

Gastrointestinal sistemde protein fermentasyonu ve metabolitlerinin sağlık üzerine etkileri

Protein fermentation in the gastrointestinal system and health effects of its metabolites

^{1,2}Kübra Demir, ³Hayrettin Mutlu

¹İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, kubra.demir@izu.edu.tr, 0000-0001-5396-4477

²İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. hayrettin.mutlu@istun.edu.tr, 0000-0002-6560-5831

Anahtar Kelimeler:

Protein Metabolitleri, indol, p kresol, KZYA, fenol

Key Words:

Protein Metabolites, indole, p cresol, SCFA, phenol

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, kubra.demir@izu.edu.tr, 0000-0001-5396-4477
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

DOI:

10.52880/sagakaderg.1739917.

Gönderme Tarihi/Received Date:

10.07.2025

Kabul Tarihi/Accepted Date:

23.10.2025

Yayınlanma Tarihi/Published Online:

31.12.2025

ÖZ

Protein fermentasyonu, kısa zincirli yağ asitleri, dallı zincirli yağ asitleri, amonyak, fenolik ve indolik bileşikler ve diğer protein kaynaklı bağırsak mikrobiyal metabolitleri üretimiyle sonuçlanır. Bu metabolitler, konakçı sağlığı üzerinde faydalı ve zararlı etkilere sahiptir. Enerji homeostazını kontrol etme, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirme, bağışıklığı düzenleme, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler gösterme gibi faydalı etkilere sahip metabolitler mevcuttur. Ancak bazı protein metabolitlerinin yüksek seviyeleri, kolonosit ömrünü azaltma, pro-kanserojen etki, genotoksik ve sitotoksik etkiye sahip olabilir. Literatürde protein metabolitleri ve bunların sağlık etkilerini ele alan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu derlemede terapötik potansiyelleri dolayısıyla sağlık araştırmalarında bir hedef olarak değerlendirilebilecek bu metabolitlerin sağlık üzerine etkilerinin kapsamlı bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla veri tabanlarında anahtar kelimeler çeşitli kombinasyonlar oluşturularak araştırılmış ve elde edilen bilgiler derlenmiştir. Sonuç olarak çeşitli çalışmalar metabolitlerin sağlık üzerine hem yararlı hem zararlı etkilerini bildirmiştir. Ancak bu metabolitlerin besinlerle etkileşimi ve çeşitli hücrelere olan etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Protein fermentation results in the production of short-chain fatty acids, branched-chain fatty acids, ammonia, phenolic and indolic compounds, biogenic amines, hydrogen sulfide, nitric oxide, and other protein-derived intestinal microbial metabolites. These metabolites have beneficial and detrimental effects on host health.

Metabolites have beneficial effects, such as controlling energy homeostasis, improving intestinal barrier function, regulating immunity, and exhibiting anti-inflammatory and antioxidant properties. However, high levels of some protein metabolites may reduce colonocyte lifespan, have procarcinogenic, genotoxic, and cytotoxic effects.

The number of studies addressing protein metabolites and their health effects in the literature is quite limited. This review aims to comprehensively examine the health effects of these metabolites, which can be considered targets for health research due to their therapeutic potential. For this purpose, keywords were searched in databases using various combinations, and the information obtained was compiled.

In conclusion, various studies have reported both beneficial and harmful effects of metabolites on health. However, more studies are needed to better understand the interaction of these metabolites with nutrients and their effects on various cells.

GİRİŞ

Diyet Proteini

Diyet proteini ve metabolitleri olan amino asitler, insan ve hayvanlar için temel besinlerdir (J. Zhao et al., 2019). Diyet proteininin optimum vücut kompozisyonunun, kas kütesinin ve gücünün, iç organ fonksiyonunun ve genel sağlığın korunmasında önemli bir rolü vardır (Moughan, 2016). Kanın pıhtılaşması, sıvı dengesi, hormon ve enzim üretimi, görme, hücre onarımı için en gerekli besinlerden biridir (J. Zhao et al., 2019).

Proteinlerin Sindirimi

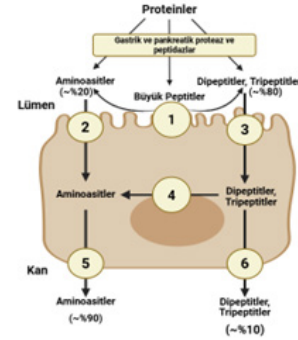
Çoğu diyet proteini, proteazların etkisiyle üst gastrointestinal (GI) kanalda sindirilir ve emilir (Jiang et al., 2022). Gastrik mukozadaki hücreler tarafından salınan inaktif pepsinojen, parietal hücreler tarafından salınan HCl aracılığıyla aktif olan pepsine dönüşür. Pepsin, diyetle alınan proteinleri veya polipeptitleri midede parçalayarak daha küçük moleküllere veya peptitlere hidrolize eder (Goodman, 2010; Wang et al., 2025). Gastrik asit ise proteinleri denatüre ederek proteazların peptit bağlarına daha iyi erişebilmesini sağlar.

Kimus ince bağırsağa girdiğinde salınan pankreas proteaz enzimleri ile birlikte pankreas bikarbonatı salınır. Bikarbonat mide asidini nötralize ederek proteazların aktivitesi için pH'ı optimum seviyeye getirir. Pankreas proteazları, pankreasın içindeyken aktif hale gelmemek ve böylece pankreatite neden olmamak için zimojenler olarak salgılanır. Pankreas proteazlarından tripsinojen, jejunal fırça kenarından salınan enzim olan enteropeptidazlar ile tripsine dönüşür. Tripsin daha sonra kimotripsinojen, proelastaz ve prokarboksipeptidazın aktifleşmesini sağlar (Goodman, 2010).

Polipeptitlerin ve proteinlerin parçalanma ürünleri %30 serbest amino asitler ve %70 oligopeptitlerdir. Bazı oligopeptitler, fırça zarlarında bulunan aminopeptidazlar tarafından serbest amino asitlere, dipeptitlere ve tripeptitlere dönüştürülür. Spesifik taşıyıcı proteinler, enterositlerin fırça kenarlı zarından amino asitlerin, dipeptitlerin ve tripeptitlerin alınmasını kolaylaştırır (Goodman, 2010). Amino asitler çoğunlukla serbest formda portal kana emilir. İleumun sonunda sindirilmemiş halde kalan protein ve oligopeptitler, yoğun mikrobiyal metabolizmaya maruz kaldıkları kolona geçer (Moughan, 2016). Proteinlerin sindirim ve emilim süreci Şekil 1'de gösterilmiştir:

Proteinlerin Fermentasyonu

Kalın bağırsağa ulaştıklarında, proteinler ve peptitler mikrobiyota tarafından iki yolla metabolize edilir.



Şekil 1: Proteinlerin Sindirim ve Emilimi

İlk olarak, bağırsak mikrobiyotası tarafından ve daha küçük bir ölçüde pankreas proteazları tarafından amino asitlere parçalanırlar. İkinci olarak, hidrojen (H₂), metan (CH₄), karbondioksit (CO₂) ve hidrojen sülfür (H₂S) gibi gaz halindeki ürünlere ve dallı zincirli yağ asitleri (DZYA), amonyak, N-nitrozo bileşikler, aminler ve aromatik amino asitlerin (AAA'lar) mikrobiyal fermentasyonundan türetilen fenolik ve indolik bileşikler ile kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) fermente edilebilirler (Yao et al., 2016; J. Zhao et al., 2019). Proteolitik fermentasyon; ayrıca dallı zincirli amino asitlerden (DZAA'lar) türetilen DZYA izobutirat, 2-metilbutirat ve izovalerat gibi çeşitli metabolitler de üretir (Canfora et al., 2019). Şekil 2'de bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen protein metabolitleri yer almaktadır.

İnsan diyet müdahalesi çalışmaları, diyetin makro besin bileşiminin kalın bağırsaktaki mikrobiyota tarafından üretilen metabolit miktarını etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Blachier et al., 2017; Qi et al., 2022). Sindirilemeyen yiyecekler bağırsak mikrobiyotasının bileşimini şekillendirmede önemli bir rol oynar. Diyetle sindirilemeyen polisakkaritler dışkıda kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonunu artırırken, yüksek yağlı diyetler ince bağırsakta safra asidi salgılanmasını artırır. Bu durum, deoksikolik asit gibi mikrobiyota kaynaklı sekonder safra asitlerinin dışkıda yüksek konsantrasyonda bulunmasına yol açar. Sindirilmemiş karbonhidratlar, dirençli nişasta ve prebiyotikler gibi fermente edilebilir karbonhidratlar, kolon mikrobiyotası için tercih edilen substratlardır. Ancak, kolonun proksimal kısmından distal kısmına doğru fermente edilebilir karbonhidratlar tükenir ve mikroorganizmalar protein fermentasyonuna geçer. Yüksek proteinli diyetler, dallı zincirli yağ asitleri, fenolik bileşikler, hidrojen sülfür ve amonyak gibi amino asit kaynaklı bakteriyel metabolitlerin dışkı konsantrasyonlarını artırır (Blachier et al., 2017; Canfora et al., 2019; Jiang et al., 2022).

Protein Fermentasyon Metabolitleri ve Sağlık Üzerine Etkileri

Bakteriyel proteazlar, proteinleri ve büyük peptitleri, küçük peptitlere ve tek amino asitlere hidrolize eder. Protein fermentasyonu, KZYA, DZYA, amonyak, fenolik ve indolik bileşikler, biyojenik aminler, hidrojen sülfür, nitrik oksit (NO) ve diğer protein kaynaklı bağırsak mikrobiyal metabolitleri üretimiyle sonuçlanır (Gilbert et al., 2018; Portune et al., 2016). Birçoğu sinyallemede rol oynayan bu metabolitler, tek başına veya kombinasyon halinde, lüminal mikro ortamları ve bağırsak epitel hücrelerini etkileyerek konakçının metabolik, bağışıklık ve nörolojik sistemlerinde görev alır (Diether & Willing, 2019; Izquierdo-Sandoval et al., 2024). Konsantrasyonlarına bağlı olarak konakçı üzerinde faydalı veya zararlı etkilere sahiptir (J. Zhao et al., 2019). Çoğu toksik olan bu ürünlerin kolon ve metabolik sağlık için zararlı olduğu düşünülmektedir. Ancak indol ve hidrojen sülfür gibi metabolitler bağırsak ve periferik doku fonksiyonunu faydalı bir şekilde etkileyebilir (Canfora et al., 2019).

Amonyak

Kalın bağırsaktaki amonyak esas olarak üre hidrolizi ve amino asit deaminasyonu ile üretilir. Protein fermentasyonunun ile türetilen amonyağın dışkıdaki konsantrasyonu, potansiyel olarak yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Çünkü normalden fazla protein alımında amonyak konsantrasyonları artabilir (Andriamihaja et al., 2010; Kalantar-Zadeh et al., 2019; Mutuyemungu et al., 2023; Wu et al., 2024). Bu durum, Andriamihaja ve ark. tarafından yapılan çalışmada gözlenmiştir (Andriamihaja et al., 2010).

NH₃, bağırsak hücrelerinin morfolojisini ve ara metabolizmasını değiştirerek çeşitli toksik etkiler gösterir, DNA biyosentezini engeller ve hücrelerin ömrünü azaltır. Fazla lüminal amonyağın bu hücrelerde enerji eksikliğine yol açabileceği düşünülebilir. Yüksek NH₃ seviyelerinin kolon mukus tabakasına zarar verebileceği ve kolonosit ömrünü azaltabileceği hayvan çalışmalarında bildirilmiştir (Andriamihaja et al., 2010; Mutuyemungu et al., 2023). NH₃ birikimi kolon mukus tabakası hücrelerinin çoğalmasını engeller, morfolojisini ve metabolizmasını değiştirir, yaşam süresini kısaltır, bağırsakta tümör dönüşümünü teşvik eder (Wu et al., 2024). Artan miktarlar kolonositlerde KZYA oksidasyonunu engelleyebilir (Blachier et al., 2017; Cremin et al., 2003; Izquierdo-Sandoval et al., 2024; Mutuyemungu et al., 2023).

İlgili metabolite ait çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Hidrojen Sülfür

Hidrojen sülfür (H₂S), proteinlerin fermentasyonu sırasında ve kükürt azaltıcı bakteriler tarafından üretilir. Et açısından zengin bir diyetle beslenen insanlarda lüminal konsantrasyonu arttığından, protein fermentasyonunun potansiyel olarak yararlı bir biyobelirteçidir (Kalantar-Zadeh et al., 2019; Magee et al., 2000; Mutuyemungu et al., 2023).

H₂S'nin hem yararlı hem de toksik etkileri olabilir. Özellikle NO ile birlikte mevcutsa, lipid ve protein sentezini bozma gibi etkileri nedeniyle potansiyel sitotoksik etki gösterir. Öte yandan H₂S, bağırsaktaki hücresel süreçlerin düzenlenmesine yardımcı olabilir. H₂S'nin kolit için terapötik olarak kullanılabileceği, disbiyozu azaltma işlevi görebileceği ve mukus tabakasının yeniden oluşturulmasına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (Kalantar-Zadeh et al., 2019). Erkek fareler üzerinde yapılan çalışmada, kolonda, glisemiye iyileştirerek glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salınımını uyardığı gösterilmiştir (Arturo & Minella, 2024; Pichette et al., 2017). Aynı zamanda hipertansiyonda terapötik bir hedef olabilir. Kolondaki bakteriler tarafından salınan H₂S'nin arteriyel kan basıncının kontrolüne katkıda bulunabileceği gösterilmektedir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotası ile hipertansiyon arasındaki bağlantılardan biri olabilir. (L. Tomasova et al., 2016; Lenka Tomasova et al., 2016). İlgili metabolite ait çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Poliamin

Putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminler, gen transkripsiyonu, translayonu, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, hücre büyümesi ve ölümü gibi çeşitli biyolojik işlevler için gerekli olan protein olmayan amino asitlerdir. PA'lar hem doğal hem de işlenmiş gıdalarda bulunur ve bağırsaktaki konsantrasyonu diyet ve mikrobiyotadan etkilenir. Bu metabolitler, sistemik ve mukozal adaptif bağışıklığı düzenler, konakçı hücre fonksiyonu ve intestinal epitelyal hücrelerin bariyer bütünlüğünü artırır (Chen et al., 2007; Liu et al., 2009; Rahman et al., 2023; Rooks & Garrett, 2016). Makrofajlarda inflamatuvar sitokin sentezinin inhibisyonu ve NFκB aktivasyonunun düzenlenmesi yoluyla anti-inflamatuvar etki gösterir ve bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun sürdürülmesiyle yakından ilişkilidir (Matsumoto et al., 2011). Chen ve ark. tarafından yapılan çalışma, PA'nın Toll benzeri reseptör 2 (TLR2) ekspresyonu için gerekli olduğunu ve PA kaynaklı TLR2 aktivasyonunun epitel bariyer fonksiyonunu

düzenlemede önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (Chen et al., 2007; Liu et al., 2009; Rahman et al., 2023; Rooks & Garrett, 2016). PA'lar Reaktif Oksijen Türleri (ROS) temizleyicileri, asit tolerans faktörleri, kimyasal şaperonlar ve stres tepkisi genlerinin ifadesi için pozitif düzenleyiciler olarak işlev görür. Ayrıca antimutajenik aktiviteye sahiptir (Matsumoto et al., 2011). Öte yandan yüksek konsantrasyonları, kolorektal kanser ve diğer tümörlerin oluşumunda rol oynar. Bu nedenle, PA metabolizmasının düzensizliği, pro-kanserojen etkilere yol açabilir (Rahman et al., 2023). İlgili metabolite ait çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Dallı Zincirli Aminoasitler

Diyet lösün, izolösün ve valinin en büyük kaynağı olmasına rağmen, bu dallı zincirli amino asitler (DZAA'lar) bağırsak mikrobiyotası tarafından hem parçalanır hem de sentezlenir. DZAA, bazı maddelerin sentezlenmesinde substrat görevi görür (Rahman et al., 2023). Amino asitlerin bakteriyel üretimi, düşük kaliteli protein diyetlerinin bir sonucu olan amino asit eksikliğini telafi etmek için yararlı olabilir. Ancak, aromatik ve dallı zincirli amino asitler gibi amino asitlerin sistemik konsantrasyonlarının yükseldiği insülin direnci gibi koşullarda da zararlı sonuçlara yol açabilir (Neis et al., 2015; Portune et al., 2016).

DZAA'lar, enerji homeostazisi, beslenme metabolizmasında ve hastalıkların düzenlenmesinde kritik rol oynar. Azotlu bileşiklerin sentezi için substrat görevi görmesinin yanı sıra glikoz, lipid ve protein sentezinin metabolizmasını, bağırsak sağlığını ve bağışıklığı fosfoinozid 3-kinaz/protein kinaz B/rapamisin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyal yolu gibi özel sinyal ağı aracılığıyla düzenleyen sinyal molekülleri olarak da görev yaparlar. Aktive edilmiş T hücrelerinin yüksek metabolik durumunun sürdürülmesi için gereklidir. DZAA'ların ve türevlerinin seviyelerindeki bozulma, obezite, insülin direnci, T2DM, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi hastalıklar için potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (Nie et al., 2018; Portune et al., 2016; Rahman et al., 2023). Diyetle ilişkili diyabetin patogenezinde amino asit metabolizmasının potansiyel bir rolü vardır. Dallı zincirli ve aromatik amino asitler diyabetin gelecekteki gelişiminin öngörücüleri olarak ortaya çıkmıştır. Ancak bu bağlantıyı açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Portune et al., 2016; Wang et al., 2011). DZAA ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Bütirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri, çok sayıda fizyolojik fonksiyonda rol oynayan mikrobiyal

fermantasyonun son ürünleridir (Agus et al., 2021). Bağırsaktaki KZYA konsantrasyonları, mikrobiyota bileşimine, bağırsak geçiş süresine, KZYA'ların konak-mikrobiyota metabolik akışına ve konak diyetinin lif içeriğine bağlıdır. Bu mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler yalnızca bağırsak mikrobiyotasının kendisi için değil aynı zamanda bağırsak epitel hücreleri için de önemli enerji kaynaklarıdır. KZYA'lar enerji üretimi için yerel substratlar olarak rol oynar, aynı zamanda çeşitli düzenleyici işlevlere sahiptir (Rooks & Garrett, 2016). KZYA, psikososyal strese karşı hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen tepkisini düzenler (Dalile et al., 2020), bağırsak florasının iyileşmesini kolaylaştırır (Brauckmann et al., 2022), bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirir, dislipidemi kontrol eder (Haghikia et al., 2022; Seethaler et al., 2022).

KZYA'ların bağırsak mikrobiyotası ile iskelet kası arasındaki ilişkiye kısmen aracılık ettiği yaygın olarak düşünülmektedir. Kanıtlar, iskelet kas dokusunda KZYA reseptörleri GPR41 (FFAR3) ve GPR43'ün (FFAR2) varlığının, bağırsak mikrobiyotası eksik farelere özgü iskelet kası bozukluklarında KZYA'ların onarıcı özelliklerini göstermektedir (Frampton et al., 2020). KZYA reseptörleri olan GPR41, GPR43 ve GPR109A'nın sağlık ve hastalığındaki rolünün anlaşılmasındaki son gelişmeler, bu reseptörlerin sadece bağırsaktaki inflamasyonu ve kanseri düzenlemediğini, aynı zamanda diğer gastrointestinal fonksiyonları, alerjileri, adipogenezi, merkezi sinir sistemini ve kardiyovasküler sağlığı da etkilediğini göstermektedir (Sivaprakasam et al., 2016). Firoozi ve ark.nın çalışmasında KZYA'ndan olan bütiratın inflamasyonun biyobelirteçlerini azaltarak, sirkadiyen ritimle ilişkili genleri yukarı düzenleyerek ve uyku kalitesi ile yaşam kalitesini iyileştirerek aktif ülseratif kolit hastaları için etkili bir yardımcı tedavi olabileceği gösterilmiştir (Firoozi et al., 2024).

KZYA, kemirgen enteroendokrin L hücrelerinden tokluk sinyali gönderen peptit YY ve GLP-1 gibi bağırsak hormonlarının üretimini uyarabilir (Campos-Perez & Martinez-Lopez, 2021). Bu bağlamda oral bütirat takviyesinin pediatrik obezitede etkisi çalışmalarda gösterilmiştir (Coppola et al., 2022).

KZYA, glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirir, enerji harcamasını kontrol eder ve bağışıklık sistemini ve inflamatuvar yanıtları düzenler (Agus et al., 2021). Yağ dokusundan türetilen proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını doğrudan azaltabilir. Özellikle bütirat, anti-inflamatuvar etkiye sahip olan düzenleyici T hücrelerini aktive ederek ve proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretiminde yer alan yolları baskılayarak obezite kaynaklı kronik düşük dereceli inflamasyonu düzenleyebilir. Ek olarak, insan müdahale çalışmaları sınırlı sayıda olsa da KZYA ve bunları

üreten mikrobiyota, insülin duyarlılığının iyileşmesi ve metabolik sağlık ile ilişkilendirilmiştir (Canfora et al., 2015). Oral propiyonat takviyesinin serum kolesterol seviyelerini düşürmekle birlikte serum metabolizmasını da önemli ölçüde etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (Roessler et al., 2024). KZYA ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Fenol

Kolonda bulunan fenolik bileşikler, bitki kaynaklı polifenollerin fermentasyonu veya tirozin katabolizması yoluyla elde edilebilir (Blachier et al., 2017; Izquierdo-Sandoval et al., 2024). Tirozinin birincil metabolitleri fenol, p-krezol ve fenilpropanoid asittir (Wu et al., 2024). İnsan kalın bağırsağında anaerobik bakteriler tarafından fenol üretimi için optimum koşullar, 6,8'lik bir pH ve serbest amino asitlerin mevcudiyetidir. Bağırsak bakterilerinin tipleri de fenol üretiminde önemli bir rol oynayabilir, çünkü aerobik bakteriler in vitro tirozin bozunmasıyla fenol üretme eğilimindeyken anaerobik bakteriler p-krezol üretir (Portune et al., 2016).

Fenolün insan kolonositlerinin canlılığını önemli ölçüde bozduğu gösterilmiştir. Deoksikolik asidin genotoksik etkisine ek olarak kolon epitel hücreleri üzerinde sitotoksik olduğu bildirilmiştir (Blachier et al., 2017). Bu fenolik bileşikler insan kolonositleri üzerinde genotoksositeye neden olarak çoğalmalarını ve canlılıklarını engelleyebilir (Blachier et al., 2017; Izquierdo-Sandoval et al., 2024). Fenolün in vitro kolonositlerin bariyer fonksiyonunun bütünlüğünü azalttığı ve insan kolon epitel hücreleri üzerinde toksik etkisinin olduğu gösterilmiştir (Hughes et al., 2008; Pedersen et al., 2002; Portune et al., 2016). İlgili metabolite ait çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

P kresol

p-kresol, bağırsak mikrobiyotası tarafından L-tirozinden üretilen ve insan dışkıсында düşük milimolar konsantrasyonda bulunan bakteriyel metabolittir (Blachier ve ark., 2017). Mikroorganizmalar tarafından p-kresol oluşumu, tirozinin 4-hidroksifenilasetata iki aşamalı dönüşümüyle başlar (Portune et al., 2016).

P-kresolün akut maruziyeti, hücre solunumunu inhibe eden metabolik bir sorun yaratır. Yüksek bir konsantrasyonda, p-kresol mitokondriyal iç zardan proton sızıntısını artırır, bunun sonucunda biyoenerjetik performansta ve hücre içi ATP içeriğinde azalma meydana gelir. Kolonositler için genotoksiktir; bu da p-kresolün aşırı konsantrasyonlarının bu hücreler için zararlı olduğu görüşünü desteklemektedir (Andriamihaja et al., 2015; Wan et al., 2019) (Andriamihaja et al., 2015;

Blachier et al., 2017). p-Kresol (p-C), İndoksil Sülfat (IS) ve p-Krezil Sülfat (p-CS), kronik sistemik inflamasyon, serbest radikallerin üretimindeki artış ve bağışıklık disfonksiyonu gibi çeşitli pro-tümörijenik süreçlerin aktivasyonunda temel bir rol oynar (Di Paola et al., 2023). p-kresolün potansiyel bir üremik toksin olduğu da iyi bilinmektedir (Andriamihaja et al., 2015). İndoksil sülfat (IS) ve p-kresol veya p-kresil sülfat (PCS) gibi üremik toksinler, kronik böbrek hastalığına (KBH) sahip bireylerin organlarında belirgin şekilde birikir. Bu toksinler, inflamatuvar reaksiyonları indükleyebilir ve oksidatif stresi artırarak glomerüler skleroz ve interstisyel fibroza neden olabilir. Bu durum böbrek fonksiyonunun azaltır. Sonuç olarak, üremik toksinler böbrek ve kardiyovasküler fonksiyonların kötüleşmesinde önemli bir rol oynar (Liu et al., 2018). PCS'nin insülin direncine katkıda bulunduğunu ve PCS'yi hedeflemenin KBH'de bir tedavi stratejisi olabileceği, Koppe vd. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (Koppe et al., 2013; Portune et al., 2016). İlgili metabolite ait çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Trimetilamin Oksit

Trimetilamin N-oksit (TMAO), esas olarak mikrobiyal metabolik yolun ara ürünü olan trimetilaminin (TMA) oksidasyonundan türetilen bir amin oksittir (Zhu et al., 2020) Bağırsak mikrobiyotası, TMA üretmek için diyet kaynaklarından kolin ve L-karnitini metabolize edebilir. Bağırsak mikrobiyotasından türetilen TMA daha sonra emilir ve karaciğere ulaşır, burada hepatik flavin monooksijenazların enzimatik aktivitesi yoluyla TMAO'ye dönüştürülür (Agus et al., 2021). TMAO'nun çoğunluğu 24 saat içinde böbrek tarafından idrarla değişmeden atılabilir. Geriye kalan TMAO, TMAO redüktazının etkisiyle TMA'ya indirgenir (Zhu et al., 2020). Bu TMA öncül besin maddeleri öncelikle kırmızı et, kümes hayvanları, balık ve yumurta gibi hayvansal ürünlerden elde edilir (Rahman et al., 2023).

TMAO, tüm nedenlere bağlı ölüm, hipertansiyon, KVH, DM, kanser ve böbrek fonksiyonu dahil olmak üzere insan sağlığıyla ilişkili bir biyobelirteç olabilir (Li et al., 2022). İnsanlarda, TMAO seviyesi diyabetli hastalarda veya diyabet riski altında olanlarda ve obezitede artar (Agus et al., 2021).

TMAO safra asidi metabolizmasının ve taşınmasının düzenlenmesi yoluyla Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığını (NAYKH) etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotası aracılı TMA/FMO3/TMAO yolu insülin direncini, glikolipid metabolizmasını, kolesterol homeostazını ve hepatik inflamasyonu düzenleyerek hepatik trigliserit birikimini ve karaciğer steatozisini etkiler (Yun Ji et al., 2019). Bunun yanı sıra çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda vasküler

inflamasyonu da artırır. TMAO metabolizmasıyla ilişkili bakteri toplulukları pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında daha yüksektir (Huang et al., 2022). TMAO, miyokardiyal hipertrofi ve fibrozisi teşvik etme, endotel disfonksiyonunu indüklemek için inflamatuvar yolları aktive etme, patolojik ventriküler yeniden şekillenme ve renal interstisyel fibrozis dahil olmak üzere kalp yetmezliğini şiddetlendiren doğrudan ve dolaylı etkilere sahiptir (Rahman et al., 2023). TMAO konsantrasyonu seviyesi ile KVH ve ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik inme, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü ve kronik böbrek hastalığı gibi kardiyovasküler renal bozukluklar, DM, metabolik sendrom, kanserler (mide, kolon) ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (Gatarek & Kaluzna-Czaplinska, 2021). Pankreas kanserinde hem TMA hem de TMAO tedavileri tümör büyümesini engeller ve tümör mikroçevresinde bağışıklık hücresi aktivasyonunu başlatır (Mirji et al., 2022; Song et al., 2025). Wang ve ark. (2024), TMAO düzeyinin preeklampsi hastalarında önemli ölçüde arttığını ve preeklampsinin klinik ilerlemesiyle pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (Wang et al., 2024).

Praveenraj ve ark. tarafından yapılan inceleme, TMAO düzeylerinin yaşa bağlı bilişsel işlev bozukluğuyla arttığını ve ayrıca beyinde mitokondriyal işlev bozukluğu, oksidatif stres, nöronal yaşlanma ve sinaptik hasara neden olduğunu göstermektedir (Praveenraj et al., 2022). TMAO, beyin patolojisini ve nöropsikiyatrik bozuklukların gelişimini etkilemek için kan-beyin bariyerini geçebilir. Bireylerde serum TMAO düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (Liu et al., 2023; Meinitzer et al., 2020). TMAO'nun serebral enfarktüs boyutunu ve inme sonrası davranış sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (Kim, 2024; Zhu et al., 2021). İlgili metabolite ait çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Triptofan metabolitleri

Triptofan (Trp), bir indol grubunun 3 pozisyonuna bağlı bir b karbonundan oluşan temel bir aromatik amino asittir. İnsanların üretemediği temel amino asitlerden biridir, bu nedenle et, balık, yumurta ve kuruyemiş gibi protein kaynakları tüketilmelidir. İnsan sağlığı ve hastalıklarında kritik bir rol oynar, çok sayıda mikrobiyal ve konak metabolitinin biyosentetik öncüsüdür. Serotonin ve melatonin biyosentezindeki rolüne ek olarak, kinurenin yolunun tek kaynağıdır, bu yolda triptofan kinurenine katabolize edilir ve ardından kinurenat, ksantürenat ve kinolinet gibi çeşitli alt metabolitleri oluşturur. Triptofan bağırsak mikrobiyotası

tarafından da katabolize edilebilir. Büyük bir kısmı ince bağırsak tarafından emilir. Emilmeyen kısmı, bağırsak mikrobiyotası tarafından indol türevlerine dönüştürülebilir. Bu türevler arasında indol-3-asit-asetik (IAA), indol-3-propiyonik asit (IPA), indolelaktik asit, indol akrilik asit, indol-3-aldehit (IAld), indol etanol, triptamin, skatol, 3-metil-indol ve indoksil sülfat bulunur (Agus et al., 2018; Liu et al., 2022; Qi et al., 2022; Rahman et al., 2023). Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium ve Escherichia cinsleri de dahil olmak üzere çok sayıda bakteri türü, triptofanı triptofanaz yoluyla indole parçalama kapasitesine sahiptir (Yun Ji et al., 2019).

Triptofan metabolitleri, mikrobiyal toplulukta önemli sinyal molekülleridir, bağırsak mikro ekosistem homeostazının korunması için gerekli olan konak-mikrop etkileşimi için bir köprü görevi görür (Jiang et al., 2022). Bu metabolitlerin işlevi, antimikrobiyal etkiler göstermek, hormon salgılanması üzerinde etki ederek ve antioksidan işlev göstererek mukozal homeostazı korumaktır. Ayrıca dendritik hücreler ve T hücreleri de dahil olmak üzere bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanma yeteneği sayesinde doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemini modüle edebilir. Anti-inflamatuvar özelliklere sahip hormon salgılanmasında da rol oynar (Lai et al., 2025; Liu et al., 2022; Rahman et al., 2023).

İndol bileşikleri

Triptofanın metabolitlerinin yüksekten düşüğe doğru sıralaması indol, IAA ve IPA şeklindedir (Jiang et al., 2022). İndol, yalnızca triptofan serbest amino asit formunda olduğunda üretilir. Bağırsak mikrobiyal ekosistemi içinde önemli bir hücreler arası sinyal olmasının yanı sıra bağırsak epiteli ile etkileşime girer (Diether & Willing, 2019; Jaglin et al., 2018). İndollerin mukozal bariyer fonksiyonlarında rol oynayan genlerin ve bağırsak epitelindeki sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırdığı, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği ve inflamatuvar belirteçleri azalttığı gösterilmiştir (Bansal et al., 2010; Blachier et al., 2017; Izquierdo-Sandoval et al., 2024; Portune et al., 2016). Bağırsak homeostazı için önemli olan AhR için ligand görevi görürler. Aynı zamanda enteroendokrin L hücrelerini uyararak GLP-1 salgılanmasını uyarır. Böylece pankreas B hücrelerinden insülin salgılanmasını etkiler, iştahı bastırır ve mide boşalmasını yavaşlatır (Agus et al., 2018; Buckley et al., 2020; Oliphant & Allen-Vercos, 2019; Rahman et al., 2023). Enteroendokrin hücrelerden inkretin GLP-1 salgılanması, indol ile kısa süreli temaslar sırasında artar, ancak indol ile uzun süreli temaslar sırasında azalır (Agus et al., 2018; Bansal et al., 2010; Chimere et al., 2014; Portune

et al., 2016). İndol ayrıca bakteriler için bir sinyal molekülüdür, hareketliliği, biyofilm oluşumunu, antibiyotik direncini ve virülansı etkiler ve Salmonella enterica gibi patojenlerin kolonizasyon yeteneklerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bağırsak kök hücrelerinin aşırı çoğalmasını engelleme ve kolon tümörü gelişimine karşı koruyucu etkilere sahip olan indol metabolitlerinin aşırı üretimi karaciğere ihracatını artırabilir ve kronik böbrek hastalığıyla ilişkili bir üremik toksin olan indoksil sülfata sülfatlanır (Buckley et al., 2020; Oliphant & Allen-Vercoe, 2019; Rahman et al., 2023; Wu et al., 2024). Böbrek yetmezliği sırasında bu metabolit birikir ve proinflatuar ve oksidan etkileri, özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen ateroskleroz, arterioskleroz, konjestif kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynar. Ayrıca birkaç indol türevi metabolik sendrom patogenezinde rol oynayabilir (Agus et al., 2018).

Sadece mikrobiyal bozunma ile üretilen küçük molekülü bir metabolit olan IPA, konak sağlığındaki rolü açısından giderek daha fazla araştırılmaktadır (Jiang et al., 2022). IPA, ilaca dirençli Mycobacterium tuberculosis ve tüberküloz dışı mikobakteriler dahil olmak üzere geniş bir mikobakteri spektrumuna karşı etkilidir (Negatu et al., 2020). IPA'nın kan-beyin bariyerini geçme, kan dolaşımıyla hedef organlara taşınma, karşılık gelen reseptörleri aktive etme ve konağın yaşam aktivitelerine katılma yeteneği mevcuttur. Bu nedenle, vücut sağlığını bağırsak-beyin eksen, bağırsak-karaciğer eksen, bağırsak-akciğer eksen ve diğer yollar aracılığıyla etkileyebilir. IPA, NAYKH, Alzheimer hastalığı ve meme kanseri gibi çeşitli klinik hastalıkların teşhisi ve tedavisi için büyük potansiyel göstermektedir (Jiang et al., 2022). Diyabet üzerinde etkilidir (Qi et al., 2022), inflammatuar sitokinleri kontrol eder, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir (Li et al., 2021), antimikobakteriyel, anti-

inflammatuar ve antioksidan özellikler gösterir (Negatu et al., 2020).

IPA, enerji dengesi ve kardiyovasküler sistem üzerinde benzer bir etki göstermektedir. Oksidatif stres hasarını, lipoperoksidasyonu önleyerek ve proinflatuar sitokinlerin sentezini inhibe ederek hücresel düzeyde olumlu bir etkiye sahiptir (Konopelski & Mogilnicka, 2022). Aynı zamanda radikal temizleyicisi olarak işlev görür, ROS üretimini ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder, inflammatuar faktörlerin ifadesini azaltır ve vücut homeostazını korur. Sinir hücrelerini oksidatif veya iskemik hasardan korur. KVH, NAYKH ve T2DM gibi bazı karmaşık metabolik hastalıklar için PXR veya AhR gibi reseptörleri uyarak hastalık tedavisine katılır (Jiang et al., 2022). IPA'nın bağırsak disbiyozunu iyileştirdiği, yüksek yağlı beslenme koşulları altında bağırsak epitel bariyer hasarına karşı koruduğu, endotoksin sızıntısını azalttığı ve yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda NF-κB sinyallemesinin aktivitesini ve proinflatuar sitokin üretimini doğrudan engelleyerek Non Alkolik Steatohepatitin (NASH) iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Z. H. Zhao et al., 2019).

Triptofan metabolitlerinden IAA, karaciğer hastalıklarına karşı dirençle ilişkilendirmiştir. Ji ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçları, IAA'nın farelerde yüksek yağlı diyet kaynaklı hepatotoksisiteyi hafiflettiğini ve bunun da insülin direnci, lipid metabolizması, oksidatif stres ve inflammatuar stresin iyileştirilmesiyle ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. IAA'nın oksidatif ve inflammatuar stresi baskılayarak NAYKH ilerlemesini zayıflatıldığını ortaya koymuştur (Y. Ji et al., 2019; Ji et al., 2020; Yun Ji et al., 2019). Aynı zamanda AhR'yi aktive ederek bağışıklık yanıtını düzenler. LPS tarafından tetiklenen inflammatuar yanıtı ve serbest radikal oluşumunu hafifletir (Gupta et al., 2023; Ji et al., 2020). Bu bileşik ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Metabolitler ve Sağlık Etkileri

Çalışmanın Tasarımı	Çalışma Sonucu	Kaynak
Amonyak		
Sıçanlara uygulanan 15 günlük normoproteik veya hiperproteik izokalorik diyet sonucu kolonositlerin incelenmesi	Kolon lümeninde artan amonyak içeriği	Andriamihaja ve ark., 2010
Amonyum klorür varlığında asetat, bütirat ve propiyonat oksidasyonunun CO ₂ 'ye dönüşümünün incelenmesi.	Sıçan kolonositlerinde amonyak kaynaklı baskılanan KZYA oksidasyonunu	Cremin et al., 2003
H₂S		
Yüksek et tüketiminin, bağırsak bakterileri tarafından sülfür üretimine katkısının in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmesi	Artan et tüketimiyle ilişki dışı sülfid konsantrasyonu	Magee vd., 2000
4 hafta boyunca prebiyotik kondroitin sülfat takviyesi ile H ₂ S düzeyi artırılan farelerin GLP-1 ve insülin seviyelerinin incelenmesi	GLP-1 ve insülin salgılanmasında artış	Pichette vd., 2017
Bir H ₂ S donörü olan Na ₂ S'nin kolon içine uygulanması ile sistemik hemodinamik üzerindeki etkilerinin incelenmesi	Sıçanlarda kolon içi H ₂ S kaynaklı kan basıncında azalma	Lenka Tomasova vd., 2016
Poliaminler		
Hücre sel poliamin seviyelerinin azalması veya artması sonrasında bazal TLR2 ve TLR4 mRNA ve protein seviyelerindeki değişikliklerin incelenmesi	Poliamin tükenmesi ile TLR2 ekspresyonunun bazal seviyesinde azalma PA kaynaklı TLR2 aktivasyonunun epitel bariyer fonksiyonunu düzenlenmesinde rol oynama	Chen vd., 2007

Tablo 1. (Devam) Metabolitler ve Sağlık Etkileri

Çalışmanın Tasarımı	Çalışma Sonucu	Kaynak
DZAA 12 yıl boyunca takip edilen, diyabet gelişen bireylerin ve kontrol grubunun metabolik profillerinin incelenmesi	Dalı zincirli ve aromatik amino asitler, diyabetin gelecekteki gelişiminin belirleyicileri olarak ortaya çıkmıştır.	Wang vd., 2011
KZYA Bağırsak bariyeri bozukluğu olan 260 kadına uygulanan Akdeniz diyeti ve kontrol diyeti sonucu bireylerin KZYA düzeylerinin ve bağırsak geçirgenliğinin değerlendirilmesi Yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenen apolipoprotein E-/- (Apoe-/-) farelerde, PA takviyesi 8 hafta boyunca günde iki kez 500 mg PA ile oral takviye uygulanan insanlarda kan sonuçlarının değerlendirilmesi 12 hafta boyunca sodyum-bütirat (600 mg/kg) veya plasebo alacak şekilde rastgele ikiye ayrılan 36 aktif ÜK hastalarında sirkadiyen ritim ekspresyonunun, uyku kalitesinin ve IBD yaşam kalitesinin değerlendirilmesi 6 ay boyunca günde 20 mg/kg oral sodyum bütirat veya plasebo takviyesi alan pediatrik obezite hastalarının değerlendirilmesi 8 hafta boyunca oral yoldan plasebo veya propiyonat takviyesi alan hastaların serum metabolomunun değerlendirilmesi	KZYA indüksiyonu ile iyileşen bağırsak bariyer bütünlüğü Hem insan hem hayvan çalışmalarında PA takviyesi ile azalan dislipidemi Bütirat takviyesi ile azalan inflamasyon biyobelirteçleri, yukarı regüle edilen sirkadiyen saat genleri, iyileşen uyku kalitesi ve yaşam kalitesi Bütirat ile tedavi edilen çocuklarda, tedavi amaçlı oral kontraseptif alanlara kıyasla 6. ayda vücut kütle indeksi puanlarında en az 0,25 SD azalma yaşayan çocukların oranında %40'lık mutlak bir artış PA ile oral takviye sonucu dolaşımdaki safra asidine etki üzerinden serum metabolomunun düzenlenmesi. PA'nın kolesterol düşürücü etkisi	Seethaler vd., 2022 Haghikia vd., 2022 Firooz vd., 2024 Coppola vd., 2022 Roessler vd., 2024
Fenol 24 saat boyunca parasetamol, dinitrofenol veya fenole (0,1-5 mM) maruz bırakılan primer insan kolon epitel hücre kültürleri veya HT-29 hücre kültürlerinin hücre canlılığının değerlendirilmesi Fenol, amonyak, birincil safra asitleri ve ikincil safra fizyolojik düzeylerinin, bir Caco-2 hücre modeli kullanılarak hücre içi geçirgenlik üzerindeki etkilerinin test edilmesi	Primer kolon epitel hücre kültürlerinde önemli ölçüde bozulmuş hücre canlılığı. Artan hücre geçirgenliği, azalan epitel bariyer fonksiyonu	Pedersen vd., 2002 Hughes vd., 2008
p-kresol Bakteriyel metabolit p-kresolün kolonositler üzerindeki etkilerinin analizi 4 hafta boyunca PCS uygulanan normal böbrek fonksiyonuna sahip farelerin değerlendirilmesi	Bağırsak hücreleri üzerinde genotoksik etki Kolonositlerde değişen mitokondriyal oksidatif metabolizma Artan anyon süperoksit üretimi Azalan kolonosit proliferasyonu İskelet kasında değişen insülin sinyallenmesi	Andriamihaja vd., 2015 Koppe vd., 2013
TMAO Sıçan Pulmoner Hipertansiyon (PH) modellerinde dolaşımdaki TMAO düzeyinin değerlendirilmesi Ortotopik Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) taşıyan farelere intraperitoneal olarak veya diyetle alınan kolin takviyesi yoluyla TMAO verilmesi Eklampsili 28 hasta ve 39 eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarından 16S rRNA gen dizilimi için dışkı örneklerinin ve hedefli metabolomik araştırma için serum örneklerinin toplanması Düşük ve yüksek TMAO üreten insanlardan germsiz farelere yapılan fekal mikrobiyal transplantasyonu ve genetiği değiştirilmiş insan komensalleri içeren tanımlanmış mikrobiyal toplulukların germsiz farelere transplantasyonu Karbonhidrat malabsorpsiyonu olan ve olmayan 251 bireyin TMAO ve zonulin konsantrasyonlarının belirlenmesi ve Beck Depresyon Envanteri uygulanması	Şiddetli PH hastalarında artan TMAO düzeyi, TMAO düzeyinin azalmasıyla paralel olarak azalan pulmoner vasküler kaslanma ve makrofajın kemokin ve sitokin üretiminin baskılanmasıyla hafifleyen PH Azalan tümör büyümesi ve tümör mikroçevresinde T hücre yanıtını aktivasyonu. Preeklampsia hastalarında önemli ölçüde artan TMAO düzeyi, ve PE'nin klinik ilerlemesiyle paralel olarak artan TMAO düzeyi TMAO ile paralel olarak serebral enfarktüs boyutunun ve inme sonrası davranış sonuçlarının olumsuz yönde etkilenmesi Karbonhidrat malabsorpsiyonu olmayan kadın ve erkeklerde serum TMAO konsantrasyonları ile depresif semptomların şiddeti arasında pozitif korelasyon	Huang vd., 2022 Mirji vd., 2022 Wang vd., 2024 Zhu vd., 2021 Meintzer vd., 2020
İndol Bileşikleri 9180 katılımcıda dolaşımdaki 11 triptofan metabolitinin seviyeleri ile yeni tip 2 diyabet arasındaki ilişkilerin analizi Bu metabolitlerle ilişkili konakçı genomundaki varyantların, beslenme alımının ve bağırsak mikrobiyomunun incelenmesi Caco-2/HT29 kokültür modeli kullanılarak IPA'nın bağırsak bariyeri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara IPA takviyesi sonucu sıçanların mikrobiyal analizi Yüksek yağlı diyetle beslenen erkek C57BL/6 farelerine IAA uygulanması IAA'ya maruz bırakılan RAW264.7 hücrelerinin analizi	Laktaz kalıcılığı olmayan bireylerde daha yüksek süt tüketimi ve daha yüksek lif alımının, dolaşımdaki triptofan metabolitleri ile pozitif ilişki İndolpropiyonat ile tip 2 diyabet riski arasında ters ilişki Bağırsak bariyer fonksiyonunda gelişme, inflamatuvar sitokinlerin salınımında azalma IPA uygulaması ile bağırsaktaki disbiyozun düzenlenmesi, mikrobiyal disbiyozun engellenmesi, endotoksin seviyelerinde azalma IPA ile NASH'te iyileşme IAA uygulanması sonucu farelerde YYD kaynaklı hepatotoksisitede hafifleme RAW264.7 makrofajlarında LPS tarafından tetiklenen inflamatuvar yanıtı ve serbest radikal oluşumunda hafifleme	Qi vd., 2022 Li vd., 2021 Zhao vd., 2019 Ji vd., 2019 Ji vd., 2020

SONUÇ

Alınan gıdaların makro besin öğelerinin içeriği mikrobiyal metabolit oluşumunu etkiler. Bu metabolitleri etkileyen faktörlerden biri gıdanın protein içeriğidir. Gastrointestinal sistemde sindirilmeyen proteinler kolonda fermentasyona uğrar ve kısa zincirli yağ asitleri, dallı zincirli yağ asitleri, amonyak, fenolik ve indolik bileşikler, biyojenik aminler, hidrojen sülfid, nitrik oksit gibi çeşitli metabolitleri meydana getirir. Bu metabolitlerin insan sağlığı üzerinde faydalı ve zararlı etkileri mevcuttur. Genel olarak p kresol, poliamin gibi metabolitlerde meydana gelen düzensizlikler toksik etkiye neden olabilir. KZYA, besin öğelerinin metabolizmasını düzenler, enerji harcamasını kontrol eder. TMAO, KVH üzerinde olumsuz etkiye neden olur. Bu hastalıklarda inflamasyonu artırır. İndol türevleri ise genel olarak bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir ve inflamatuvar belirteçleri azaltır. Bu metabolitlerin besinlerle etkileşimi ve çeşitli hücrelere olan etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

Agus, A., Clément, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, 70(6), 1174-1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>

Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*, 23(6), 716-724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>

Andriamihaja, M., Davila, A. M., Eklou-Lawson, M., Petit, N., Delpal, S., Allek, F., Blais, A., Delteil, C., Tomé, D., & Blachier, F. (2010). Colon luminal content and epithelial cell morphology are markedly modified in rats fed with a high-protein diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 299(5), G1030-1037. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00149.2010>

Andriamihaja, M., Lan, A., Beaumont, M., Audebert, M., Wong, X., Yamada, K., Yin, Y., Tomé, D., Carrasco-Pozo, C., Gotteland, M., Kong, X., & Blachier, F. (2015). The deleterious metabolic and genotoxic effects of the bacterial metabolite p-cresol on colonic epithelial cells. *Free Radic Biol Med*, 85, 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.004>

Arturo, T., & Minella, R. (2024). Dynamics and metabolic effects of intestinal gases in healthy humans. *Biochimie*, 221, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.02.001>

Bansal, T., Alaniz, R. C., Wood, T. K., & Jayaraman, A. (2010). The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(1), 228-233. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906112107>

Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V. (2018). Chapter 47 - Protein Digestion and Absorption. In H. M. Said (Ed.), *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (Sixth Edition) (pp. 1063-1086). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809954-4.00047-5>

Blachier, F., Beaumont, M., Andriamihaja, M., Davila, A. M., Lan, A., Grauso, M., Armand, L., Benamouzig, R., & Tomé, D. (2017). Changes in the Luminal Environment of the Colonic Epithelial Cells and Physiopathological Consequences. *Am J Pathol*, 187(3), 476-486. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.11.015>

Brauckmann, V., Nambiar, S., Potthoff, A., Höxtermann, S., Wach, J., Kayser, A., Tiemann, C., Schuppe, A. K., Brockmeyer, N. H., & Skaletz-Rorowski, A. (2022). Influence of dietary supplementation of short-chain fatty acid sodium propionate in people living with HIV (PLHIV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36(6), 881-889. <https://doi.org/10.1111/jdv.18006>

Buckley, M. M., O'Brien, R., Brosnan, E., Ross, R. P., Stanton, C., Buckley, J. M., & O'Malley, D. (2020). Glucagon-Like Peptide-1 Secreting L-Cells Coupled to Sensory Nerves Translate Microbial Signals to the Host Rat Nervous System. *Front Cell Neurosci*, 14, 95. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00095>

Campos-Perez, W., & Martinez-Lopez, E. (2021). Effects of short chain fatty acids on metabolic and inflammatory processes in human health. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 1866(5), 158900. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.158900>

Canfora, E. E., Jocken, J. W., & Blaak, E. E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*, 11(10), 577-591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>

Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., & Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*, 15(5), 261-273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>

Chen, J., Rao, J. N., Zou, T., Liu, L., Marasa, B. S., Xiao, L., Zeng, X., Turner, D. J., & Wang, J. Y. (2007). Polyamines are required for expression of Toll-like receptor 2 modulating intestinal epithelial barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 293(3), G568-576. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00201.2007>

Chimerel, C., Emery, E., Summers, David K., Keyser, U., Gribble, Fiona M., & Reimann, F. (2014). Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Enteroendocrine L Cells. *Cell Reports*, 9(4), 1202-1208. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.032>

Coppola, S., Nocerino, R., Paparo, L., Bedogni, G., Calignano, A., Di Scala, C., de Giovanni di Santa Severina, A. F., De Filippis, F., Ercolini, D., & Berni Canani, R. (2022). Therapeutic Effects of Butyrate on Pediatric Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 5(12), e2244912. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44912>

Cremin, J. D., Fitch, M. D., & Fleming, S. E. (2003). Glucose alleviates ammonia-induced inhibition of short-chain fatty acid metabolism in rat colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 285(1), G105-G114. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00437.2002>

Dalile, B., Vervliet, B., Bergonzelli, G., Verbeke, K., & Van Oudenhove, L. (2020). Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 45(13), 2257-2266. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0732-x>

Di Paola, R., De, A., Izhar, R., Abate, M., Zappavigna, S., Capasso, A., Perna, A. F., La Russa, A., Capasso, G., Caraglia, M., & Simeoni, M. (2023). Possible Effects of Uremic Toxins p-Cresol, Indoxyl Sulfate, p-Cresyl Sulfate on the Development and Progression of Colon Cancer in Patients with Chronic Renal Failure. *Genes (Basel)*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/genes14061257>

Diether, N. E., & Willing, B. P. (2019). Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet Microbe Host Interaction. *Microorganisms*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010019>

Firoozi, D., Masoumi, S. J., Mohammad-Kazem Hosseini Asl, S., Labbe, A., Razeghian-Jahromi, I., Fararouei, M., Lankarani, K. B., & Dara, M. (2024). Effects of short-chain fatty acid-butyrate supplementation on expression of circadian-clock genes, sleep quality, and inflammation in patients with active ulcerative colitis: a double-blind randomized controlled trial. *Lipids in Health and Disease*, 23(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02203-z>

- Frampton, J., Murphy, K. G., Frost, G., & Chambers, E. S. (2020). Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*, 2(9), 840-848. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0188-7>
- Gatarek, P., & Kaluzna-Czaplinska, J. (2021). Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *Excli j*, 20, 301-319. <https://doi.org/10.17179/excli2020-3239>
- Gilbert, M. S., Ijssennagger, N., Kies, A. K., & van Mil, S. W. C. (2018). Protein fermentation in the gut; implications for intestinal dysfunction in humans, pigs, and poultry. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 315(2), G159-G170. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00319.2017>
- Goodman, B. E. (2010). Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ*, 34(2), 44-53. <https://doi.org/10.1152/advan.00094.2009>
- Gupta, S. K., Vyavahare, S., Duchesne Blanes, I. L., Berger, F., Isales, C., & Fulzele, S. (2023). Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Experimental Gerontology*, 183, 112319. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112319>
- Haghikia, A., Zimmermann, F., Schumann, P., Jasina, A., Roessler, J., Schmidt, D., Heinze, P., Kaisler, J., Nageswaran, V., Aigner, A., Ceglarek, U., Cineus, R., Hegazy, A. N., van der Vorst, E. P. C., Döring, Y., Strauch, C. M., Nemet, I., Tremaroli, V., Dwibedi, C., . . . Landmesser, U. (2022). Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J*, 43(6), 518-533. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab644>
- Huang, Y., Lin, F., Tang, R., Bao, C., Zhou, Q., Ye, K., Shen, Y., Liu, C., Hong, C., Yang, K., Tang, H., Wang, J., Lu, W., & Wang, T. (2022). Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Aggravates Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 66(4), 452-460. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0414OC>
- Hughes, R., Kurth, M. J., McGilligan, V., McGlynn, H., & Rowland, I. (2008). Effect of colonic bacterial metabolites on Caco-2 cell paracellular permeability in vitro. *Nutr Cancer*, 60(2), 259-266. <https://doi.org/10.1080/01635580701649644>
- Izquierdo-Sandoval, D., Duan, X., Fryganas, C., Portolés, T., Sancho, J. V., & Rubert, J. (2024). Untargeted metabolomics unravels distinct gut microbial metabolites derived from plant-based and animal-origin proteins using in vitro modeling. *Food Chemistry*, 457, 140161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140161>
- Jaglin, M., Rhimi, M., Philippe, C., Pons, N., Bruneau, A., Goustard, B., Daugé, V., Maguin, E., Naudon, L., & Rabot, S. (2018). Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats. *Front Neurosci*, 12, 216. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00216>
- Ji, Y., Gao, Y., Chen, H., Yin, Y., & Zhang, W. (2019). Indole-3-Acetic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice via Attenuation of Hepatic Lipogenesis, and Oxidative and Inflammatory Stress. *Nutrients*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11092062>
- Ji, Y., Yin, W., Liang, Y., Sun, L., Yin, Y., & Zhang, W. (2020). Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Activity of Indole-3-Acetic Acid Involves Induction of HO-1 and Neutralization of Free Radicals in RAW264.7 Cells. *Int J Mol Sci*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051579>
- Ji, Y., Yin, Y., Li, Z., & Zhang, W. (2019). Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, 11(8).
- Jiang, H., Chen, C., & Gao, J. (2022). Extensive Summary of the Important Roles of Indole Propionic Acid, a Gut Microbial Metabolite in Host Health and Disease. *Nutrients*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/nu15010151>
- Kalantar-Zadeh, K., Berean, K. J., Burgell, R. E., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2019). Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(12), 733-747. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0193-z>
- Kim, C. S. (2024). Roles of Diet-Associated Gut Microbial Metabolites on Brain Health: Cell-to-Cell Interactions between Gut Bacteria and the Central Nervous System. *Adv Nutr*, 15(1), 100136. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.10.008>
- Konopelski, P., & Mogilnicka, I. (2022). Biological Effects of Indole-3-Propionic Acid, a Gut Microbiota-Derived Metabolite, and Its Precursor Tryptophan in Mammals' Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031222>
- Koppe, L., Pillon, N. J., Vella, R. E., Croze, M. L., Pelletier, C. C., Chambert, S., Massy, Z., Glorieux, G., Vanholder, R., Dugenet, Y., Soula, H. A., Fouque, D., & Soulage, C. O. (2013). p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 24(1), 88-99. <https://doi.org/10.1681/asn.2012050503>
- Lai, Y., Zhu, Y., Zhang, X., Ding, S., Wang, F., Hao, J., Wang, Z., Shi, C., Xu, Y., Zheng, L., & Huang, W. (2025). Gut microbiota-derived metabolites: Potential targets for cardiorenal syndrome. *Pharmacol Res*, 214, 107672. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107672>
- Li, D., Lu, Y., Yuan, S., Cai, X., He, Y., Chen, J., Wu, Q., He, D., Fang, A., Bo, Y., Song, P., Bogaert, D., Tsilidis, K., Larsson, S. C., Yu, H., Zhu, H., Theodoratou, E., Zhu, Y., & Li, X. (2022). Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 116(1), 230-243. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac074>
- Li, J., Zhang, L., Wu, T., Li, Y., Zhou, X., & Ruan, Z. (2021). Indole-3-propionic Acid Improved the Intestinal Barrier by Enhancing Epithelial Barrier and Mucus Barrier. *J Agric Food Chem*, 69(5), 1487-1495. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05205>
- Liu, J., Tan, Y., Cheng, H., Zhang, D., Feng, W., & Peng, C. (2022). Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*, 13(4), 1106-1126. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.0104>
- Liu, L., Guo, X., Rao, J. N., Zou, T., Xiao, L., Yu, T., Timmons, J. A., Turner, D. J., & Wang, J. Y. (2009). Polyamines regulate E-cadherin transcription through c-Myc modulating intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Cell Physiol*, 296(4), C801-810. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00620.2008>
- Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 90, 104527. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
- Liu, W. C., Tomino, Y., & Lu, K. C. (2018). Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120. *Toxins (Basel)*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/toxins10090367>
- Magee, E. A., Richardson, C. J., Hughes, R., & Cummings, J. H. (2000). Contribution of dietary protein to sulfide production in the large intestine: an in vitro and a controlled feeding study in humans. *Am J Clin Nutr*, 72(6), 1488-1494. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.6.1488>
- Mao, Z.-H., Gao, Z.-X., Liu, D.-W., Liu, Z.-S., & Wu, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites – molecular mechanisms and management strategies in diabetic kidney disease. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124704>
- Matsumoto, M., Kurihara, S., Kibe, R., Ashida, H., & Benno, Y. (2011). Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One*, 6(8), e23652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023652>

- Meinitzer, S., Baranyi, A., Holasek, S., Schnedl, W. J., Zelzer, S., Mangge, H., Herrmann, M., Meinitzer, A., & Enko, D. (2020). Sex-Specific Associations of Trimethylamine-N-Oxide and Zonulin with Signs of Depression in Carbohydrate Malabsorbers and Nonmalabsorbers. *Dis Markers*, 2020, 7897240. <https://doi.org/10.1155/2020/7897240>
- Mirji, G., Worth, A., Bhat, S. A., El Sayed, M., Kannan, T., Goldman, A. R., Tang, H. Y., Liu, Q., Auslander, N., Dang, C. V., Abdel-Mohsen, M., Kossenkov, A., Stanger, B. Z., & Shinde, R. S. (2022). The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer. *Sci Immunol*, 7(75), eabn0704. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn0704>
- Moughan, P. J. (2016). Protein: Digestion, Absorption and Metabolism. *Encyclopedia of Food and Health*, 5524-5529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00572-9>
- Mutuyemungu, E., Singh, M., Liu, S., & Rose, D. J. (2023). Intestinal gas production by the gut microbiota: A review. *Journal of Functional Foods*, 100, 105367. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105367>
- Negatu, D. A., Gengenbacher, M., Dartois, V., & Dick, T. (2020). Indole Propionic Acid, an Unusual Antibiotic Produced by the Gut Microbiota, With Anti-inflammatory and Antioxidant Properties. *Front Microbiol*, 11, 575586. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.575586>
- Neis, E. P., Dejong, C. H., & Rensen, S. S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, 7(4), 2930-2946. <https://doi.org/10.3390/nu7042930>
- Nie, C., He, T., Zhang, W., Zhang, G., & Ma, X. (2018). Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *Int J Mol Sci*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijms19040954>
- Oliphant, K., & Allen-Vercoe, E. (2019). Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*, 7(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>
- Pedersen, G., J., B., & and Saermark, T. (2002). Phenol Toxicity and Conjugation in Human Colonic Epithelial Cells. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 37(1), 74-79. <https://doi.org/10.1080/003655202753387392>
- Pichette, J., Fynn-Sackey, N., & Gagnon, J. (2017). Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology*, 158(10), 3416-3425. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00391>
- Portune, K. J., Beaumont, M., Davila, A.-M., Tomé, D., Blachier, F., & Sanz, Y. (2016). Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin. *Trends in Food Science & Technology*, 57, 213-232. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.011>
- Praveenraj, S. S., Sonali, S., Anand, N., Tousif, H. A., Vichitra, C., Kalyan, M., Kanna, P. V., Chandana, K. A., Shasthara, P., Mahalakshmi, A. M., Yang, J., Pandi-Perumal, S. R., Sakthar, M. K., & Chidambaram, S. B. (2022). The Role of a Gut Microbial-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide (TMAO), in Neurological Disorders. *Mol Neurobiol*, 59(11), 6684-6700. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02990-5>
- Qi, Q., Li, J., Yu, B., Moon, J. Y., Chai, J. C., Merino, J., Hu, J., Ruiz-Canela, M., Rebholz, C., Wang, Z., Usyk, M., Chen, G. C., Porneala, B. C., Wang, W., Nguyen, N. Q., Feofanova, E. V., Grove, M. L., Wang, T. J., Gerszten, R. E., . . . Kaplan, R. C. (2022). Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut*, 71(6), 1095-1105. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324053>
- Rahman, S., O'Connor, A. L., Becker, S. L., Patel, R. K., Martindale, R. G., & Tsikitis, V. L. (2023). Gut microbial metabolites and its impact on human health. *Ann Gastroenterol*, 36(4), 360-368. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0809>
- Roessler, J., Zimmermann, F., Schumann, P., Nageswaran, V., Ramezani Rad, P., Schuchardt, S., Leistner, D. M., Landmesser, U., & Haghighi, A. (2024). Modulation of the Serum Metabolome by the Short-Chain Fatty Acid Propionate: Potential Implications for Its Cholesterol-Lowering Effect. *Nutrients*, 16(14). <https://doi.org/10.3390/nu16142368>
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 16(6), 341-352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- Seethaler, B., Nguyen, N. K., Basrai, M., Kiechle, M., Walter, J., Delzenne, N. M., & Bischoff, S. C. (2022). Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr*, 116(4), 928-942. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac175>
- Sivaprakasam, S., Prasad, P. D., & Singh, N. (2016). Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*, 164, 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007>
- Song, P., Peng, Z., & Guo, X. (2025). Gut microbial metabolites in cancer therapy. *Trends Endocrinol Metab*, 36(1), 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.06.016>
- Tomasova, L., Dobrowolski, L., Jurkowska, H., Wróbel, M., Huc, T., Ondrias, K., Ostaszewski, R., & Ufnal, M. (2016). Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats. *Nitric Oxide*, 60, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.09.007>
- Tomasova, L., Konopelski, P., & Ufnal, M. (2016). Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules*, 21(11).
- Wan, Y., Wang, F., Yuan, J., Li, J., Jiang, D., Zhang, J., Li, H., Wang, R., Tang, J., Huang, T., Zheng, J., Sinclair, A. J., Mann, J., & Li, D. (2019). Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*, 68(8), 1417-1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>
- Wang, J., Gao, Y., Ren, S., Li, J., Chen, S., Feng, J., He, B., Zhou, Y., & Xuan, R. (2024). Gut microbiota-derived trimethylamine N-Oxide: a novel target for the treatment of preeclampsia. *Gut Microbes*, 16(1), 2311888. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2311888>
- Wang, T. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Cheng, S., Rhee, E. P., McCabe, E., Lewis, G. D., Fox, C. S., Jacques, P. F., Fernandez, C., O'Donnell, C. J., Carr, S. A., Mootha, V. K., Florez, J. C., Souza, A., Melander, O., Clish, C. B., & Gerszten, R. E. (2011). Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature Medicine*, 17(4), 448-453. <https://doi.org/10.1038/nm.2307>
- Wang, Y., Zheng, Z., & Liu, Y. (2025). Effects of modification on plant protein digestion and absorption. *Food Bioscience*, 63, 105761. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.105761>
- Wu, H., Ma, W., Wang, Y., Wang, Y., Sun, X., & Zheng, Q. (2024). Gut microbiome-metabolites axis: A friend or foe to colorectal cancer progression. *Biomed Pharmacother*, 173, 116410. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116410>
- Yao, C. K., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2016). Review article: insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Aliment Pharmacol Ther*, 43(2), 181-196. <https://doi.org/10.1111/apt.13456>
- Zhao, J., Zhang, X., Liu, H., Brown, M. A., & Qiao, S. (2019). Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci*, 20(2), 145-154. <https://doi.org/10.2174/1389203719666180514145437>
- Zhao, Z. H., Xin, F. Z., Xue, Y., Hu, Z., Han, Y., Ma, F., Zhou, D., Liu, X. L., Cui, A., Liu, Z., Liu, Y., Gao, J., Pan, Q., Li, Y., & Fan, J. G. (2019). Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp Mol Med*, 51(9), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0304-5>

- Zhu, W., Romano, K. A., Li, L., Buffa, J. A., Sangwan, N., Prakash, P., Tittle, A. N., Li, X. S., Fu, X., Androjna, C., DiDonato, A. J., Brinson, K., Trapp, B. D., Fischbach, M. A., Rey, F. E., Hajjar, A. M., DiDonato, J. A., & Hazen, S. L. (2021). Gut microbes impact stroke severity via the trimethylamine N-oxide pathway. *Cell Host Microbe*, 29(7), 1199-1208.e1195. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.002>
- Zhu, Y., Li, Q., & Jiang, H. (2020). Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *Apmis*, 128(5), 353-366. <https://doi.org/10.1111/apm.13038>