılabilirlikle birlikte inflamasyona sebep olduğu ve CBS inhibitörlerinin H₂S seviyelerini azalttığı böylece bu etkiyi tersine çevirdiği gözlenmiştir (Miao et al., 2014). Tablo 4.4'de verilen vakalarda (C.D-Y.G-İ.A-N.S-Y.M) CYP1A2 hızlı olduğundan ve GST' ler yavaş olduğundan sülfür içerikli gıdalar CYP1A2'yi hızlandırdığından (Kall et al., 1996; Hakooz and Hamdan, 2007) toksik etki artmış olabilir. CYP1A2'nin aktivitesini arttıran brokoli ve turpgil gibi sülfürlü gıdaların kesilmesi hem CYP1A2 etkisi hem de CBS üzerine upregülasyonu artan genotiplerde H₂S artışının inflamasyona sebep açan etkisinin azalması sebebiyle sülfür içerikli gıdaların inflamasyonun olan hastalara iyi geldiğini düşünmekteyiz (Kall et al, 1996; Hakooz and Hamdan ,2007; Peterson et al, 2009; Kotsoupoulos et al, 2009; Miao et al., 2014) (Tablo 4.4).

Nutrigenetik temelli epigenetik beslenmede önemli olan bu epigenetik değişikliklere sebep olan supplement veya nutrasötikler genetik temelli kullanılması gerektiği vakalarımızın supplement kullanımı ve klinik olarak aldığımız yanıtlarla gösterilmiştir. Sülföforanların etki ettiği genler üzerinde detoksifikasyonda ve

özellikle CBS genindeki farklılıklar göz önünde bulundurularak kişiye özel olarak sülforafan tercih edilmesi gerektiğini bize göstermektedir. Öyle ki CBS enzimini kodlayan genlerdeki genetik farklılıklar sülforafan kullanımdaki klinik yanıtı değiştirdiğini görmekteyiz.

5.1.1.2. Kurkumin.

Kurkumin başlıca biyoaktif bileşiktir ve Zerdeçal/kurkuminin çeşitli metabolik bozuklukları iyileştirmede terapötik özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır. Zerdeçal aracılı kemoprevensiyon mekanizmalarını incelemek ve kurkuminin kemopreventif etkinliğini karşılaştırmak için sıçan karaciğerinde CYP1A1 ve CYP1A2 aktivitesi incelenmiş, kurkuminin inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiştir (Thapliyal and Maru, 2001). Ayrıca bir metaanaliz sonucuna göre kurkumin veya zerdeçal günlük dozunun karaciğer enzimlerini anlamlı olarak değiştirmedigi bildirilmiştir (Dehzad et al., 2023). Zerdeçal içeren gıda takviyelerinin kullanımıyla karaciğer hasarı vakalarını ilişkilendiren çalışmalar, kurkumin kullanımında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır (Menniti-Ippolito et al., 2020). Çalışmamız kapsamında nutrigenetik temelli bakıldığında bu tolerasyonun her birey için aynı olmadığı, değerlendirilen Faz 1 enzimleri üzerinde kurkuminin inhibe edici etkisini göz önünde bulundurmak gerektiği öne çıkmaktadır. Bu enzim aktivitelerinin yavaş olmasına sebep olan genetik varyantlara sahip kişilerde kurkumin takviyesi verilmeden düşünülmelidir. Bu çalışmamızda kurkumin kullanımını iyi gelmediği (M.A.E, A.M ve O.E) vakaların, CYP1A1 enziminin yavaş çalışmasına sebep olan CYP1A1 rs1048943-TT (Cosma et al., 1993) genotipine sahip oldukları görülmüştür (Tablo 4.5). Detoksifikasyonda yer alan antioksidan ve faz II metabolize edici enzimlerin aktiviteleri üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda kurkumin uygulaması ile GST gen ekspresyonu, mRNA düzeyi ve enzim aktivitesinde artış olduğu ve kimyasal karsinogeneze ve toksisiteye karşı koruyucu potansiyel gösterdiği belirtilmektedir (Iqbal et al., 2003; Nishinaka et al., 2007; Ruan et al., 2019). Bu kapsamda GST enzimleri yavaş çalışan kişilere kurkumin takviyesi önerilebileceği düşünülür ancak kurkuminin CYP1A1 ve CYP1A2 enzimleri üzerindeki inhibe edici etkisini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Kurkumin, nöral gelişim ve işlevi için çok önemli olan monoamin nörotransmitterlerin metabolizmasından sorumlu MAO aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi sebebiyle Parkinson ve diğer nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan MAO inhibitörünün olası bir kaynağı olarak

kabul edilmiştir (Khatrı and Juvekar, 2016). İçinde kurkuminin de yer aldığı bazı fenolik diyet bileşikleri MAO için substrat değildir, ancak MAO üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir (Zhang et al., 2019). Kurkumin gibi biyoaktif olarak çok yönlü etkili nutrasötiklerin suplemant olarak tercih edilmeden önce bireylerin genetik yapısına bakılması önem arz etmektedir. Çalışmamızda Tablo 4.5’de, MAO polimorfizminde (rs6323) TT genotipine sahip oldukları için enzim aktivitesi yavaş (Tanifuji et al., 2021) olan (M.A.E, A.M ve O.E) vakalarda, kurkuminin iyi gelmediği görülmüştür.

5.1.1.3. Kuersetin.

Kuersetin, doğal olarak oluşan flavonoidler arasında en bol bulunanlardan biridir. Kuersetinin, ilaç metabolize edici enzimlerinden CYP1A1 ve CYP1A2 fonksiyonunu inhibe ettiğini, GST enzimlerini ise upregüle ettiği gösterilmiştir (Kang et al., 1999; Chen et al., 2009; Odbayar et al., 2009). İnsan akciğer dokularında bütün karsinojenlerinin metabolizmasını inceleyen bir çalışmada, kuersetin içeriği yüksek besinlerle beslenmenin, karsinojenlerin detoksifikasyonundan sorumlu Faz II enzimlerini indüklediği, GST genlerini upregüle ettiği ve birkaç P450 genini inhibe ettiği belirtilmiştir (Lam et al., 2010). Yapılan bir çalışmada GST enzimler (GSTM1, GSTT1) aracılı oksidatif DNA hasarına karşı kuersetin takviyesi araştırılmış ve GST enzimlerinde mutasyon olmayanlarda olanlara göre yüksek derecede DNA hasar koruması gözlenmiştir, bu da kuersetinin GST aracılı DNA hasar korunmasında görev aldığını göstermiştir (Wilms et al., 2007).

Kuersetinin, 17 β -östradiol (E2) tarafından indüklenen meme kanseri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Kuersetin, tek başına verildiğinde dişi sıçanlarda meme tümörlerine neden olmamıştır. Ancak, E2 verilen sıçanlarda kuersetine eş zamanlı maruziyet, meme tümörlerini önlememiş ve hatta bu tümörleri kötüleştirmiştir. Kuersetinin E2'nin karsinojenik metabolitlerine karşı koruyucu olmadığı ve oksidan stresi azaltmadığı görülmüştür. Ayrıca, kuersetinin COMT aktivitesini inhibe etmesi, meme hücrelerini E2 ve katekol östrojenlere uzun süre maruz bırakarak meme kanseri riskini artırabileceği görülmüştür (Singh et al., 2010). Kuersetin, strese maruz kalan farelerde beyin oksidatif stresini önleme ve MAO aktivitesini inhibe ederek serotonin seviyelerini geri kazanma yoluyla anti-depresan benzeri etkiler gösterdiği gözlenmiştir (Singh et al., 2021). Bununla birlikte kuersetinden zengin besinlerin uzun süreli ve sürekli alımının, MAO kaynaklı oksidatif stresi ve MAO reaksiyonunu düzenleyerek depresyon önlemede yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca serotoninin

deaminasyon ürününü azaltarak fare beyindeki mitokondriyal MAO reaksiyonu üzerinde inhibe edici bir etki göstermektedir (Yoshino et al., 2011; Bandaruk et al., 2012). Bu çalışmalar, kuersetinin MAO üzerindeki inhibe edici etkisinin kişilerin genetik yapısına bağlı olarak fayda ya da zarar sağlayabildiğini göstermektedir. MAO geninde T aleli bulunması orta veya düşük MAO seviyeleri ile ilişkilidir. Bu durum dopamin seviyelerinde artışa sebep olur ve bazı nörodejeneratif bozukluklara sebep olabilir (Tanifuji et al., 2021). Bizim vakalarımızda MAO geninde T aleli bulunan (A.U ve H.D.A) kuersetin kullanan vakalarda ajitasyonlarının artmasının sebebi bu durum olabileceği düşünülmektedir. Başka bir çalışmada gösterildiği gibi kuersetin kullanarak olumsuz etkilenen vakalarımızın (HDA-AU), COMT geninde yavaşlatıcı alelleri (rs4680 A ve rs 4633 T) bulunan bireylerde anksiyete ve uyaranlara karşı duyarlılığı arttığı için böyle bir etki görmüş olabilecekleri düşünülmektedir (Tablo 4.6) (Aronico et al., 2022). Kuersetinin bir çalışmada idrar kaçırmaya karşı koruyucu olduğu gösterilmiş (Sadraei and Tabesh, 2020) ancak bizim çalışmamızda CYP1A1 rs1048943-TT (Cosma et al 1993), COMT rs 4680-AA (Mir et al., 2018) ve COMT rs4633-TT (Xiao et al., 2017) ve MAO rs6323 -TT (Tanifuji et al., 2021) genlerinde yavaş genotipe sahip olan A.U vakasında kuersetin kullanımı iyi gelmemiş ve kuersetin kullanımı sonrasında idrar kaçırma görülmüştür (Tablo 4.6). Bu sonuçlar kişiye göre supplement seçiminde genetik testlerin önemli olduğunu bize düşündürmektedir.

5.1.1.4. Yeşil Çay.

Yeşil çay, hem Faz 1 hem de Faz 2 konjüge edici enzimler üzerinde düzenleyici etkisiyle kemoprevensiyon ajanı olarak görev aldığı bilinmektedir. Yeşil çayın glutatyon seviyelerini artırarak oksidatif strese azalma sağlayabildiği ve karsinojen metabolizmasını modüle edebildiği, ayrıca CYP1A1, CYP1A2 ve GST mRNA seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Yao et al., 2014; Newsome et al., 2014). Bazı yazarlar yeşil çayın sitokrom oksidazlar üzerinde aktive edici etkisini ortaya koymuş ve yeşil çayın CYP1A1 ve CYP1A2 enzim aktivitesi üzerindeki etkisinin kafein bileşiği, cinsiyet ve önceden var olan enzim ekspresyonu düzeyine göre farklılaştığını ileri sürmüştür (Liu et al., 2003; Yao et al., 2014).

Yeşil çay polifenollerinin antikanser aktiviteleri COMT aktivitesinden oldukça etkilenmektedir. COMT enzimi, EGCG'nin O-metilasyon yoluyla metabolize edilmesinde rol oynar. Düşük COMT aktivitesi, COMT'un hücreleri oksidatif stres ve

karaciğer hasarından korumadaki hayati rolü göz önüne alındığında, EGCG kaynaklı hepatotoksisiteye duyarlılığı artırabilir. Bu çalışma, EGCG'nin insan karaciğer sitozolik COMT'si için hem bir substrat hem de önemli bir inhibitör olarak görev yaptığını ve bu enzim üzerinde inhibitör etkiler gösterdiğini göstermektedir. Katekolaminlerin metabolize edilmesinde önemli olan COMT geni, norepinefrin ve dopamin seviyelerini etkiler. COMT geninin yavaş A aleline (rs4680 polimorfizmi) sahip kişiler daha yüksek anksiyete, nöropsikiyatrik sorunlar ve çevresel toksinlere karşı artan hassasiyet riskiyle karşı karşıya kalabilir (Chen et al., 2005; Aronica et al., 2022; Acosta et al., 2023). Genetik bir varyasyon nedeniyle COMT enziminin aktivitesindeki değişiklik kateşinlerin daha yavaş metabolize edilmesine sebep olabilmektedir. Bu durumda kateşin içeren nutrasötiklerin hızlı COMT aktivitesine sahip genotipi olan bireylerde kullanımının daha uygun olacağı düşünülmektedir (Gkouskou et al., 2021).

Katekol-O-metiltransferaz (COMT), katekolaminler (dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi), östrojenler, ilaçlar (örn. L-DOPA) ve ksenobiyotikler dahil olmak üzere katekol yapısına sahip çeşitli moleküllerin faz II (konjugatif) metabolizmasında rol oynar. COMT aktivitesi ile katekol bileşiklerinin detoksifikasyonu, uygun dopamin ve norepinefrin seviyelerinin korunması için gereklidir. COMT genindeki rs4680 TNP, G'den A'ya bir ikameyi belirler ve bu ikame COMT'nin aktivitesini etkiler. Varyant A aleli, G aleli tarafından kodlanan enzimden %40 daha düşük aktiviteye sahip bir enzim üretir. COMT geni rs4680 polimorfizmi A aleli taşıyıcılarında, anksiyete ve nöropsikiyatrik bozukluk görülme ve çevresel toksisiteye karşı duyarlılık riski olduğundan (Aronico et al. 2022), AG genotipine sahip O.G vakasında yeşil çayın ajitasyonu arttırdığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.7). Bu nedenle COMT aktivitesi düşük olanlarda yeşil çayın tüketilmesine dikkat edilmesi gerekmektedir. Kateşin-polifenollerin, COMT'u inhibe etme kapasitesinin bilinmesi, yeşil çay ekstraktının, termojenezin sempatik uyarımını artırmak ve uzatmak için epigallokateşin galat yoluyla termojenezi uyarmada neden etkili olduğunun olası bir açıklamasıdır. Yeşil çayın COMT'u inhibe etme yeteneği sağlık yararları ve sinaptik yarıktaki norepinefrinin etkisinin uzatılması açısından önemlidir. (Shixian et al., 2006).

Parkinson hastalığında klinik olarak beyindeki levodopanın biyoyararlanımını iyileştirmek için COMT inhibitörlerinin kullanılması terapötik bir yaklaşım sunmaktadır. Hem EGCG hem de yeşil çay ekstresi, nörotoksini indükleyen Parkinson hastalığı semptomlarında dopaminerjik striatal dopamin tükenmesini önlemeye ve

nöral korumaya yardımcı olabilmektedir (Afzal et al., 2015). Çay çeşitlerinin MAO enzimi üzerinde inhibe edici etkisinin araştıran bir çalışmada çaylar arasında MAO formları üzerinde en yüksek inhibisyon seviyesine sahip çayın yeşil çay olduğu bulunmuştur (Yüce Dursun, 2017). Bu durumda yavaş enzim aktivitesine sahip bireylerin yeşil çay tüketiminden kaçınması gerekebilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Tablo 4.7’de MAO geninde yavaş enzim aktivitesine sebep olan TT (Tanifuji et al., 2021) genotipe sahip olan E.Y vakasında, yeşil çay tüketiminin ajitasyonu arttırdığı ve rahatsızlık verdiği görülmüştür. Çalışmamızda bulunan O.G ve E.Y vakalarında CYP1A1 rs1048943-T (Cosma et al., 1993) ve CYP1A2 rs762551-C (Kotsopoulos et al., 2009) genlerinde bulunan yavaşlatıcı alellerden dolayı yeşil çayın indükleyici etkisiyle ara metabolitlerin artacağı yaklaşımdan yola çıkarak yeşil çayın bu hastalarda rahatsız edici etkiye sebep olduğunu düşünülmektedir (Tablo 4.7).

5.1.2. Metilasyon Paneli Test Sonuçlarının Tartışılması

Tek karbon (1C) metabolizması olarak bilinen folat metabolizması, pürin ve timidin sentezi ve homosistein remetilasyonu dahil olmak üzere biyosentetik işlemler için 1C birimlerinin etkinleştirilmesine ve aktarılmasına hizmet eden evrensel bir metabolik işlemdir. Folatın aktif formu olan 5-metil-THF, homosisteinin metiyonin oluşturmak üzere yeniden metilasyonu için metil donörü olarak kullanılır. Homosistein remetilasyonu özellikle fizyolojik öneme sahiptir çünkü metiyonin, S-adenosilmetiyonin (SAM) sentazın substratıdır. Reaktif metil taşıyıcısı olan SAM, ATP’den sonra en yaygın ikinci enzimatik kofaktördür ve epigenetikte önemli bir rol oynayarak DNA ifadesinin düzenlenmesinde etkilidir (Ducker and Rabinowitz, 2017). Folat metabolizmasındaki polimorfizmler, folat havuzlarının farklı yollara yönlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir ve dolayısıyla tek karbon metabolizmasıyla potansiyel olarak ilişkili birçok fizyolojik ve patolojik durumu etkileyebilir. 1C metabolizmasında enzimlerin aktivitesini etkileyen genetik varyantlar, hem DNA sentezinde ve tamirinde hem de DNA metilasyonunda kronik değişikliklere yol açarak anormal gen ekspresyonu sonucu diğer epigenetik hastalıkların, özellikle de kanserin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Giovannucci, 2004).

Bu araştırma, tek karbon metabolizma yolunun enzimlerini kodlayan genlerdeki genetik polimorfizmler ile çeşitli hastalıklara duyarlılık arasındaki potansiyel ilişkiyi ortaya koymak için yapılmıştır. Tek karbon metabolizması, çeşitli

biyolojik işlevler için bir metil grubunun transferini içeren bir süreç olan hücresel metilasyonda kritik bir rol oynamaktadır. Çalışmanın, başta MTHFR olmak üzere metilasyon döngüsündeki enzimleri kodlamaktan sorumlu beş temel gende (MTHFR, MTRR, TCNI, TCNII ve PEMT) bulunan polimorfizmlere odaklanmıştır. Özellikle, önceki araştırmalar bu yolda yer alan tüm enzimlerin katkısını henüz kapsamlı bir şekilde değerlendirmemiştir. MTHFR özellikle iyi karakterize edilmiş iki polimorfizm sergiler: C677T (rs1801133) ve A1298C (rs1801131). Yüksek Hcy düzeylerinin en yaygın nedeninin C677T MTHFR polimorfizmi (rs 1801133) olduğu ve bu yaygın MTHFR gen mutasyonunun Hcy düzeylerini etkilediği ve hiperhomosisteinemiye, azalmış folat düzeylerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yaygın olarak karşılaşılan bir başka polimorfizm olan MTHFR geninin A1298C varyantı ise C677T polimorfizminin neden olduğu kadar olmasa da enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. Mevcut literatür, MTHFR polimorfizmleri ile nöral tüp defektleri, gebelik komplikasyonları, nörodejeneratif bozukluklar, duygudurum bozuklukları, periferik damar hastalıkları, maligniteler, alerjiler, nörogelişimsel bozukluklar ve otoimmün durumlar dahil olmak üzere çeşitli patolojilerin artan riski arasındaki potansiyel bağlantıları öne sürmektedir. MTHFR, 5,10-metilentetrahidrofolatın, homosisteinin metiyonine yeniden metilasyonu için folatın aktif formu olan 5-metiltetrahidrofolata (5-MTHF) geri dönüşümsüz dönüşümünü katalize eder. 5-MTHF, metiyonin sentaz (MS) tarafından katalize edilen reaksiyonda Hcy'nin metiyonine (Met) dönüşümü için bir metil grubu donörüdür. B12 vitamini ise bu süreçte MS enziminin kofaktör görevi görür. Metiyonin daha sonra DNA, RNA, histonlar, fosfolipidler, kolin, sfingomiyelin, asetilkolin ve diğer nörotransmitterlerin metilasyonu dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli reaksiyonlar için önemli bir metil grubu donörü olan SAM'e dönüştürülür (Raghubeer and Matsha, 2021; Zarembaska et al., 2023).

Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD/OSB), son birkaç yılda hızla artan görülme sıklığı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. OSB'li birçok bireyde folat veya metiyonin metabolizmasında bozukluklar olduğu görülmüştür ve çalışmalar folat-metiyonin döngüsünün otizmin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca yüksek düzeyde homosistein ve düşük düzeyde B12 vitamini ve folatın OSB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. OSB'li çocuklar seçici beslenmeye eğilimli oldukları için besin eksiklikleri yaşayabilmektedirler. Vücutta B vitamini eksikliğine ve yüksek homosistein düzeylerine yol açan etiyolojik faktörler, sadece

kötü beslenmeden kaynaklanmayabileceği gibi genetik yatkınlıklardan da kaynaklanabilmektedir. Örneğin; MTHFR gibi metabolik enzimlerdeki mutasyonlar ve polimorfizmler B12 vitamini eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir (Roufael et al., 2023). Yaygın genetik varyantlar ile OSB arasındaki ilişkiye dayanarak yapılan kapsamlı çalışmalar, MTHFR polimorfizmlerinin OSB riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Mohammad et al., 2009; Li et al., 2020; Fang et al., 2023). MTHFR polimorfizmi (C677T ve A1298C) ile OSB riski arasındaki korelasyonun inceleyen bir meta-analiz bulguları, MTHFR C677T polimorfizminin OSB'ye yatkınlık faktörü olduğunu ancak MTHFR A1298C polimorfizminin OSB duyarlılığı ile bağlantılı olmadığını ortaya koymaktadır (Li et al., 2020). OSB ile ortak genetik varyantları inceleyen bir başka meta-analiz çalışmasında, MTHFR'nin her iki varyantının yani C677T ve A1298C'nin otizm riskini arttırdığı belirtilmiştir. MTHFR C677T polimorfizminin Kafkas ve Asya popülasyonlarında yüksek OSB riski ile ilişkili olduğunu ve MTHFR A1298C polimorfizminin yalnızca Afrika popülasyonlarında OSB riskini artırabildiğini göstermiştir (Fang et al., 2023). Mohammed ve ark. (2009) otistik çocuklarda bildirilen folat yolundaki anormalliklerin altında yatan nedenin genetik polimorfizm olup olmadığını araştırmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada otistik çocuklarda MTHFR 677T aleli varlığının (rs1801133) ve T aleli sıklığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve otizm riskini 2,79 kat artırdığı gösterilmiştir. 1298C (rs1801131) alel frekansı tek başına riskle ilişkili bulunmamıştır. Ancak MTHFR'nin iki polimorfizminin (677CT+TT/1298AC+CC birlikteliği) kümülatif etkisi ile 8,11 kat risk etkisi olduğu, yani A1298C'nin yalnızca aditif etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Mohammad et al, 2009). Çalışmamızda otizmliler olguların 5'inin MTHFR C677T genetik varyantının T risk aleli açısından heterozigot (CT) olduğu tespit edilirken, 4 otizm hastasının MTHFR A1298C genetik varyantının heterozigot (AC) genotipini taşıdığı belirlendi. Her iki varyant da heterozigot olan (MTHFR C677T-CT ve MTHFR A1298C-AC) risk alellerini taşıyan iki otizm hastası vardır (Tablo 4.8). Meta-analizler sonucunda folat yolundaki genetik polimorfizmlerin, otizm riskinin orta düzeyde belirleyicisi olduğu görülmüştür. MTHFR C677T ve hiperhomosisteinemi dünya çapında otizm için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. MTHFR C677T ve MTRR A66G arasındaki sinerjistik etkileşimler homosisteini artırır (Shaik Mohammad et al.,2016). Homosistein metabolizmasında rol oynayan anahtar enzimlerden biri olan metiyonin sentaz redüktaz (MTRR), homosisteinin metiyonine remetilasyonunu katalize eden

metiyonin sentazın aktive edilmiş kofaktörü olan metilcob(III)alaminin yeterli seviyelerini korur. Yaygın bir MTRR polimorfizmi olan MTRR 66 A→G (rs1801394) polimorfizminin toplam plazma tHcy üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, MTRR GG genotipinin tHcy üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve rs1801394-AA genotipinin toplam plazma tHcy üzerinde orta derecede bir artışa katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışma MTRR genindeki bu varyantın tHcy konsantrasyonunu önemli ölçüde etkilediğine dair kanıt sağlayan ilk çalışmadır (Gaughan et al., 2001). Bir vaka kontrol çalışması, MTRR genindeki rs1801394 A alelinin, OSB riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (Mohammad et al., 2009). Çalışmamızda altı otizm olgusunun MTRR geninde (rs1801394) heterozigot (AG) genotipi bulunurken, bir tanesinin MTRR geninde homozigot (GG) genotipi vardı (Tablo 4.8).

OSB hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum B12 vitaminine sahip olduğu bulunmuştur (Roufael et al., 2023; Bala ve ark., 2016). TCNI (rs526934), TCNII (rs9606756-rs1801198) ve MTRR (rs1801394) genlerinde görülen polimorfizmler düşük B12 düzeylerine neden olur (James et al., 2006; Lahner et al., 2015; Nongmaithem et al., 2017; Miasko et al., 2020). OSB'li çocuklarda B12 kullanımı ile semptomatik iyileşme görülmüştür (Hendren et al., 2016). Çalışmamızda Otizm hastalarının 3'ü TCN1 (rs526934) geninde heterozigot (AG), 6'sı MTRR (rs1801394) geninde heterozigot (AG), 1'i ise MTRR geninde homozigot (GG) genotip idi (Tablo 4.8). Yapılan bir çalışmada homozigot TCN2 776GG (rs1801198) genetik varyantı otistik çocuklarda kontrollere göre daha sık görülmüştür. GG varyantının otizm riskinde 1,7 kat artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir (James et al., 2006). Çalışmamızdaki otizm olgularının 4'ü G risk Aleli heterozigot taşıırken, 1 olguda ise homozigot (GG) varyantı vardı. Çalışmamızda iki otizm hastasının TCN2 (rs9606756-G) geninde heterozigot (AG) genotipi bulunmaktadır (Tablo 4.8).

Kolin, membran fosfatidilkolin sentezi de dahil olmak üzere SAM'a bağlı metilasyon reaksiyonları için kullanılan betain ve betain türevli metil gruplarının öncüsüdür. Fosfatidiletanolamin N- metiltransferaz (PEMT), karaciğerde fosfatidilkolin sentezini de novo katalize eder ve karaciğerde oluşan fosfatidilkolinin yaklaşık %30'undan sorumludur. PEMT genindeki varyantlar enzim aktivitesini azalttığı için bu bireylerin kolin ihtiyaçları daha da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada rs7946 polimorfizminin PEMT enziminde fonksiyon kaybına yol açtığı ve bu varyantla diyetin kolin açısından yetersiz olduğu belirtilmiştir (Song et al., 2005;

Hamlin et al., 2013). OSB'li çocuklarda bildirilen metabolik anormallikler öncelikle folata bağımlı tek karbon metabolizmasını içermektedir. Bu yoldaki polimorfizmler folatın kullanılabilirliğini sınırlar ve kolin ve betain dahil diğer birbirine bağımlı metabolitlere olan ihtiyacı artırır. Kolin metabolizması, özellikle folat mevcudiyeti sınırlı olduğunda, metiyonin sentezi için alternatif bir yol olarak folata bağımlı tek karbon metabolizmasıyla kesişir. Otizmli çocuklarda diyetle kolin ve betain alımının ulusal önerilere göre beslenme ihtiyaçlarını karşılamaya yeterli olup olmadığını belirlemek için yapılan beslenme izlemesi, OSB'li çocukların %60-93'ünün kolin için önerilen Yeterli Alım Miktarından (AI) daha azını tükettiğini göstermiştir (Hamlin et al., 2013). Çalışmamızda PEMT genindeki varyanta (rs7946-T) baktığımızda otizm hastalarının 4'ü homozigot (TT), 3'ü ise heterozigot (CT) genotipine sahiptir (Tablo 4.8).

Tek karbon metabolizması ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda MTHFR genotiplerine bakılmıştır. Çalışmalar, MTHFR C677T(rs1801133) polimorfizminin TT genotipinin artan astım riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. MTHFR C677T genotipi aynı zamanda folik asit konsantrasyonu ile ilişkilidir (Thuesen et al., 2010; Wang et al., 2015). MTHFR genindeki C677T polimorfizmine dayanarak diyetle alınan metil donör alımının çocukluk çağı astımı ve atopi riski üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, MTHFR C677T(rs1801133) polimorfizminin CT veya TT genotiplerinin, özellikle yüksek düzeyde folat ve B2 ve B6 vitaminlerine maruz kalan okul çağındaki çocuklarda atopik astım riskinin azalmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Folat, Metilasyon yolunda SAM oluşumu yoluyla DNA metilasyonunda rol oynar ve dolayısıyla astım patogenezi etkiler (Choi et al., 2023). Başka bir çalışmada, MTHFR C677T (rs1801133) genotipi, plazma toplam homosistein ve atopi ve bozulmuş folat metabolizmasının belirteçleri olarak metiyonin, folat, B12, B6 ve B2 vitaminlerinin diyet alımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Atopi prevalansının MTHFR C677T genotipi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çünkü TT bireylerin atopi riski CC/CT bireylere göre daha yüksektir. Bozulmuş folat metabolizmasının atopi gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Husemoen et al., 2006). Çalışmamızda MTHFR C677T (rs1801133) genetik varyantının T risk aleline sahip üç alerji olgusu heterozigot (CT) genotipini taşıyordu. Buna karşılık, alerji kliniğinde bir vakada homozigot (TT) genotip gözlemlendi (Tablo 4.8).

Endokrin sistem bozuklukları arasında en sık rastlanan hastalık tiroid bozukluklarıdır (Al-Hassani, 2020). MTHFR polimorfizmleri tiroid fonksiyon bozukluğu ile de ilişkili bulunmuştur. Subklinik Hipotiroidi (SCH) ile MTHFR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada MTHFR A1298C (rs1801131) polimorfizminin risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Yine de MTHFR C677T(rs1801133) polimorfizmindeki T Alel frekansının SCH grubu hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Kvaratskhelia et al., 2017; Kvaratskhelia et al., 2020). Çalışmamızda otoimmün tiroiditli hastalardan 2 tanesinde MTHFR C677T(rs1801133-T) polimorfizmi için heterozigot (CT) genotipe sahip olduğu belirlendi. MTHFR A1298C (rs1801131-C) varyantında bir vaka heterozigot (AC), diğer vaka ise homozigot (CC) genotip taşımaktadır (Tablo 4.8). Başka bir çalışmada tiroid hastalıkları ile MTHFR C677T (rs1801133) ve MTRR A66G (rs1801394) genlerindeki polimorfizmler arasındaki korelasyon incelenmiş ve MTHFR'deki T alelinin ve MTRR'deki G alelinin tiroid bozuklukları riskini arttırdığı bulunmuştur (Al-Hassani, 2020). Otoimmün hastalardan ikisi heterozigot (AG) genotipe sahiptir ve biri MTRR (rs1801394) varyantında homozigot (GG) genotipe sahiptir (Tablo 4.8).

5.1.3. Nutrigenetik VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçlarının Tartışılması

5.1.3.1. VDR.

D vitamininin kemik sağlığındaki rolü bilnen önemli bir sekosteroid hormone olduğu bilinmekle beraber, giderek artan kanıtlar D vitamininin hücre farklılaşması ve çoğalma farklılaşmasında, vasküler kas fonksiyonlarında, damar ve metabolik sağlıkta rol oynadığı göstermektedir. T hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin saptanmasından bu yana, bağışıklık hücrelerinde de aktif D vitamininin lokal üretiminin gösterilmesi, otoimmün/inflamatuar enfeksiyonlara ve bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklıkta D vitamini durumunun klinik etkilerine olan ilgiyi arttırmıştır. D vitamini, Aktif D Vitamini (kalsitriol veya 1,25(OH)₂D₃) ve VDR/retinoik asit/promotör ile etkileşime girerek insanlarda 3000'den fazla genin transkripsiyonuna yol açar; bağışıklık sisteminin fonksiyonları. Artık düzenlediği bilinmektedir Treg hücreleri, kendi antijenlerine karşı bağışıklık toleransının korunmasında çok önemlidir. Çok sayıda hayvan ve in vitro çalışma, Vitamin D'nin Treg hücre indüksiyonunu desteklediğini gösterdi (Zmijewski, 2022; Gallo et al., 2023).

D vitamini reseptörü (VDR) polimorfizmleri otizm için risk faktörleridir. VDR gen polimorfizmleri ile otizm arasındaki ilişkiyi araştırmak için sistematik bir meta-analiz yapılmıştır. Otizm ve VDR polimorfizmine bakıldığında VDR (VDR taqI) rs731236 polimorfizminin C alelinin artan otizm riski ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi. Buna karşılık, VDR (ApaI) rs7975232 polimorfizminin G aleli, otizm gelişimine karşı koruyucu bir faktör olabilir (Yang and Wu, 2020). Otizm hastalarının altısı VDR TaqI (rs731236) varyantında heterozigot (CT) genotipe, biri ise homozigot (CC) genotipine sahiptir. VDR ApaI (rs7975232) genetik varyantına bakıldığında otizm hastalarının 5'i heterozigot (AC), 2'si ise homozigot (AA) genotipine sahiptir (Tablo 4.9).

Otoimmün hastalıkları hastaların sağlıklı bireylere göre daha düşük 25-hidroksi D vitamini düzeylerine sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini, D vitamininin aktif formunu (1,25dihidroksivitamin D) nükleer reseptörüne (D vitamini reseptörü) bağlayarak etki eder. D vitamini reseptörü (VDR) monositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve T ve B lenfositlerinde eksprese edilir. D vitamini, adı geçen bağışıklık hücrelerindeki reseptörüne bağlanarak bağışıklık sisteminin tiroid bezi otoimmünitesini uyarmasını engelleyebilir. Otoimmün tiroid hastalıkları etiyolojisinde D vitamini reseptör gen polimorfizmleri de dahil olmak üzere bazı genetik faktörler rol oynamaktadır. VDR polimorfizmi ve bunun otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkisi incelenirken çelişkili sonuçlarla karşılaşıldığından, dört polimorfizmin Haşimoto tiroiditi (HT) gelişimindeki rolünü daha iyi anlamak için on bir vaka kontrol çalışmasının kapsamlı bir meta-analizi yapıldı. Bu meta-analiz sonucunda dört VDR gen polimorfizminin (TaqI, ApaI, FokI ve BsmI) HT riski incelendiğinde, sonuçlar yalnızca FokI rs2228570 polimorfizminin HT riski ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (Wang et al., 2017). Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalar ve sağlıklı kontrollerle yapılan başka bir çalışmada VDR FokI rs2228570 CC ve CT genotipleri ile otoimmün tiroid hastalıklarına yatkınlık arasında bir ilişki fark edilmiştir (Zarrin et al.,2018). Çalışmamızda otoimmün tiroidit hastalarından biri FokI (rs2228570) geninde homozigot (CC), biri ise heterozigot (AC) genotipliydi (Tablo 4.9).

D vitamini reseptörü (VDR) gen polimorfizmleri ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiler birçok yayınlarda ilişkilendirilmiştir. Yapılan metaanaliz çalışmalarında VDR gen polimorfizmleri ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkileri açıklığa kavuşturmak için Alerjik hastalıklar ile VDR gen polimorfizmleri arasındaki

ilişkilerin alerjik hastalıklarla ilişkisini inceleyen bir meta-analiz sonucuna göre. Hastalık tipine göre yapılan alt grup analizlerinde hem atopik dermatit hem de astımda rs1544410 BsmI polimorfizmi, atopik dermatitte ise rs731236 TaqI polimorfizmi açısından pozitif sonuçlar doğrulandı. Bu çalışmalar, Kafkasyalılarda rs7975232 ApaI polimorfizmi, Kafkasyalılar ve Asyalılarda rs1544410 BsmI polimorfizmi ve Asyalılarda rs731236 TaqI polimorfizmi için etnik kökene göre katılımcı alt gruplarında alerjik hastalıklarla anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Alerjik hastalıklar ile VDR rs2228570 FokI polimorfizmi arasındaki ilişkiler araştırıldığında bu polimorfizm için olumlu bir sonuç tespit edilmemiştir (Zhang et al., 2020). Yapılan Çalışmalarda özellikle VDR polimorfizmleri keratinosit çoğalması ve farklılaşması üzerindeki etkilerinden dolayı cilt hastalıklarında rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada VDR polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Türk toplumunda VDR polimorfizmi ve atopi üzerine yapılan çalışmada FoqI Rs2228570 C risk aleli, TaqI Rs731236 C riski ve ApaI Rs797522 T risk aleli ile atopik dermatit duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi. Ancak BsmI Rs1544410 A risk alel polimorfizminin riski arttırdığı belirlenmiştir (Kılıç ve ark., 2016). Çalışmamızda alerji hastalarının 7'si homozigot (CC), 1'i ise heterozigot (AC) VDR FokI (rs2228570) varyantına sahiptir. Alerji hastalarının 5'i VDR TaqI (rs731236) varyantının heterozigot (CT) genotipine sahipken, bir tanesi homozigot (CC) genotipini taşıyor. VDR BsmI (rs1544410) genetik varyantında alerji hastalarından biri homozigot (AA) genotipe, 5 tanesi ise heterozigot (AG) genotipine sahiptir. VDR ApaI (rs7975232) genetik varyantına bakıldığında alerji hastalarının 5'inin heterozigot (AC), 4'ünün ise homozigot (AA) genotipine sahip olduğu görülmektedir (Tablo 4.9).

5.1.3.2 Mikrobiyota.

Konakçı-mikrop etkileşimleri öncelikle mukozal yüzeyler boyunca meydana gelir ve en büyük arayüzlerden biri insan bağırsak mukozasıdır. Yerleşik bakterilerin sayısı insan somatik ve germ hücrelerinden on kat fazladır ve insan genomunun çok üzerinde bir birleşik mikrobiyal genomu temsil eder (O'Hara and Shanahan, 2006). Mikrobiyotada yaşlanmayla birlikte önemli yapısal değişikliklerin meydana geldiğini gösterdi ve bu özellikle koruyucu olduğu varsayılan bifidobakteriler açısından belirgindi. Kalın bağırsakta bu organizmaların azalması, yaşlılarda hastalık riskinin artmasıyla ilişkili olabilir (Hopkins et al., 2001). İyi dengelenmiş bir insan beslenmesi tarif edildiğinde çeşitli meyve ve sebzelerin hücre duvarlarından toplu olarak 'diyet

lifi' olarak adlandırılan nişasta olmayan polisakkaritlerin önemli miktarda alımını içerdiğini bilmekteyiz. İnsan genomuna bağlı olarak kodlanan sindirim enzimlerinin yetersizliği nedeniyle, insanların diyet liflerinden enerji elde etme yeteneği karmaşık karbonhidratların distal bağırsaklarımızda ikamet eden mikrobiyal topluluk tarafından şekerleştirilmesine ve fermentasyonuna bağlıdır (Larsbrink et al., 2014). Vücut mikrobiyotasında yararlı olanlar tarafından baskılanmazlarsa taşıyıcıya zarar vermek için bekleyen zararlı mikroorganizmalarda bulunmaktadır. Yaşamın erken döneminde vücudumuzda kurulan bakteri ekosistemi yaşamın ilerleyen döneminde görülen hastalıklar üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur (Waligora-Dupriet and Butel, 2012). Bu hastalıklar arasında, infeksiyöz hastalıklar, karaciğer problemleri, sindirim sistemi problemleri, metabolik rahatsızlıklar (obezite, tip-2 diyabet), alerjik rahatsızlıklar bulunmaktadır. Alerji, vücudun zararlı olarak algıladığı bir maddeye bağışıklık sisteminin verdiği tepki olarak isimlendirilmektedir. Alerjen olan maddeler kişiden kişiye değişse de alerjinin temel sebeplerinden biri zaman içerisinde çevresel faktörlerin etkisiyle bozulan mikrobiyatanın sebep olduğu epigenetik değişikliklerdir. Bu değişiklikler nedeniyle alerjik hastalıkların örneğin astım, gıda alerjisi, atopik egzama vb. gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda görülme oranı günden güne arttığı gözlemlenmiştir. Gelişmemiş ve/veya az gelişmiş ülkelerdeki bireylerde ise mikropalara maruz kalma düzeyindeki artış nedeniyle gelişmiş ülkelere oranlara alerjik hastalıkların ortaya çıkma riskinin azaldığı gözlemlenmiştir (Carding et al., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının kommensal bakterileri, bağırsak bağışıklık sisteminin gelişmesinde ve T yardımcı hücre dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Çok sayıda çalışma, T yardımcı CD4 lenfosit popülasyon dengesi (Th1, Th2, Th17, T düzenleyici hücreler) ve Th2'ye yönelik bir dengesizlik, alerjik hastalığın başlangıcı için önemli bir faktör olarak kabul edilir. Bu tür dengesizlikler uzun zamandır çocukluk döneminde Th1 bağışıklık tepkisinin tetikleyicilerinin yokluğu ile ilişkilendirilmiştir. Yeni doğanlar yetişkinlere referansla T yardımcı tip 2 yanıtlarına eğilimlidirler ve bebeğin bağırsağını kolonize eden ilk bakteri, doğum sonrası olgunlaşması için ilk uyaranlardır. T yardımcı dengesi. Olgunlaşmamış Th2-dominant neonatal yanıt, erken postnatal dönemde mikrobiyal temas yoluyla çevreye bağlı olgunlaşmaya uğrar ve bu da Th2 yanıtının kademeli olarak indirgenmesine ve Th1 yanıtında bir artışa ve alerjik hastalıkların önlenmesini sağlar (Waligora-Dupriet and Butel, 2012).

Son yıllarda yaşam tarzındaki değişikliklerle ilişkili sindirim sisteminin gecikmiş kolonizasyonu ve sezaryen doğum -sezaryen doğum sırasında normal doğumda bebeğin vajinal ortamdaki mikroorganizmalarla temasının önüne geçildiği için, prematüre doğumlarda tam zaman doğumuna göre rahimde durma süresi kısaldığı için oradaki mikroorganizmalardaki temas süresi kısaldığı için- ve antibiyotiklere maruziyet gebelik sırasında bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu değiştiren tüm faktörler daha yüksek atopik hastalık riski ile ilişkilidir (Asher et al.,2010). Yapılan çalışmalarda, alerjik çocuklarda 3. ayda daha yüksek *Clostridia* sayıları ve *Staphylococcus aureus* kolonizasyon prevalansı da 6 ayda daha yüksekti *Bacteroides* sayıları 12 ayda daha düşük olduğu görüldü. Farklı yaşam koşulları olan 2 ülkede yapılan bu çalışma alerji gelişiminde ve alerjiden korunmada bağırsak mikroflorasının rolünü gösterebileceği bakımından önemlidir (Björkstén et al., 2001).

5.1.3.3. VDR ve Mikrobiyota Test Sonuçlarının İlişkisi.

Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen önemli genetik faktörlerden VDR göz ardı edilemez. VDR, bağırsak mikrobiyomunu genetik düzeyde etkileyebilen hayati bir konakçı faktördür. D vitamininin VDR yoluyla bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi VDR aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Bazı çalışmalar, D vitamininin mikrobiyomun bileşiminde değişikliklere neden olduğunu ve D vitamini eksikliğinin disbiyozu neden olduğunu göstermiştir. Mikrobiyotanın azaltılması ve mikrobiyotanın uyarılması yoluyla Firmicutes/Bacteroides oranında değişiklikler görülmüştür (Chattarjee et al., 2020; Aggeletopoulou et al., 2023). Çalışmamızda Firmicutes/Bacteroides oranına bakılarak yapılan değerlendirme sonucunda olguların 3'ünde disbiyoz gözlemlendi. Aynı zamanda yedi tanesi iyiydi ve biri risk altındaydı. Otizm hastalarından birinin mikrobiyom çeşitliliği orta, birinin iyi olduğu görülürken, alerji hastalarının 8'inin düşük, birinin ise orta çeşitlilikte olduğu görüldü (Tablo 4.10). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin hastalıklar üzerindeki etkilerine bakıldığında çevresel ve mikrobiyal etkileşimlerin adaptif immün yanıtlar ve alerjik hastalıklar üzerindeki etkisi ön plana çıkmaktadır. Besin girdileri, çevresel ve genetik de dahil olmak üzere çok çeşitli faktörler, bağırsak bağışıklık mikrobiyom eksenini modüle edebilir ve alerjinin ortaya çıkmasını etkileyebilir; mikrobiyomun disbiyozisi, bağışıklık modülasyonunun bozulmasına yol açarak alerjik hastalıkların gelişmesine ve daha da genişlemesine yol açabilir. (Augustine et al., 2023). Çalışmamızda 11

olgunun 8'inde (9 alerji ve iki otizm hastası) mikrobiyom çeşitliliği düşük, ikisi orta, biri iyi mikrobiyom çeşitliliğine sahipti (Tablo 4.10).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının otizm spektrum bozukluklarının (ASD'ler) gelişiminde bir ko-faktör olarak olası rolüne yönelik artan bir ilgi vardır. Çalışmalar incelendiğinde bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimi vurgulamıştır. “bağırsak-beyin eksen” olarak adlandırılır. Biriken kanıtlar, otizmlili çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler ile hem gastrointestinal hem de nörodavranışsal semptomlar arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Kanıtlar, otizmlili çocuklarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hem nörodavranışsal hem de gastrointestinal semptomlar arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, bağırsak disbiyozunun OSB'de geniş çapta kanıtlandığını göstermiştir; ancak OSB'li bireylerde mikrobiyotanın bileşimine ilişkin tek ve ayırt edici bir profil yoktur. Probiyotiklerin uygulanması (öncelikle Bifidobakteriler, Laktobasiller, Streptokoklar ve Bifidobakterilerin bir karışımı) nörodavranışsal semptomlar ve bağırsak fonksiyon bozukluğu için en umut verici tedavidir, ancak klinik çalışmalar hala sınırlı ve heterojendir (Fattorusso et al., 2019). Son çalışmalardan toplanan veriler, probiyotik tedavisinin konakçıdaki D vitamini, VDR ekspresyonu ve VDR aktivitesini artırabildiğini göstermektedir. *L.reuteri NCIMB 30242* ile oral desteğin dolaşımdaki 25(OH)D düzeylerini arttırdığı rapor edilmiştir (Jones et al., 2013; Meral ve ark., 2016). Probiyotik tedavisinin konakçada D vitamini, VDR ekspresyonu ve VDR aktivitesini artırabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada probiyotik *Lactobacillus GG* ve *Lactobacillus plantarum (LP)*, VDR protein ekspresyonunu ve VDR transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (Shang and Sun, 2017).

Nutrigenetik ve nutrigenomik araştırmaların multidisipliner klinik pratiğe dönüştürmek, en zorlu olandır. Genotip, moleküler fenotip (klinik kimya) ve klinik fenotip ile ilgili verilerin entegrasyonu ile kişilerin genetiğine uygun bir beslenme, yaşam tarzı ve supplant kullanımı klinik başarıyı arttıracak artık aşıkardır. Nutrigenetik ve microbiota test sonuçlarından göre maksimum kişiye özel supplant ve beslenme önerisi sunulması klinik başarıyı arttıracakını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan genom projesinin 2003 yılında tamamlanmasının ardından, hassas tıp ve kişiselleştirilmiş Tıp (PM) kavramı, genetik varyasyonları inceleyen yeni bir alan olan PM, sağlık risklerinin genetik, fenotipik ve çevresel faktörlerini belirlemeyi amaçlamaktadır. PM'nin “Tahmin Edici, Önleyici, Kişiselleştirilmiş, Katılımcı 4P'leri”, kronik hastalıkların teşhis ve tedavisinde “kişiselleştirilmiş tahmin”, hastalıklara yönelik tıbbi koruyucu ve tedavi hizmetlerinin “kişiselleştirilmesi” ve bireylerin aktif “katılımı” olarak tanımlanmakta, Herkese aynı yaklaşım yerine “kişiye özel” tıp uygulamaları yaklaşımı gündeme geliyor. Bireysel İlaç/Tedavi, öngörmek, önlemek, kişiye özel tedavi ve katılımcı olmak olarak tanımlanmaktadır. PM'nin modern tıp ve eczacılıktaki önemi gün geçtikçe anlaşılmaktadır

Nutrigenetiğin bireysel genlere dayalı beslenme olduğunu belirtmiştik. İnsanların parmak izi olan bu genetik farklılıklar, onların genetik özelliklerini ortaya çıkarabilmekte ve genetik yapılarına göre bireylere özel beslenme programları hazırlanabilmektedir. Bu farklılıkların başında, yukarıda da belirttiğimiz gibi, tek bir nükleotid değişikliğinin sonucu olarak ortaya çıkan TNP gen ifadeleri gelmektedir. Nutrigenomik, epigenom, genom, transkriptom, proteom ve metabolom düzeylerinde diyetteki besinlerin gen kümelerinin ifadesini nasıl değiştirdiğini ve dolayısıyla insan sağlığını nasıl etkilediğini araştırmak için yüksek teknolojiye "omik" teknolojilerini kullanarak gen ifadesinin genom çapında etkileşimini tanımlar.

Nutrigenetik ve nutrigenomik bilimi, temel bilimlerden klinik uygulamalara kadar besinler ve genler arasındaki ilişkiyi araştırır. Genlerin vücudun beslenmeye tepkisini nasıl değiştirdiğini veya beslenmenin vücudun genetik kodlama varyantlarına tepkisini nasıl değiştirdiğini anlayan bilim insanları, sağlığın şifresini çözmeye başladılar. Genetik ve beslenme tepkilerinin kişisel profili, en iyi biyolojik tepkiyi üretmek için hangi spesifik gıdaların bireyin DNA eşleştirdiğini belirlemeye yardımcı olabilir. Bireylerin genomik yapısı, o bireyin metabolizmasının kontrolüne doğrudan etki etmektedir. Beslenme genomu, bireylerin ve popülasyonların diyetlerini genetik farklılıklarına göre nasıl uyarlayabilecekleri konusunda fikir sağlar. Kişiselleştirilmiş beslenme, tıbbi yaklaşımdaki paralelliği gibi, yüksek verimli teknolojiler kullanılarak “kişiye özel” bir yaklaşımla bireysel beslenme sağlığına yeni bir bakış açısı getirmiştir

Bağırsak mikrobiyomunun kritik rolü, mikrobiyomda gözlenen yapılar ve genetik dikkate alındığında, nutrigenomik bakış açısı ve omik teknolojilerin son yıllarda gelişmesiyle birlikte, mikrobiyotanın neden olduğu epigenetik değişiklikler,

mikrobiyotanın neden olduğu epigenetik değişikliklere neden olmaktadır. Çevresel faktörlerin zaman içindeki etkisi. Kişiyeye özel tıbbi uygulamalarla bu değişkenlerin düzeltilmesi veya önlenmesi mümkün olmaktadır Kişiyeye özel beslenme ve ilaç kullanımının kişinin yaşamında oldukça etkili olacağı dikkate alınmalıdır. Kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak tanımlayabileceğimiz kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon, otoimmün ve kanser gibi hastalıklarda kişiyeye özel korunma sağlamak ve daha güvenli ilaç seçimine yardımcı olmak amacıyla genetik ve mikrobiyota testlerinin kullanımı her geçen gün önem kazanmaktadır. epigenetik mekanizmalar önemli bir rol oynar. Farklı karmaşık hastalıklara (kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, depresyon ve kanser) yönelik kişiselleştirilmiş nutrigenetik ve mikrobiyota test analizlerinin, olumsuz epigenetik değişikliklere bağlı hastalıkların belirlenmesinde ve kişiyeye özel beslenme ve nutrasötiklerin seçiminde daha yararlı olabileceği düşünölmektedir.

1-Kişiselleştirilmiş tıp alanında sölforafan kuersetin ,kurkumin ,yeşil çay gibi epigenetik değişiklik yapma özelliği olan ve klinisyenlerin kullandığı nutrösetiklerin kişiyeye genetik yapısına uygun verilmesi daha faydalı olabilir. Bu nutrösetiklerin kullanımında kişinin detoksta görevli enzimleri kodlayan genlere ait polimorfizmlerine kişisel farklı klinik yansımaları olacağı bilinmelidir. .

2- Nutrigenomik ile genetik bağlantı incelendiğinde ilgili temel metabolizma tek karbon (1C) metabolizması ve bu metabolizmayı oluşturan metilasyon ve transsölfürasyon yolaklarında görevli enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmlerinde fenotipe yansıyan değişik klinik bulgularla karşılaşabilmekteyiz. Kişisel 1C metabolizmasında görevli enzimleri kodlayan genlerin polimorfizme göre kişiyeye önerilecek supplement tercihleri verilmesi klinik başarıyı arttırabilir.

3- Epigenetik mekanizmalarda önemli rol alan D vitamini metabolizmasındaki VDR kodlayan genlerdeki polimorfizm ve mikrobiota ilişkisinin fenotipe yansımalarının önemi bilinmeli ve hastalıkların semptomlarının azaltılmasında gen-mikrobiota ilişkisi beraber düşünölmesinin faydalı olacaktır.

I. KAYNAKÇA

Acarkan, T. (2015). D vitamini. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 9(3), 5-8.

Acosta, L., Byham-Gray, L., Kurzer, M., & Samavat, H. (2023). Hepatotoxicity with High-Dose Green Tea Extract: Effect of Catechol-O-Methyltransferase and Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferase 1A4 Genotypes. Journal of Dietary Supplements, 20(6), 850-869.

Afzal, M., Safer, A., & Menon, M. (2015). Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. Inflammopharmacology, 23, 151-161.

Aggeletopoulou I, Tsounis E.P, Mouzaki A, Triantos C. (2023). Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota. Front Biosci (Landmark Ed)., 28(6):116. doi: 10.31083/j.fbl2806116. PMID: 37395032.

Agnieszka K.S, Grzegorz M, Katarzyna L.P, Krystyna F.M. (2015). The Role of Sulforaphane in Epigenetic Mechanisms, Including Interdependence between Histone Modification and DNA Methylation. Int J Mol Sci., 16(12): 29732–29743. Published online 2015 Dec 12. doi: 10.3390/ijms161226195

Al-Batayneh, K. M., Zoubi, M. S. A., Shehab, M., Al-Trad, B., Bodoor, K., Khateeb, W. A., Aljabali, A. A. A., Hamad, M. A., & Eaton, G. (2018). Association between MTHFR 677C>T Polymorphism and Vitamin B12 Deficiency: A Case-control Study. Journal of medical biochemistry, 37(2), 141–147. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0051>

Al-Hassani O.M.H. (2020). Role of MTHFR C667T and MTRR A66G genes polymorphism with thyroid disorders. In *Journal of Physics: Conference Series*, 1660 (1), 012007.

Ali, A., Hamzaid, N. H., & Shareela Ismail, N. A. (2021). The Interplay of Nutriepigenomics, Personalized Nutrition and Clinical Practice in Managing Food Allergy. *Life*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/life11111275>

Anderson, J.W., Kendall, C.W., Jenkins, D.J. (2003). Importance of weight management in type 2 diabetes: Review with meta-analysis of clinical studies. *J. Am. Coll. Nutr.*, 22, 331–339.

Anderson, O. S., Sant, K. E., & Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(8), 853. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003>

Aras O., Hanson N.Q., Yang F., Tsai M.Y. (2000). Influence of 699C-->T and 1080C-->T polymorphisms of the cystathionine beta-synthase gene on plasma homocysteine levels. *Clin Genet.*, 58(6):455-9.

Aronica, L., Ordovas, J. M., Volkov, A., Lamb, J. J., Stone, P. M., Minich, D., Leary, M., Class, M., Metti, D., Larson, I. A., Contractor, N., Eck, B., & Bland, J. S. (2022). Genetic Biomarkers of Metabolic Detoxification for Personalized Lifestyle Medicine. *Nutrients*, 14(4), 768. <https://doi.org/10.3390/nu14040768>

Aruoma, O. I., Hausman-Cohen, S., Pizano, J., Schmidt, M. A., Minich, D. M., Joffe, Y., Brandhorst, S., Evans, S. J., & Brady, D. M. (2019). Personalized Nutrition: Translating the Science of NutriGenomics Into Practice: Proceedings From the 2018 American College of Nutrition Meeting. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(4), 287–301. <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1582980>

Asher, M.I., Stewart, A.W., Mallol, J., Montefort, S., Lai, C.K., Ait-Khaled, N., and Odhiambo, J. (2010) Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses

Aslan, F.G., ve Altındış, M. (2017). İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel Tıp Uygulamaları. 188 3 Journal of BSHR;1(Special Issue):1-6

Augustine T, Kumar M, Al Khodor S, van Panhuys N. (2023). Microbial Dysbiosis Tunes the Immune Response Towards Allergic Disease Outcomes. Clin Rev Allergy Immunol., 65(1):43-71.

Bagheri-Hosseini Z, Imani D, Yousefi H, Abbasifard M. (2020). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol., 39(12):3555-3569. doi: 10.1007/s10067-020-05143-y. Epub 2020 May 22. PMID: 32445089.

Bala, K. A., Doğan, M., Mutluer, T., Kaba, S., Aslan, O., Balahoroğlu, R., Çokluk, E., Üstüol, L., & Kocaman, S. (2016). Plasma amino acid profile in autism spectrum disorder (ASD). European review for medical and pharmacological sciences, 20(5), 923–929.

Belalcázar, A. D., Ball, J. G., Frost, L. M., Valentovic, M. A., & John Wilkinson, I. (2013). Transsulfuration Is a Significant Source of Sulfur for Glutathione Production in Human Mammary Epithelial Cells. ISRN Biochemistry, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/637897>

Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., & Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. Journal of allergy and clinical immunology, 108(4), 516-520.

Boccia S. (2014). Why is personalised medicine relevant to public health? *Eur J Public Health.*, 24(3):349-50.

Bordoni, L., & Gabbianelli, R. (2019). Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie*, 160, 156-171. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.03.006>

Bradbury J. (2003). Human Epigenome Project-Up and Running. *PLoS Biology*, 1(3):316-9

Burke, W., Burton, H., Hall, A. E., Karmali, M., Khoury, M. J., Knoppers, B., Meslin, E. M., Stanley, F., Wright, C. F., Zimmern, R. L., & Ickworth Group (2010). Extending the reach of public health genomics: what should be the agenda for public health in an era of genome-based and “personalized” medicine?. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(12), 785–791. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182011222>

Çamlıca, T., Aslan, F. E. (2022). Sağlıkta “4P tıbbı”: Geleneksel tıp tarih mi oluyor?. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(4), 382-387.

Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26191.

Cassiman JJ. (2011). Some considerations about a report on 'Public health in an era of genomic-based and personalised medicine' from the Public Health Foundation, Cambridge. *J Community Genet.*, 2(2):107-9.

Castro, R., Barroso, M., Rocha, M., Esse, R., Ramos, R., Ravasco, P., Rivera, I., & De Almeida, I. T. (2010). The TCN2 776C > G polymorphism correlates with vitamin B12 cellular delivery in healthy adult populations. *Clinical Biochemistry*, 43(7-8), 645-649. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.01.015>

Cesuroglu T, Van Ommen B, Malats N, Sudbrak R, Lehrach H, Brand A. (2012). Public health perspective: from personalised medicine to personal health. *Per Med.*, 9(2):115-9

Chatterjee I, Lu R, Zhang Y, Zhang J, Dai Y, Xia Y, Sun J. (2020). Vitamin D receptor promotes healthy microbial metabolites and microbiome. *Sci Rep.*, 10(1):7340.

Chen D, Wang C.Y, Lambert J.D, Ai N, Welsh W.J, Yang C.S. (2005). Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by tea catechins and their metabolites: structure-activity relationship and molecular-modeling studies. *Biochem Pharmacol.*, 69(10):1523-31.

Chen, Y., Xiao, P., Ou-Yang, D. S., Fan, L., Guo, D., Wang, Y. N., Han, Y., Tu, J. H., Zhou, G., Huang, Y. F., & Zhou, H. H. (2009). Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 36(8), 828–833. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05158.x>

Choi Y.J, Lee S.Y, Kwon S.O, Kang M.J, Seo J.H, Yoon J, Cho H.J, Jung S, Hong S.J. (2023). The association between MTHFR polymorphism, dietary methyl donors, and childhood asthma and atopy. *Asian Pac J Allergy Immunol.*, doi: 10.12932/AP-300422-1375. Epub ahead of print. PMID: 36592167.

Cosma G, Crofts F, Taioli E, Toniolo P, Garte S. (1993). Relationship between genotype and function of the human CYP1A1 gene. *J Toxicol Environ Health.*, 40(2-3):309-16. doi: 10.1080/15287399309531796. PMID: 7901425.

Da Costa, K. A., Kozyreva, O. G., Song, J., Galanko, J. A., Fischer, L. M., Zeisel, S. H. (2006). Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *FASEB journal : official publication of the*

Federation of American Societies for Experimental Biology, 20(9), 1336–1344.
<https://doi.org/10.1096/fj.06-5734com>

Danielson, P. B. (2002). The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Current Drug Metabolism* 3(6). <https://dx.doi.org/10.2174/1389200023337054>

Dastani, Z., Li, R. & Richards, B. (2013). Genetic Regulation of Vitamin D Levels. *Calcif Tissue Int* 92, 106–117.
<https://doi.org/10.1007/s00223-012-9660-z>

Dehzad M.J, Ghalandari H, Amini M.R, Askarpour M. (2023). Effects of curcumin/turmeric supplementation on liver function in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.*, 74:102952.

Di Domenico M, Ballini A, Boccellino M, Scacco S, Lovero R, Charitos IA, Santacroce L. (2022). The Intestinal Microbiota May Be a Potential Theranostic Tool for Personalized Medicine. *J Pers Med.*, 12(4):523. doi: 10.3390/jpm12040523. PMID: 35455639; PMCID: PMC9024566.

Diraman, E. (2021). Karaciğerde Detoksifikasyon. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32), 1156-1161.

Divanoğlu N, Komninou D, Stea EA, Argiriou A, Papatzikas G, Tsakalof A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgakis MK, Petridou E. (2021). Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Serum Vitamin D Levels in a Greek Rural Population (Velesino Study). *Lifestyle Genom.*, 14(3):81-90. doi: 10.1159/000514338. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34139712

Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Aklillu E. (2010). Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.*, 66(7):697-703. doi: 10.1007/s00228-010-0823-4. PMID: 20390257.

Ducker G.S, Rabinowitz J.D. (2017). One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab.*, 25(1):27-42.

Fang, Y., Cui, Y., Yin, Z., Hou, M., Guo, P., Wang, H., Liu, N., Cai, C., & Wang, M. (2023). Comprehensive systematic review and meta-analysis of the association between common genetic variants and autism spectrum disorder. *Gene*, 887, 147723. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147723>

Farhud, D. & Yeganeh, M. Z. (2010). Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Iranian Journal of Public Health*, 39(4), 1-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481686/>

Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G.B., Mencaroni E., Esposito S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients.*,11(3):521.

Fenech M., El-Sohehy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A., Tai E.S., Milner J & Head R. (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 4(2):69-89. doi: 10.1159/000327772. Epub 2011 May 28. PMID: 21625170; PMCID: PMC3121546.

Gabbianelli, R., Bordoni, L., Morano, S., Calleja-Agius, J., & Lalor, J. G. (2020). Nutri-Epigenetics and Gut Microbiota: How Birth Care, Bonding and Breastfeeding Can Influence and Be Influenced? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14). <https://doi.org/10.3390/ijms21145032>

Gallo D., Baci D., Kustrimovic N., Lanzo N., Patera B., Tanda M.L., Piantanida E., Mortara L. (2023). How Does Vitamin D Affect Immune Cells Crosstalk in Autoimmune Diseases? *Int J Mol Sci.*, 24(5):4689.

Gaughan D.J., Kluijtmans L.A., Barbaux S., McMaster D., Young I.S., Yarnell J.W., Evans A., Whitehead A.S. (2001). The methionine synthase

reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):451-6.

Ginsburg G.S, Phillips K.A. (2018). Precision Medicine: From Science To Value. *Health Aff (Millwood)*, 37(5):694-701. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1624. PMID: 29733705; PMCID: PMC5989714.

Giovannucci E. (2004). Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. *J Nutr*, 134(9):2475S-2481S.

Gkouskou, K. K., Grammatikopoulou, M. G., Vlastos, I., Sanoudou, D., & Eliopoulos, A. G. (2021). Genotype-guided dietary supplementation in precision nutrition. *Nutrition Reviews*, 79(11), 1225-1235.

Gök, Ö., Aslan, A. & Erman, O. (2017). İnsan ENCODE, HapMap ve 1000 Genom Projeler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 33(2),35-42. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/erciyesfen/issue/35952/403407>

Gudmundsdottir, K., Tryggvadottir, L., & Eyfjord, J. E. (2001). GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genotypes in relation to breast cancer risk and frequency of mutations in the p53 gene. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10(11), 1169-1173.

Güney, R., Çınar, N. (2017). Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi. *Journal of BSHR*, 1(Special Issue):17-24

Hakooz N, Hamdan I. (2007). Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab.*, 8(1):9-15.

Hamlin, J. C., Pauly, M., Melnyk, S., Pavliv, O., Starrett, W., Crook, T. A., & James, S. J. (2013). Dietary Intake and Plasma Levels of Choline and

Betaine in Children with Autism Spectrum Disorders. *Autism Research and Treatment*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/578429>

Hardy, T. M., & Tollefsbol, T. O. (2011). Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*, 3(4), 503-518.

Hendren R.L, James S.J, Widjaja F, Lawton B, Rosenblatt A, Bent S. (2016). Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methyl B12 for Children with Autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, 26(9):774-783. doi: 10.1089/cap.2015.0159. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26889605.

Hodges, R. E., & Minich, D. M. (2015). Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2015, 760689. <https://doi.org/10.1155/2015/760689>

Holliday, R. (2006). Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*, 1(2), 76-80.

Hopkins, M. J., Sharp, R., & Macfarlane, G. T. (2001). Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*, 48(2), 198-205.

Husemoen, L. L., Toft, U., Fenger, M., Jørgensen, T., Johansen, N., & Linneberg, A. (2006). The association between atopy and factors influencing folate metabolism: Is low folate status causally related to the development of atopy? *International Journal of Epidemiology*, 35(4), 954-961. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl094>

Iqbal, M., Sharma, S. D., Okazaki, Y., Fujisawa, M., & Okada, S. (2003). Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against

chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacology & toxicology*, 92(1), 33-38.

James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., Cutler, P., Bock, K., Boris, M., Bradstreet, J. J., Baker, S. M., & Gaylor, D. W. (2006). Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(8), 947–956. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30366>

Jin, R., & Zhao, Q. (2020). Lack of Association between rs4680 Polymorphism in Catechol-O-Methyltransferase Gene and Alcohol Use Disorder: A Meta-Analysis. *Disease Markers*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8850859>

Jones M.L, Martoni C.J, Prakash S. (2013). Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.*, 98(7):2944-51. doi: 10.1210/jc.2012-4262. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23609838.

Joseph, P. V., Abey, S. K., & Henderson, W. A. (2016). Emerging Role of Nutri-Epigenetics in Inflammation and Cancer. *Oncology Nursing Forum*, 43(6), 784. <https://doi.org/10.1188/16.ONF.784-788>

Kadayıfçı F. Z., Zheng, S., & Pan, X. (2018). Molecular Mechanisms Underlying the Link between Diet and DNA Methylation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12). <https://doi.org/10.3390/ijms19124055>

Kall M.A, Vang O, Clausen J. (1996). Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism. *Carcinogenesis.*, 17(4):793-9.

Kang, Z. C., Tsai, S. J., & Lee, H. (1999). Quercetin inhibits benzo[a]pyrene-induced DNA adducts in human Hep G2 cells by altering cytochrome P-450 1A1 gene expression. *Nutr Cancer*, 35(2), 175-179. https://doi.org/10.1207/s15327914nc352_12

Khatri, D. K., & Juvekar, A. R. (2016). Kinetics of inhibition of monoamine oxidase using curcumin and ellagic acid. *Pharmacognosy magazine*, 12(Suppl 2), S116.

Kiani, A. K., Bonetti, G., Donato, K., Kaftalli, J., Herbst, K. L., Stuppia, L., Fioretti, F., Nodari, S., Perrone, M., Chiurazzi, P., Bellinato, F., Gisondi, P., & Bertelli, M. (2022). Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 63(2 Suppl 3), E125–E141. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2754>

Kılıç S, Silan F, Hiz M.M, Isik S, Ogretmen Z, Ozdemir O. (2016). Vitamin D receptor gene BSMT, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology.*, 26(2), 106-10.

Koç G. (2018). Nutrigenomics: Nutritional Effect from Genotype to Phenotype. *Journal of Medical Faculty Clinics*, 1(1), 79-92.

Koçak, T. ve Şanlıer, N. (2017). Mikro besin Öğeleri ve Mikrobiyota Etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (GÜSBD)*, 6(4): 290-302.

Kotsopoulos, J., Vitonis, A. F., Terry, K. L., Vivo, I. D., Cramer, D. W., Hankinson, S. E., & Tworoger, S. S. (2009). Coffee Intake, Variants in Genes Involved in Caffeine Metabolism and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Causes & Control : CCC*, 20(3), 335. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9247-1>

Küçük, S. C., & Yıbar, A. (2021). Popüler diyet akımlarının vücut ağırlığı ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 19(1), 98-107.

Kvaratskhelia E, Kvaratskhelia T, Surmava S, Kvintradze M, Asatiani K, Abzianidze E. (2020). Association between MTHFR Gene Polymorphisms (C677T, A1298C) and Subclinical Hypothyroidism Susceptibility. *J Endocr Disord.*, 6(1), 1034.

Kvaratskhelia T, Kvaratskhelia E, Kankava K, Abzianidze E. (2017). MTHFR Gene C677T Polymorphism And Levels Of DNA Methyltransferases In Subclinical Hypothyroidism. *Georgian Medical News*, (265), 19–24.

Lagoumintzis, G., & Patrinos, G. P. (2023). Triangulating nutrigenomics, metabolomics and microbiomics toward personalized nutrition and healthy living. *Human Genomics*, 17. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00561-w>

Lahner E, Gentile G, Purchiaroni F, Mora B, Simmaco M, Annibale B. (2015). Single nucleotide polymorphisms related to vitamin B12 serum levels in autoimmune gastritis patients with or without pernicious anaemia. *Dig Liver Dis.*, 47(4):285-90. doi: 10.1016/j.dld.2015.01.147. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25681243.

Lam T.K, Rotunno M, Lubin J.H, Wacholder S, Consonni D, Pesatori A.C, Bertazzi P.A, Chanock S.J, Burdette L, Goldstein A.M, Tucker M.A, Caporaso N.E, Subar A.F, Landi M.T. (2010). Dietary quercetin, quercetin-gene interaction, metabolic gene expression in lung tissue and lung cancer risk. *Carcinogenesis.*, 31(4):634-42. doi: 10.1093/carcin/bgp334. Epub 2009 Dec 31. PMID: 20044584; PMCID: PMC2847089.

Lampe J.W, King I.B, Li S, Grate M.T, Barale K.V, Chen C, Feng Z & Potter J.D. (2000). Brassica vegetables increase and apiaceous vegetables decrease cytochrome P450 1A2 activity in humans: changes in caffeine

metabolite ratios in response to controlled vegetable diets. *Carcinogenesis*, 21(6):1157-62. PMID: 10837004.

Lampe J.W, Peterson S. (2002). Brassica, biotransformation and cancer risk: genetic polymorphisms alter the preventive effects of cruciferous vegetables. *J Nutr.*, 132(10):2991-4. doi: 10.1093/jn/131.10.2991. PMID: 12368383.

Larsbrink, J., Rogers, T. E., Hemsworth, G. R., McKee, L. S., Tauzin, A. S., Spadiut, O., Klintner, S., Pudlo, N. A., Urs, K., Koropatkin, N. M., Creagh, A. L., Haynes, C. A., Kelly, A. G., Cederholm, S. N., Davies, G. J., Martens, E. C., & Brumer, H. (2014). A discrete genetic locus confers xyloglucan metabolism in select human gut Bacteroidetes. *Nature*, 506(7489), 498–502. <https://doi.org/10.1038/nature12907>

Li, S., & Tollefsbol, T. O. (2021). DNA methylation methods: Global DNA methylation and methylomic analyses. *Methods (San Diego, Calif.)*, 187, 28. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.10.002>

Li, Y., Qiu, S., Shi, J., Guo, Y., Li, Z., Cheng, Y., & Liu, Y. (2020). Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: A meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02330-3>

Liu T.T, Liang N.S, Li Y, Yang F, Lu Y, Meng Z.Q, Zhang L.S. (2003). Effects of long-term tea polyphenols consumption on hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes and liver function in Wistar rats. *World J Gastroenterol.*, 9(12):2742-4.

Liu, C., Song, S., Zhang, J., Li, X., & Gao, H. (2020). Effects of GSTA1 and GPX3 Polymorphisms on the Risk of Schizophrenia in Chinese Han Population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 113-118. <https://doi.org/10.2147/NDT.S236298>

London J, Ndiaye F.K, Bui L.C. (2019). Alterations in the serotonin and dopamine pathways by cystathionine beta synthase overexpression in murine brain. *Mol Neurobiol* 56:3958–3971.

Lu Y, Zhou D.X, Zhao Y. (2020). Understanding epigenomics based on the rice model. *Theor Appl Genet.*, 133(5):1345-1363. doi: 10.1007/s00122-019-03518-7. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897514.

Marechal D, Brault V, Leon A. (2019). Cbs overdosage is necessary and sufficient to induce cognitive phenotypes in mouse models of Down syndrome and interacts genetically with Dyrk1a. *Hum Mol Genet.* 28:1561–1577.

Meral G & Aslan ES. (2023). Nutrigenetics-Epigenetics. In: Solak M, editor. *Molecular Biology and Genetics “Advanced Applications in Health and Biotechnology”*. Ankara: Turkish Academy of Sciences Publication, pp.397-426

Meral, G., Uslu, A., Guven, A., Can, G., Yozgatli, A. U., Akcay, F., & Yaprak, P. (2016). Is Vitamin D Deficiency Associated with Disbiosis in Bowel Flora?. *Studies on Ethno-Medicine*, 10(1), 71-75.

Menniti-Ippolito, F., Ippoliti, I., Pastorelli, A. A., Altieri, I., Scalise, F., De Santis, B., Debegnach, F., Brera, C., Pacifici, R., Pichini, S., Pellegrini, M., Rotolo, M. C., Graziano, S., Palazzino, G., Multari, G., Gallo, F. R., Neri, B., Giannetti, L., Russo, K., Fedrizzi, G., ... Boniglia, C. (2020). Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 56(4), 462–469. https://doi.org/10.4415/ANN_20_04_08

Menezo, Y., Elder, K., Clement, A., & Clement, P. (2022). Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. *Biomolecules*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/biom12020197>

Miao X, Meng X, Wu G, Ju Z, Zhang H.H, Hu S, Yin Xu G. (2014). Upregulation of cystathionine- β -synthetase expression contributes to inflammatory pain in rat temporomandibular joint. *Mol Pain*. 10: 9. Published online doi: 10.1186/1744-8069-10-9.

Miasko, MH; Smail, SW; Karim, AY; Qadir, MK; Bapir, AA; Omar, SA; Ismail, II; Taha, OS; Khudhur, ZO; Jalal, KF; Mustafa, MQ; Awla, HK; Saeed, M & Safdar, M. (2020). Association study of polymorphisms at A66G (rs1801394) of MTRR gene and autism spectrum disorders in a Kurdish population. *Gene Reports*, 21, 100949. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100949>.

Minchin, S., & Lodge, J. (2019). Understanding biochemistry: Structure and function of nucleic acids. *Essays in Biochemistry*, 63(4), 433-456. <https://doi.org/10.1042/EBC20180038>.

Mir R, Bhat M, Javid J, Jha C, Saxena A, Banu S. (2018). Potential Impact of COMT-rs4680 G > A Gene Polymorphism in Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.*, 5(3):38. doi: 10.3390/jcdd5030038. PMID: 30011860; PMCID: PMC6162781.

Miro-Blanch J, Yanes O. (2019). Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism. *Front Genet.*, 10:638. doi: 10.3389/fgene.2019.00638. PMID: 31338107; PMCID: PMC6628876.

Mohammad N.S, Jain J.M, Chintakindi K.P, Singh R.P, Naik U, Akella R.R. (2009). Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism. *Psychiatr Genet*. 2009 Aug;19(4):171-6. doi: 10.1097/YPG.0b013e32832cebd2. PMID: 19440165.

Moraes, F., & Góes, A. (2016). A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 44(3), 215-223. <https://doi.org/10.1002/bmb.20952>

Moyer, A. M., Salavaggione, O. E., Wu, T. Y., Moon, I., Eckloff, B. W., Hildebrandt, M. A., Schaid, D. J., Wieben, E. D., & Weinshilboum, R. M. (2008). Glutathione s-transferase p1: gene sequence variation and functional genomic studies. *Cancer research*, 68(12), 4791–4801. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6724>

Mullins, V. A., Bresette, W., Johnstone, L., Hallmark, B., & Chilton, F. H. (2020). Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients*, 12(10), 3118. <https://doi.org/10.3390/nu12103118>

Nackley, A. G., Shabalina, S. A., Lambert, J. E., Conrad, M. S., Gibson, D. G., Spiridonov, A. N., Satterfield, S. K., & Diatchenko, L. (2009). Low Enzymatic Activity Haplotypes of the Human Catechol-O-Methyltransferase Gene: Enrichment for Marker TNPs. *PLoS ONE*, 4(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005237>

Newsome B.J, Petriello M.C, Han S.G, Murphy M.O, Eske K.E, Sunkara M, Morris A.J, Hennig B. (2014). Green tea diet decreases PCB 126-induced oxidative stress in mice by up-regulating antioxidant enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry.*, 25(2):126-

Nishinaka, T., Ichijo, Y., Ito, M., Kimura, M., Katsuyama, M., Iwata, K., Miura, T., Terada, T., & Yabe-Nishimura, C. (2007). Curcumin activates human glutathione S-transferase P1 expression through antioxidant response element. *Toxicology letters*, 170(3), 238–247. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.03.011>

Nongmaithem, S. S., Joglekar, C. V., Krishnaveni, G. V., Sahariah, S. A., Ahmad, M., Ramachandran, S., Gandhi, M., Chopra, H., Pandit, A., Potdar, R. D., H D Fall, C., Yajnik, C. S., & Chandak, G. R. (2017). GWAS identifies population-specific new regulatory variants in FUT6 associated with plasma B12 concentrations in Indians. *Human molecular genetics*, 26(13), 2551–2564. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx071>

Odbayar, T. O., Kimura, T., Tsushida, T., & Ide, T. (2009). Isoenzyme-specific up-regulation of glutathione transferase and aldo-keto reductase mRNA expression by dietary quercetin in rat liver. *Mol Cell Biochem*, 325(1-2), 121-130. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0026-4>.

O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688-693.

Oussalah A, Levy J, Filhine-Trésarrieu P, Namour F, Guéant JL. (2017). Association of *TCN2* rs1801198 c.776G>C polymorphism with markers of one-carbon metabolism and related diseases: a systematic review and meta-analysis of genetic association studies. *Am J Clin Nutr.*, 106(4):1142-1156. doi: 10.3945/ajcn.117.156349. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28814397; PMCID: PMC5611783.

Panagaki, T., Randi, E. B., Augsburger, F., & Szabo, C. (2019). Brief Report: Overproduction of H₂S, generated by CBS, inhibits mitochondrial Complex IV and suppresses oxidative phosphorylation in Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(38), 18769-18771. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911895116>

Parfenova H, Liu J, Hoover D.T, and Fedinec A.L. (2020). Vasodilator effects of sulforaphane in cerebral circulation: A critical role of endogenously produced hydrogen sulfide and arteriolar smooth muscle KATP and BK channels in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.*; 40(10): 1987–1996. Published online 2019 Oct 9. doi: 10.1177/0271678X19878284

Percival, M. (1997). Phytonutrients and detoxification. *Clinical nutrition insights*, 5(2), 1-4.

Peterson, S., Schwarz, Y., Li, S. S., Li, L., King, I. B., Chen, C., Eaton, D. L., Potter, J. D., & Lampe, J. W. (2009). CYP1A2, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and diet effects on CYP1A2 activity in a crossover feeding

trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 18(11), 3118–3125. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0589>

Petrone, I., Bernardo, P. S., & Abdelhay, E. (2021). MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Breast Cancer, Gliomas and Gastric Cancer: A Review. *Genes*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/genes12040587>

Piacentini, S., Polimanti, R., Iorio, A., Cortesi, M., Papa, F., Rongioletti, M., Liumbruno, G. M., Manfellotto, D., & Fuciarelli, M. (2014). GSTA1*-69C/T and GSTO2*N142D as asthma- and allergy-related risk factors in Italian adult patients. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 41(3), 180–184. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12201>

Pogribna, M., Melnyk, S., Pogribny, I., Chango, A., Yi, P., & James, S. J. (2001). Homocysteine Metabolism in Children with Down Syndrome: In Vitro Modulation. *American Journal of Human Genetics*, 69(1), 88-95. <https://doi.org/10.1086/321262>

Probst-Hensch N.M, Tannenbaum S.R, Chan K.K, Coetzee G.A, Ross R.K, Yu M.C. (1998). Absence of the glutathione S-transferase M1 gene increases cytochrome P4501A2 activity among frequent consumers of cruciferous vegetables in a Caucasian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 7(7):635-8. PMID: 9681534.

Raghubeer, S., & Matsha, T. E. (2021). Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/nu13124562>

Rahmadhani R, Zaharan N.L, Mohamed Z, Moy F.M, Jalaludin M.Y. (2017). The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in

a tropical country. PLoS One., 12(6):e0178695. doi: 10.1371/journal.pone.0178695. PMID: 28617856; PMCID: PMC5472260.

Razali, K., Algantri, K., Loh, S. P., Cheng, H., & Mohamed, W. (2022). Integrating nutriepigenomics in Parkinson's disease management: New promising strategy in the omics era. IBRO Neuroscience Reports, 13, 364-372. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.10.003>

Resseguie, M., Song, J., Niculescu, M. D., Randall, T. A., & Zeisel, S. H. (2007). Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene expression is induced by estrogen in human and mouse primary hepatocytes. The FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 21(10), 2622. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8227com>

Roberts M.C, Fohner A.E, Landry L, Olstad D.L, Smit A.K, Turbitt E, Allen C.G. (2021). Advancing precision public health using human genomics: examples from the field and future research opportunities. Genome Med., 13(1):97. doi: 10.1186/s13073-021-00911-0. PMID: 34074326; PMCID: PMC8168000.

Rodenburg, E. M., Eijgelsheim, M., Geleijnse, J. M., Amin, N., van Duijn, C. M., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Stricker, B. H., & Visser, L. E. (2012). CYP1A2 and coffee intake and the modifying effect of sex, age, and smoking. The American journal of clinical nutrition, 96(1), 182–187. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027102>

Rose P, Moore P.K, Zhu Y.Z. (2017). H2S biosynthesis and catabolism: new insights from molecular studies. Cell Mol Life Sci 74:1391–1412.

Roufael, M., Bitar, T., Sacre, Y., Andres, C., & Hleihel, W. (2023). Folate–Methionine Cycle Disruptions in ASD Patients and Possible Interventions: A Systematic Review. Genes, 14(3). <https://doi.org/10.3390/genes14030709>

Ruan D, Zhu Y.W, Fouad A.M, Yan S.J, Chen W, Zhang Y.N, Xia W.G, Wang S, Jiang S.Q, Yang L, Zheng C.T. (2019). Dietary curcumin enhances intestinal antioxidant capacity in ducklings via altering gene expression of antioxidant and key detoxification enzymes. *Poult Sci.*, 98(9):3705-14.

Sachse, C., Brockmöller, J., Bauer, S., & Roots, I. (1999). Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 47(4), 445-449. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x>

Sadat-Ali M, Al-Turki H.A, Azam M.Q, Al-Elq A.H. (2016). Genetic influence on circulating vitamin D among Saudi Arabians. *Saudi Med J.*, 37(9):996-1001. doi: 10.15537/smj.2016.9.14700. PMID: 27570856; PMCID: PMC5039620.

Sadraei, H., & Tabesh, S. (2020). Relaxant effect of quercetin on rabbit isolated bladder smooth muscles contractions. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 10, 61-67. <https://doi.org/10.34172/jhp.2021.05>

Sarwar S, Shabana, Hasnain S. (2021). Association of variable number of tandem repeats (VNTR) and T941G polymorphism of monoamine oxidase (MAO-A) gene with aggression in Pakistani subjects. *Afr Health Sci.*, 21(1):180-188. doi: 10.4314/ahs.v21i1.24. PMID: 34394296; PMCID: PMC8356572.

Shaik Mohammad N, Sai Shruti P, Bharathi V, Krishna Prasad C, Hussain T, Alrokayan SA, Naik U, Radha Rama Devi A. (2016). Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatr Genet.*, 26(6):281-286. doi: 10.1097/YPG.0000000000000152. PMID: 27755291.

Shang, M., & Sun, J. (2017). Vitamin D/VDR, probiotics, and gastrointestinal diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 24(9), 876. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161202150008>

Shixian, Q., VanCrey, B., Shi, J., Kakuda, Y., & Jiang, Y. (2006). Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. *Journal of medicinal food*, 9(4), 451-458.

Singh, B., Mense, S. M., Bhat, N. K., Putty, S., Guthiel, W. A., Remotti, F., & Bhat, H. K. (2010). Dietary quercetin exacerbates the development of estrogen-induced breast tumors in female ACI rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 247(2), 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.06.011>

Singh, V., Chauhan, G., & Shri, R. (2021). Anti-depressant like effects of quercetin 4'-O-glucoside from *Allium cepa* via regulation of brain oxidative stress and monoamine levels in mice subjected to unpredictable chronic mild stress. *Nutr Neurosci*, 24(1), 35-44. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2019.1587247>

Skupinska, K., Misiewicz- Krzeminska, I., Stypulkowski, R., Lubelska, K., & Kasprzycka-Guttman, T. (2009). Sulforaphane and its analogues inhibit CYP1A1 and CYP1A2 activity induced by benzo[a]pyrene. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 23(1), 18-28. doi:10.1002/jbt.20259

Song J, da Costa KA, Fischer LM, Kohlmeier M, Kwock L, Wang S, Zeisel SH. (2005). Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J.*, 19(10):1266-71. doi: 10.1096/fj.04-3580com. PMID: 16051693; PMCID: PMC1256033.

Surendran, S., Adaikalakoteswari, A., Saravanan, P., Shatwaan, I. A., Lovegrove, J. A., & Vimalaswaran, K. S. (2018). An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes & Nutrition*, 13. <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0591-9>

Talaei, F., Bouma, H. R., Strijkstra, A. M., Schmidt, M., & Henning, R. H. (2011). Serotonin and Dopamine Protect from Hypothermia/Rewarming Damage through the CBS/ H2S Pathway. *PLoS ONE*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022568>

Tanifuji T, Okazaki S, Otsuka I, Horai T, Shinko Y, Kim S, Sora I & Hishimoto A. (2021). Association of Two Variable Number of Tandem Repeats in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter with Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 17:3315-23.

Tanjo, T., Kawai, Y., Tokunaga, K., Ogasawara, O., & Nagasaki, M. (2021). Practical guide for managing large-scale human genome data in research. *Journal of Human Genetics*, 66(1), 39-52. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00862-1>

Tekin, T., Çiçek, B., Konyalıgil, N. (2018). İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 27 (1).

Tekpınar, L., & Erdem, R. (2019). Kişiselleştirilmiş Tıp Ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(4), 843-862.

Tella, S., Sultana, S., Ananthapur, V., Rao, N., & Akka, J. (2020). Maternal TCN1 (rs526934) G> A Gene Polymorphism and its Association with Congenital Heart Disease (CHD). *Journal of Womens Health and Development*, 3(4), 432-436.

Thorisson, G. A., Smith, A. V., Krishnan, L., & Stein, L. D. (2005). The International HapMap Project Web site. *Genome Research*, 15(11), 1592-1593. <https://doi.org/10.1101/gr.4413105>

Thuesen B.H, Husemoen L.L, Ovesen L, Jørgensen T, Fenger M, Gilderson G, Linneberg A. (2010). Atopy, asthma, and lung function in relation to folate and vitamin B(12) in adults. *Allergy*, 65:1446–54.

Tisato, V., Silva, J. A., Longo, G., Gallo, I., Singh, A. V., Milani, D., & Gemmati, D. (2021). Genetics and Epigenetics of One-Carbon Metabolism Pathway in Autism Spectrum Disorder: A Sex-Specific Brain Epigenome? *Genes*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/genes12050782>

Toparslan, E., Mercan, L., & Kuran, M. (2015). Kalıtımın epigenetik boyutunda DNA metilasyon desenleri. *Hayvansal Üretim Dergisi*. 56(2), 38-42.

Tuncel G, Temel S.G, Ergoren M.C. (2019). Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots. *Mol Biol Rep.*, 46(3):3349-3355. doi: 10.1007/s11033-019-04796-6. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30977086.

Waligora-Dupriet, A. J., & Butel, M. J. (2012). Microbiota and allergy: from dysbiosis to probiotics. IntechOpen.

Wang L.N, Wang F, Liu J, Jin Y.H, Fang C, Ren X.Q. (2017). CYP1A1 Ile462Val Polymorphism Is Associated with Cervical Cancer Risk in Caucasians Not Asians: A Meta-Analysis. *Front Physiol.*, 8:1081. doi: 10.3389/fphys.2017.01081. PMID: 29326607; PMCID: PMC5741838.

Wang T, Zhang H.P, Zhang X, Liang Z.A, Ji Y.L, Wang G. (2015). Is Folate Status a Risk Factor for Asthma or Other Allergic Diseases? *Allergy Asthma Immunol Res.*, 7(6):538-46.

Wang X, Cheng W, Ma Y, Zhu J. (2017). Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Sci Rep.*, 7:41540.

Wang, K. C., & Chang, H. Y. (2018). Epigenomics—Technologies and Applications. *Circulation Research*, 122(9), 1191. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.310998>

Wilms, L. C., Cloughton, T.A., de Kok, T. M. C. M., & Kleinjans, J. C. S. (2007). GSTM1 and GSTT1 polymorphism influences protection against induced oxidative DNA damage by quercetin and ascorbic acid in human lymphocytes in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 45(12), 2592-2596. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.06.031>.

Woo, V., & Alenghat, T. (2022). Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.202240>

Wu O, Dacosta S.O, Cao S, Yager J.D, Tang W.Y. (2019). Estrogen down regulates COMT transcription via promoter DNA methylation in human breast cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 15;367:12-22. doi: 10.1016/j.taap.

Xiao Q., Qian Y., Liu J., Xu S., Yang X. (2017). Roles of functional catechol-O-methyltransferase genotypes in Chinese patients with Parkinson's disease. *Transl Neurodegener.*, 6:11. doi: 10.1186/s40035-017-0081-9. PMID: 28451382; PMCID: PMC5405521.

Yang H, Wu X. (2020). The Correlation Between Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Autism: A Meta-analysis. *J Mol Neurosci.*, 70(2):260-268. doi: 10.1007/s12031-019-01464-z. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900887.

Yang F., Zhuang, S., Zhang, C., Dai, H., & Liu, W. (2013). Sulforaphane inhibits CYP1A1 activity and promotes genotoxicity induced by 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 269(3), 226-232. doi:10.1016/j.taap.2013.03.024

Yang, Q. H., Botto, L. D., Gallagher, M., Friedman, J. M., Sanders, C. L., Koontz, D., Nikolova, S., Erickson, J. D., & Steinberg, K. (2008). Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *The American journal of clinical nutrition*, 88(1), 232–246. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.1.232>

Yao, H.T., Hsu, Y.R., Lii, C.K., Lin, A.H., Chang, K.H., & Yang, H.T. (2014). Effect of commercially available green and black tea beverages on drug-metabolizing enzymes and oxidative stress in Wistar rats. *Food and chemical toxicology*, 70, 120-127.

Yıldırım, Z. & Küçükkendirci, H. (2023). Beslenmede Metilasyon Döngüsü Kavramı ve Hastalık İlişkileri . *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* , 7 (1) , 225-237 . DOI: 10.46237/amusbfd.1039164

Yılmaz, K., Altındış, M. (2017). Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon. *Nobel Med.*, 13(1): 9-15.

Yoshino, S., Hara, A., Sakakibara, H., Kawabata, K., Tokumura, A., Ishisaka, A., Kawai, Y., & Terao, J. (2011). Effect of quercetin and glucuronide metabolites on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria. *Nutrition*, 27(7-8), 847-852. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.09.002>.

Yuce Dursun B. (2017). Çeşitli bitki çaylarının monoamin oksidaz inhibisyonlarının ve antioksidan etkilerinin belirlenmesi. *Trakya University Journal of Natural Sciences.*,18(2),105-113. DOI: 10.23902/trkjnat.302152.

Zarembaska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. (2023). The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int J Mol Sci.*, 25(1):193.

Zarrin R, Bagheri M, Mehdizadeh A, Ayremlou P, Faghfour A H. (2018). The association of FokI and ApaI polymorphisms in vitamin D receptor gene with autoimmune thyroid diseases in the northwest of Iran. *Med J Islam Repub Iran.*, 32:4.

Zeng, T., Lu, T., Tang, J., Weng, H., & Luo, J. (2014). Association of methionine synthase rs1801394 and methionine synthase reductase rs1805087 polymorphisms with meningioma in adults: A meta-analysis. *Biomedical Reports*, 2(3), 432-436 <https://doi.org/10.3892/br.2014.248>

Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. (2020). VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest.*, 49(1-2):166-77.

Zhang, Z., Hamada, H., & Gerk, P. M. (2019). Selectivity of dietary phenolics for inhibition of human monoamine oxidases A and B. *BioMed research international*, 2019.

Zhu X, Wang Z, He J, Wang W, Xue W, Wang Y, Zheng L & Zhu ML. (2016). Associations between CYP1A1 rs1048943 A > G and rs4646903 T > C genetic variations and colorectal cancer risk: Proof from 26 case-control studies. *Oncotarget.*, 7(32):51365-51374. doi:10.18632/oncotarget.10331. PMID: 27384991; PMCID: PMC5239481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27384991/>

Żmijewski M.A. (2022). Nongenomic activities of vitamin D. *Nutrients.*, 14(23), 5104.

II. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



III. İNTİHAL RAPORU

NUTRİGENETİK VE MİKROBİYOTA TESTLERİNİN BİREYE ÖZGÜ KLİNİK KULLANIMI İÇİN TEST PANELLERİNİN OLUŞTURULMASI

Yazar GÜLSEN MERAL

Gönderim Tarihi: 06-Haz-2024 09:04AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2396701861

Dosya adı: Gulsen_Meral.docx (600.7K)

Kelime sayısı: 18405

Karakter sayısı: 131210

NUTRİGENETİK VE MİKROBİYOTA TESTLERİNİN BİREYE ÖZGÜ KLİNİK KULLANIMI İÇİN TEST PANELLERİNİN OLUŞTURULMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%7	%2	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	%2
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
5	tuba.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
6	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Ataman, Buket Küçük. "B12 Vitamin Eksikliğinde Transkobalamin II Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması", Sakarya Universitesi (Turkey), 2022 Yayın	<%1

8	tr.fertilityinstituteofva.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
10	saglikolsun.org İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.csgeb.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.nobelmedicus.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
14	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<% 1
16	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
18	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<% 1
19	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	

		<% 1
20	Karatas, Esra. "Klotho Geninin Metilasyon Duzeyi Ile Beslenme Aliskanligi Arasindaki Iliskisinin Arastirilmesi", Necmettin Erbakan University (Turkey) Yayın	<% 1
21	İZMİRLİ, Müzeyyen. "Epigenetik mekanizmalar ve kanser tedavisinde epigenetik yaklaşımlar", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013. Yayın	<% 1
22	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	abis-files.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.sabah.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
25	Ahmet Dönder, Ragıp Balahoroğlu, Erdem Çokluk, Haluk Dülger, M. Ramazan Şekeroğlu, Tahsin Karakoyun. "The Genotype and Allele Distributions of MTHFR C677T and A1298C Gene Polymorphisms in Patients with Cerebrovascular Disease, Coagulation Disorder and those Pre-Diagnosed with Hypertension in Van Province and its	<% 1

Environments", European Journal of Basic
Medical Sciences, 2012

Yayın

26

acikerisim.pau.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

<%1

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 10 words

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat