



**T.C. İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ
ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**Simüle Edilmiş Gastrointestinal Sistemde Hayvansal Et ve
Bitki Bazlı Et Analoglarının Sindirimi Sırasında Bazı Protein
Fermantasyon Ürünlerinin Miktarlarının Karşılaştırılması**

KÜBRA DEMİR

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi HAYRETTİN MUTLU**

**Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı**

İstanbul, 2026



**T.C. İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ
ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**Simüle Edilmiş Gastrointestinal Sistemde Hayvansal Et ve
Bitki Bazlı Et Analoglarının Sindirimi Sırasında Bazı Protein
Fermantasyon Ürünlerinin Miktarlarının Karşılaştırılması**

KÜBRA DEMİR

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi HAYRETTİN MUTLU**

**Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı**

İstanbul, 2026

BEYAN

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bulguların sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmamın İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesinde kullanılan ‘bilimsel intihal tespit programı’ ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Öğrencinin Adı Soyadı
Kübra Demir

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...



BÜTÇE DESTEKLERİ

Simüle Edilmiş Gastrointestinal Sistemde Hayvansal Et ve Bitki Bazlı Et Analoglarının Sindirimi Sırasında Bazı Protein Fermantasyon Ürünlerinin Miktarlarının Karşılaştırılması

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.



TEŞEKKÜR

Beslenme ve Diyetetik doktora eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen, tezimin hazırlanmasında bana rehberlik eden tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin MUTLU'ya,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve akademik hayatımda bana yön veren Prof. Dr. Mustafa YAMAN'a,

Hayatımın her alanında bana destek olan aileme,

Doktora programı boyunca TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından yürütülen 2211-Yurt İçi Doktora Burs Programları kapsamında aldığım destekten dolayı TÜBİTAK'a

En içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

BEYAN.....	i
İTHAF	ii
BÜTÇE DESTEKLERİ.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	v
SİMGE, SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Et Ürünleri ve Sağlık Etkileri	3
2.2. Bitki Bazlı Et Alternatifleri	3
2.3. Protein Kalitesi	4
2.3.1. Furozin ve Bloke Lizin	5
2.4. Proteinin Mikrobiyal Fermentasyonu Sonucu Oluşan Metabolitler.....	7
2.4.1. Tirozin Metabolitleri: Fenol ve p kresol	8
2.4.2. Triptofan Metabolitleri.....	10
2.4.2.1. İndol ve Türevleri.....	10
2.4.2.2. Kynürenin	13
2.4.2.3. Serotonin	14
2.4.3. Dalı Zincirli Amino Asit (DZAA) Metabolitleri: Dalı Zincirli Yağ Asitleri	16
2.4.4. Kükürtlü Aminoasit Metabolitleri: Hidrojen Sülfür.....	16

2.4.5.	Amonyak ve Poliaminler	17
2.4.6.	Kısa Zincirli Yağ Asitleri.....	18
2.4.7.	Safra Asit Metabolitleri	20
2.4.8.	Trimetilamin Oksit	21
2.5.	Metabolitler ve Epigenetik Mekanizmalar	22
2.5.1.	Kısa Zincirli Yağ Asitleri ve Epigenetik Mekanizmalar	22
2.5.2.	Safra Asitleri ve Epigenetik Mekanizmalar	27
2.5.3.	Triptofan Metabolitleri ve Epigenetik Mekanizmalar	29
2.5.4.	Trimetilamin Oksit ve Epigenetik Mekanizmalar	30
2.6.	Bitki Bazlı Et Ürünleri, Hayvansal Et Ürünleri ve Sürdürülebilirlik.....	32
3.	YÖNTEM.....	37
3.1.	Örneklemin Toplanması.....	37
3.2.	Örneklemin Analize Hazırlanması	39
3.3.	<i>In Vitro</i> Gastrointestinal Sistem Modellemesi	40
3.4.	Kalın Bağırsakta Sindirim İçin Kullanılan Enterobacter Preparatlarının Hazırlanması.....	41
3.5.	<i>In Vitro</i> Analiz	41
3.6.	Aminoasit Analizi.....	41
3.6.1.	Numunelerin Analize Hazırlanması	41
3.6.2.	Aminoasitlerin HPLC Tayini	42
3.6.3.	Triptofan Analizi	42
3.6.4.	Triptofanın HPLC Tayini	43
3.7.	Metabolitlerin Analizi	43
3.7.1.	Numunelerin Analize Hazırlanması	43
3.7.2.	İndol Bileşiklerinin HPLC Analizi	43
3.7.3.	Kynürenin ve Kynürenik Asidin HPLC Analizi	44
3.8.	Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin Analizi.....	44

3.8.1. Standart çözeltilerin ve kalite kontrol numunelerinin hazırlanması	44
3.8.2. Örnek Hazırlama ve Türevlendirme	44
3.8.3. HPLC Analizi	45
3.9. Furozin Analizi	45
3.9.1. Örnek Hazırlama	45
3.9.2. HPLC Analizi	45
3.10. Bloke Lizin Hesabı	46
3.11. Bireyin Günlük Protein ve Amino Asit Gereksinimi Karşılama Miktarının Hesaplanması	46
3.12. İstatiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ	79
7. ÖNERİLER	81
8. KAYNAKLAR	82
9. ÖZGEÇMİŞ	105

SİMGE, SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

IV	İn vitro
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
DZYA	Dallı Zincirli Yağ Asitleri
EAA	Elzem Amino Asit
DZAA	Dallı Zincirli Amino Asit
BA	Safra Asitleri
FXR	Farnesoid-X Reseptörü
TGR5	G-Protein-Bağlı Safra Asidi Reseptörü 1
AHR	Aril Hidrokarbon Reseptörü
PXR	Pregnan X Reseptörü
IPA	İndol-3-Propiyonik Asit
IAld	İndol-3-Aldehit
IAA	İndol-3-Asetik Asit
IPyA	İndol-3-Piruvat
IAM	İndol-3-Asetamid
IAAld	İndol-3-Asetaldehit
ILA	İndol-3-Laktik Asit
IA	İndol-3-Akrilik Asit
I3C	İndol 3 Karboksinol
TMAO	Trimetilaminoksit
Kyn	Kynürenin
KYNA	Kynürenik Asit

Quin	Quinolinik Asit
PCS	P Kresil Sülfat
5-HT	5 Hidroksi Triptamin
UDCA	Ursodeoksikolik Asit
DCA	Deoksikolik Asit
LCA	Litokolik Asit
β -CG	β -konglisin
AGE	Advanced Glycation End Products: İleri Glikasyon Son Ürünleri
CML	Karboksimetillizin
IDO	İndol-2,3-Dioksijenaz
TDO	Triptofan-2,3-Dioksijenaz
IBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
T2DM	Tp 2 Diabetes Mellitus
EC	Endokromaffin Hücreler
DC	Dendrit Hücreler
IL-22	İnterlökin 22
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit-1
H ₂ S	Hidrojen Sülfür
HDAC	Histon Deasetilaz
HAT	Histon Asetil Transferaz
DNMT	DNA Metiltransferaz
ncRNA	Kodlanmamış RNA

PITC	Fenilizotiyosiyanat
ACN	Asetonitril
MeOH	Metanol
TEA	Trietilamin
β -CG	β konglisin
Asp	Aspartik asit
Glu	Glutamik asit
Ser	Serin
Gly	Glisin
His	Histidin
Arg	Arjinin
Thr	Treonin
Ala	Alanin
Pro	Prolin
Tyr	Tirozin
Val	Valin
Met	Metionin
Ile	İzolöysin
Leu	Löysin
Phe	Fenilalanin
Lys	Lizin
Trp	Triptofan
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Örneklerde İncelenen Metabolitlerin ve Aminoasitlerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	51
Şekil 4.2. Hayvansal Et ve Bitki Bazlı Et Analoglarının Günlük Protein Gereksinimini Karşılama Yüzdeleri.....	66
Şekil 4.3. Hayvansal Et ve Bitki Bazlı Et Analoglarının Günlük Elzem Amino Asit Gereksinimini Karşılama Yüzdeleri.....	67



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Ürünler	37
Tablo 3.2. Et Ürünlerinin Pişirilme Yöntemleri.....	39
Tablo 3.3. <i>In Vitro</i> Gastrointestinal Model	40
Tablo 3.4. Aminoasitlerin HPLC Tayininde Mobil Faz Gradyanı.....	42
Tablo 3.5. KZYA'nın HPLC Tayininde Mobil Faz Gradyanı	45
Tablo 3.6. Yetişkin Bir Bireyin Günlük Elzem Amino Asit Gereksinimi	46
Tablo 4.1. Örneklerde İncelenen Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri	48
Tablo 4.2. Analiz Edilen Örneklerin KZYA Seviyeleri	51
Tablo 4.3. Gruplar Arası KZYA Değerleri.....	52
Tablo 4.4. Bitkisel Protein Türlerindeki KZYA Değerleri.....	53
Tablo 4.5. Analiz Edilen Örneklerin Protein Metabolitleri Seviyeleri.....	54
Tablo 4.6. Gruplar Arası Protein Metabolitleri	55
Tablo 4.7. Bitkisel Protein Türlerindeki Protein Metabolitleri	56
Tablo 4.8. Analiz Edilen Örneklerin Aminoasit Seviyeleri	57
Tablo 4.9. Gruplar Arası Amino Asit Değerleri.....	59
Tablo 4.10. Bitkisel Protein Türlerindeki Aminoasit Değerleri.....	60
Tablo 4.11. Analiz Edilen Örneklerin Protein, Elzem Aminoasit, Dalı Zincirli Aminoasit, Furozin ve Bloke Lizin Seviyeleri.....	61
Tablo 4.12. Gruplar Arası Protein, Elzem Aminoasit, Dalı Zincirli Aminoasit (DZAA), Furozin ve Bloke Lizin Seviyeleri	62
Tablo 4.13. Bitkisel Protein Türlerindeki Protein, Elzem Aminoasit (EAA), Dalı Zincirli Aminoasit (DZAA), Furozin ve Bloke Lizin Seviyeleri.....	63
Tablo 4.14. Grupların Etiket Bilgilerinin Karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.15. Protein Metabolitleri Arasındaki Korelasyon Bulguları.....	64
Tablo 4.16. Furozin, Bloke Lizin, Protein, EAA, DZAA Arasındaki Korelasyon Bulguları	64
Tablo 4.17. KZYA Arasındaki Korelasyon Bulguları	65
Tablo 4.18. Furozin Değeri ile Besin İçerikleri Arasındaki Korelasyon Bulguları.....	65

ÖZET

SİMÜLE EDİLMİŞ GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE HAYVANSAL ET VE BİTKİ BAZLI ET ANALOGLARININ SİNDİRİMİ SIRASINDA BAZI PROTEİN FERMANTASYON ÜRÜNLERİNİN MİKTARLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DEMİR, Kübra

**İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve
Diyetetik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul**

Et ve et ürünleri, besin değeri yüksek gıda kaynakları arasındadır. Yüksek miktarda demir, çinko minerallerini, B₆, B₁₂, folik asit gibi vitaminleri içerir. Ancak doymuş yağ, sodyum gibi sağlık üzerine olumsuz etki eden maddeleri de içerir. Bununla birlikte, karbon ayak izi ve su ayak izi yüksektir. Sera gazı üretimine neden olur. Gıda sisteminin güvenilirliğini sağlamak için et tüketiminin azaltılması gerekir. Bitki bazlı et ürünleri, geleneksel hayvansal bazlı et ürünlerine alternatif olarak ortaya çıktığı için et tüketiminin azalmasını sağlayabilir. Diyet protein kaynaklarının tüketimi, mikrobiyal metabolit üretimine neden olabilir. Protein fermentasyonu sonucunda kısa zincirli yağ asitleri, fenol, p-kresol, indol türevleri, kynürenin, kynürenik asit, ksantürenik asit, serotonin açığa çıkar. Bu çalışmanın amacı sağlık üzerine birtakım etkilere sahip olan bu maddelerin hayvansal et ve bitki bazlı et ürünleri arasındaki farklılığı ortaya koymaktır. Bu amaçla piyasada satılan sekiz bitki bazlı et ürünü ve sekiz hayvansal et ürünü alınmıştır. Örnekler paket arkasındaki etiket bilgilerine göre pişirilmiştir. Pişirilmiş örnekten furozin analizi gerçekleştirilmiştir. Ardından in vitro sindirime tabi tutulmuştur. Daha sonra örneklerde amino asit, kısa zincirli yağ asitleri, fenol, p-kresol, indol asetik asit, indol propiyonik asit, kynürenin, kynürenik asit, ksantürenik asit analizleri yapılmıştır. Sonuçta bitkisel et ürünlerinin, hayvansal ürünlere göre anlamlı derecede daha fazla asetik asit, serotonin, kynürenin, daha az glisin, arjinin, histidin, treonin, lizin ve triptofan aminoasitleri içerdiği gözlemlenmiştir. Bloke lizin bitkisel et ürünlerinde daha yüksekken, protein ve elzem aminoasit miktarı hayvansal etlerde daha yüksektir. Ürün etiketlerine baktığımızda, bitkisel et ürünleri daha fazla tuz, daha az doymuş yağ içerir. Bu sonuçlar bitki bazlı et ürünlerinin serotonin, kynürenin, kısa zincirli yağ asitleri gibi sağlık açısından faydalı metabolitler kapsamında hayvansal etlere göre daha avantajlı

olduğu, ancak protein miktarı, amino asit içerikleri, protein kalitesinin ve tuz içeriğinin bu ürünlerin tüketiminde göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmada incelenen metabolitlerin kapsamı genişletilerek ve örneklem boyutu artırılarak daha fazla araştırma yapılmasını gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bitkisel etler, Kısa zincirli yağ asitleri, Mikrobiyal metabolitler, Protein kalitesi



ABSTRACT

COMPARISON OF QUANTITIES OF SOME PROTEIN FERMENTATION PRODUCTS DURING DIGESTION OF ANIMAL MEAT AND PLANT BASED MEAT ANALOGUES IN SIMULATED GASTROINTESTINAL TRACTUS

DEMİR, Kübra

Doctoral Thesis, Istanbul Health and Technology University Postgraduate Education Institute, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul

Meat and meat products are among the highly nutritious food sources. They contain high amounts of iron and zinc minerals, and vitamins such as B₆, B₁₂, and folic acid. However, they also contain substances that negatively affect health, such as saturated fat and sodium. Furthermore, they have a high carbon and water footprint and contribute to greenhouse gas production. Reducing meat consumption is necessary to ensure the reliability of the food system. Plant-based meat products, emerging as alternatives to traditional animal-based meat products, can help reduce meat consumption. Consumption of dietary protein sources can lead to the production of microbial metabolites. Protein fermentation results in the release of short-chain fatty acids, phenols, p-cresol, indole derivatives, kynurenine, kynurenic acid, xanthuronic acid, and serotonin. The aim of this study is to reveal the differences between animal meat and plant-based meat products in terms of the health effects they have. For this purpose, eight commercially available plant-based meat products and eight animal meat products were selected. The samples were cooked according to the label information on the back of the package. Furosine analysis was performed on the cooked sample. The samples were then subjected to in vitro digestion. Subsequently, analyses were performed on the samples for amino acids, short-chain fatty acids, phenol, p-cresol, indole acetic acid, indole propionic acid, kynurenine, kynurenic acid, and xanthurenic acid. The results showed that plant-based meat products contained significantly more acetic acid, serotonin, and kynurenine, and less glycine, arginine, histidine, threonine, lysine, and tryptophan amino acids compared to animal products. Blocked lysine was higher in plant-based meat products, while protein and essential amino acid content was higher in animal meats. Looking at product labels, plant-

based meat products contain more salt and less saturated fat. These results indicate that plant-based meat products are advantageous compared to animal meats in terms of health-beneficial metabolites such as serotonin, kynurenine, and short-chain fatty acids; however, protein, amino acid, protein quality, and salt content should be considered when consuming these products. However, further research is needed to expand the scope of metabolites examined in this study and increase the sample size.

Keywords: Microbial metabolites, Plant-based meats, Protein quality, Short-chain fatty acids,



1. GİRİŞ

Et ve et ürünleri insan beslenmesindeki besin değeri en yüksek olan gıda kaynakları arasındadır. Vücudumuzun gereksinimlerinin çoğunu karşılar; önemli enerji kaynakları ve yüksek kaliteli protein, biyoyararlılığı yüksek demir, çinko ve selenyum gibi çeşitli mikro besinler, B₆, B₁₂ ve folik asit gibi vitaminler ve birçok metabolik işlev için gerekli olan taurin, karnitin, karnosin, ubikinon, glutatyon ve kreatin gibi biyoaktif bileşiklerden oluşan çeşitli temel besinleri sağlar. Bununla birlikte sodyum, doymuş yağ, nitritler, heterosiklik aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkili diğer besleyici ve besleyici olmayan bileşenlere de sahiptir. Bu nedenle, kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin aşırı tüketimi kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle kolorektal kanser olmak üzere birden fazla kanser türü riskinin artması gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda, hayvansal kaynaklı gıda üretiminin çevresel ve iklimle ilgili etkileri konusunda da endişeler dile getirilmiştir (1). Hayvancılık sera gazı üretimine, yeşil alan kaybına ve biyolojik yaşam alanının kaybına neden olabilir. Tüketicilerin sağlık konusunda bilinçlenmesi, modern gıda üretiminde çoklu besin kaynaklarına sahip yeşil ve sürdürülebilir gıda tasarımına daha fazla dikkat edilmesi, özellikle veganlar ve vejetaryenler arasında popüler olan etsiz ürünlere olan talebin kademeli olarak artmasına neden olmuştur (2). Gelecekteki gıda sistemlerinin sürdürülebilirliğini ve güvenliğini sağlamak, özellikle sığır eti olmak üzere et üretiminin ve tüketiminin azaltılmasını gerektirebilir. Bitki bazlı et alternatifleri (plant-based meat alternatives: PBMA), geleneksel hayvansal et bazlı ürünlere alternatif olarak kullanıldıkları için et tüketiminin azalmasını önemli ölçüde destekleyebilir. Bitki ve mantar proteinlerinin hâkim olduğu bitki bazlı diyetler %96 daha az arazi, %99 daha az su kullanır ve %98'e kadar daha az CO₂ üretir (3). PBMA'lar, geleneksel et ürünlerine benzer organoleptik özellikler gösterir. Sağlık ve çevre bilincine sahip tüketicilere hitap eden popüler bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (4).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından endojen lümen içi ve diyet proteinlerinden türetilen amino asitlerin fermantasyonu, konakçı bağırsak fizyolojisi, karaciğer ve periferik dokular üzerinde şüpheli veya kanıtlanmış etkileri olan çok sayıda metabolit üretir (5). Protein fermantasyonu lif fermentasyonuna benzer şekilde kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretir; ancak bunlara dallı zincirli yağ asitleri (DZYA), amonyak, aminler,

hidrojen sülfür, fenoller ve indoller eşlik eder (6). Bağırsak mikrobiyotasındaki sapmalar obezite, tip 2 diyabet (T2DM), hepatik steatoz, bağırsak hastalıkları ve çeşitli kanser türleri de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (7).

Literatürdeki bilgilere bakılarak, kolon mikrobiyal topluluklarının ince bağırsakta sindirimden ve emilimden kaçan proteinlerle etkileşime girerek bağırsak homeostazını önemli ölçüde etkileyebilen metabolitler ürettiği bilgisine ulaşılabilir. Ancak literatürde bağırsak mikrobiyal metabolitleri olarak KZYA hakkında yapılan çalışmalar ağırlıktadır. Protein analizi ile birlikte tüm metabolitlerin ele alındığı çalışmalar sınırlılıktadır. Bu nedenle, kolonda protein fermentasyonları sırasında oluşan bağırsak mikrobiyal metabolitlerin profillerindeki değişiklikleri değerlendirmek için kapsamlı çalışmalar yapılması, özellikle bu çalışmaların sürdürülebilirlik açısından önem atfedilen bitki bazlı et ürünlerinde gerçekleştirilmesi ve bu ürünlerin geleneksel hayvansal ürünlerle karşılaştırılması önemlidir. Aynı zamanda bu çalışma, bitki bazlı et ürünlerinin hayvansal et ürünlerinin yerini protein ve metabolit profilleri açısından tam olarak tutup tutmadığı sorusuna da kaynak niteliği oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Et Ürünleri ve Sağlık Etkileri

Et, insan beslenmesinin önemli bir bileşenidir (2) ve vejetaryen beslenme modelinin giderek artan popüleritesine rağmen, işlenmiş et tüketimi yüksektir. Hem et hem de et ürünleri tüketimi, önemli miktarda protein ve yağın yanı sıra demir, çinko, selenyum ve A vitamini, B12 vitamini gibi birçok vitamin ve mineralin sağlanmasına katkıda bulunur; ayrıca et ürünleri, temel amino asitleri sağlayan yüksek biyolojik değere sahip proteinin önemli bir kaynağıdır (8). Bu nedenle bazı sağlık yararlarıyla ilişkilendirilmesine rağmen, güncel çalışmalar yüksek kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin tüm nedenlere bağlı ölüm, T2DM, kolorektal kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermiştir (8). Aynı zamanda, yüksek kırmızı et ve işlenmiş et tüketimini alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kısırlık, obezite veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi hastalıklarla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (8). Kırmızı et tüketimi, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarını artırarak CagA geninin ekspresyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır. Bu, mide kanserinin önde gelen nedenidir (9). Kırmızı etteki heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar ile pankreas kanseri gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır (9). Bununla birlikte, hayvansal kaynaklı gıda üretiminin çevresel ve iklimle ilgili etkileri konusunda da endişeler dile getirilmiştir (1). Hayvancılık üretimi sadece sera gazı emisyonlarını değil, aynı zamanda su ayak izini, su kirliliğini ve su kıtlığını da olumsuz etkiler (10, 11, 12). Yeşil alanların ve biyolojik yaşam alanlarının kaybına neden olabilir (2).

2.2. Bitki Bazlı Et Alternatifleri

Tüketicilerin sağlık konusunda bilinçlenmesi, modern gıda üretiminde çoklu besin kaynaklarına sahip yeşil ve sürdürülebilir gıda tasarımına daha fazla dikkat edilmesi, özellikle veganlar ve esnek vejetaryenler arasında popüler olan etsiz ürünlere olan talebin giderek artmasına neden olmuştur (2). Gelecekteki gıda sistemlerinin sürdürülebilirliğini ve güvenliğini sağlamak, özellikle sığır eti olmak üzere et üretiminin ve tüketiminin azaltılmasını gerektirebilir. PBMA'lar, geleneksel hayvansal et ürünlerine alternatif olarak kullanıldıkları için et tüketiminin önemli ölçüde azalmasını destekleyebilir. Bitki ve mantar proteinlerinin hâkim olduğu bitki bazlı diyetler %96 daha az arazi, %99 daha az su kullanır ve %98'e kadar daha az CO₂ üretir (3). Sağlık ve çevre bilincine sahip

tüketicilere hitap eden popüler bir alternatif olarak ortaya çıkan bu ürünler, geleneksel et ürünlerine benzer organoleptik özellikler gösterir. Bu ürünler, saf veya kısmen saflaştırılmış soya fasulyesi, bezelye, tahıl gibi bitki proteinlerinden, bitkisel yağlardan, bağlayıcı maddelerden ve koruyucu maddeler ile tatlandırıcılar gibi diğer bileşenlerden oluşurlar (4).

Et benzeri ürünlerin besin değerleri, et ürünlerinden farklıdır. Genel olarak, et benzeri ürünlerde doymuş yağ oranı daha düşük, kalsiyum, fosfor ve potasyum içeriği ise daha yüksektir. Ayrıca, et benzeri ürünlerde lif, polisakkarit ve nişasta gibi maddeler dokuyu ve su tutma özelliğini iyileştirmek için yaygın olarak kullanıldığından karbonhidrat da bulunur; kırmızı et ürünlerinde ise metiyonin içeriği daha yüksektir ve diyetle B12 vitamini, demir ve çinko kazandırır (13, 14, 15).

Hayvansal muadillerinin aksine, et analoglarının doymuş yağ içeriğinin daha düşük olması, kronik kalp ve diğer rahatsızlık riskini en aza indirebilir. Zengin lif ve fitokimyasal içeriği, sindirim sağlığını desteklemeye ve kronik hastalık riskini azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, birçok bitkisel yağ, demir, kalsiyum, B₁₂ vitamini ve omega-3 yağ asitleri gibi vitaminler ve mineraller açısından zenginleştirilmiştir (15). Bununla birlikte, bazı bitki bazlı bileşikler, alkaloidler, proteaz inhibitörleri, saponinler ve fitatlar dahil olmak üzere bazı anti-besin faktörleri içermektedir (16). Bu nedenle diyet lifi açısından daha zengin, doymuş yağ, tuz, katkı maddeleri ve diğer sağlıklı besinler açısından daha düşük olan et analoglarını seçmek çok önemlidir (11).

2.3. Protein Kalitesi

Bir proteinin insanlar için yüksek kaliteli veya eksiksiz olarak kabul edilmesi için büyüme ve gelişimini destekleyecek düzeyde esansiyel amino asitlere (EAA) sahip olması ve kolayca sindirilip emilmesi gerekir (17). Hayvansal kaynaklı gıdalar, bitkisel kaynaklı gıdalara kıyasla insan dokularına göre daha yüksek miktarlarda ve daha dengeli oranlarda amino asit içerir (18).

Son yıllarda, gıda bilimcilerinin alternatif protein kaynaklarına olan artan ilgisi, et ikameleri üzerine yapılan araştırmalarda da artışa neden olmuştur. Bu et alternatifleri, özellikle diyet lifi ve bazı biyoaktif bileşikler açısından etten daha sağlıklı olarak tanıtılmakta ve geleneksel hayvansal kaynaklı diyetlere göre daha sürdürülebilir ve çevre dostu seçenekler olarak önerilmektedir (11, 19). Besin değerleri, dokusu, tadı ve

görünümü bakımından eti taklit etmek üzere formüle edilmiş gıda ürünleri olarak tanımlanabilen et analogları, insan gıda tercihlerine alternatif proteinler eklemek için daha iyi bir çözüm gibi görünmektedir (13, 15). Ancak bazı araştırmalar, PBMA'nın bazı amino asitleri ve türevlerini içermediğini öne sürmektedir (11, 20). Hayvansal gıdalara kıyasla, bitkisel gıdalar genellikle daha düşük miktarda protein içerir. Ek olarak, daha az optimal bir EAA örüntüsüne, daha düşük protein sindirilebilirliğine ve dolayısıyla daha düşük protein kalitesine sahiptirler (21). Bitki bazlı ve hayvansal bazlı protein açısından zengin gıdalar arasındaki çeşitli farklılıklar nedeniyle, daha fazla bitki bazlı tüketim modeline geçiş, diyetlerin protein yeterliliğini düşürebilir. Et, dokuz temel amino asidin tamamını içerirken, bitkisel içerikler arasında sadece soya ve kinoa bunların tamamını daha düşük miktarlarda içermektedir (14). Hayvansal gıdalar, hassas nüfus gruplarında amino asit eksikliklerini önlemede önemli rol oynayabilecek yüksek kaliteli protein kaynakları olduğundan, et analoglarının protein kalitesini değerlendirmek önemlidir (22). Bu nedenle, tariflerin amino asit içeriğini optimize etmek, örneğin farklı bitkisel proteinleri doğru oranlarda karıştırmak gereklidir (14). Et analoglarında EAA açısından benzer bir besin profili sağlamak için genellikle tahıllar ve baklagillere dayalı bitkisel gıdaların bir kombinasyonu kullanılır (15).

Et analogları için en yaygın kullanılan yapı proteinleri arasında soya fasulyesi, bezelye ve buğday proteinleri bulunur (14). Ancak soya ve bezelye proteinleri, genel protein kalitelerini düşüren metiyonin ve sistein gibi bazı temel amino asitlerle sınırlıdır. Bitkisel bazlı analogların hayvansal bazlı alternatiflere kıyasla besin kalitesinin düşük olması, sürdürülebilir diyetler elde etmek için ele alınması gereken bir sınırlamadır. Bu nedenle, bitkisel proteinlerin kalitesinin iyileştirilmesi, tüketicilere hayvansal bazlı ürünlere besleyici alternatifler sunmak için önemlidir (23).

2.3.1. Furozin ve Bloke Lizin

Etin yeterli şekilde pişirilmesi, korunmasını sağlamak, patojenik mikroorganizmaları ortadan kaldırmak ve duyu özelliklerini iyileştirmek için önemlidir. Bununla birlikte, ısıtma işlemi, amino asit kaybı ve toksik bileşiklerin (heterosiklik aminler, akrrolein, furan ve akrilamid) sentezi ve lezzet, doku ve/veya renk üzerinde olumsuz etkiler gösteren bileşikler gibi bazı istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Gıdaların ısıtılması, Maillard reaksiyonunun gelişmesine neden olur (24). Maillard reaksiyonu, serbest amino asitlerin, peptitlerin veya proteinlerin amino grupları ile indirgeyici şekerlerin karbonil grupları

arasında gerçekleşen bir reaksiyondur. Maillard reaksiyonu sonucunda, antioksidatif ve antimikrobiyal maddelerin yanı sıra mutajenik veya kanserojen bileşikler de oluşabilir (25). Bu reaksiyon, etin pişirilmesi sırasında oluşan karakteristik kahverengi ve kavrulmuş lezzetten sorumludur (26).

Kürlenmiş et hazırlama işleminde genellikle ısıtma işlemi kullanılır ve şeker, tuz ve emülsiyonlaştırıcı madde gibi bazı bileşenler yaygın olarak eklenir. Bu faktörler, et ürünlerinde ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation End Products: AGE) oluşumuna yol açar (27). Karboksimetilizin (CML), pentosidin ve furosine, ısıtılmış süt ve kurabiyeler gibi birçok gıdada bulunan yaygın AGE'lerdir. Furosine, erken Maillard reaksiyonu için bir belirteç olarak kullanılırken, karboksimetilizin (CML) daha ileri Maillard reaksiyonu için bir belirteçtir. Bu ürünler, lizin veya arjininin şekerler veya dikarbonil bileşikleriyle reaksiyonu sonucu oluşabilir. Bu nedenle, gıdalarda AGE'nin varlığı, lizin ve arginin gibi biyoyararlanılabilir amino asitlerin azaldığını göstermektedir. Aynı zamanda diyet AGE'lerinin dolaşımdaki AGE seviyesini artırdığı ve diyabet (DM) ve Alzheimer hastalığı gibi glikasyonla ilişkili hastalıkların gelişimini desteklediği bilinmektedir (27, 28). AGE'ler, özellikle DM komplikasyonları, böbrek hasarı ve kardiyovasküler hastalıklar, oksidatif stres ve inflamasyon gibi patolojik etkilerle ilişkilidir (24).

Maillard reaksiyonu ilerledikçe oluşan bileşikler, reaksiyon kademesinin gelişimini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Bu bağlamda, furosine, lizinden Amadori ürünlerinin oluşumunun dolaylı bir göstergesidir ve reaksiyonun erken aşamasının bir belirteci olarak kabul edilir. Furosine, lizinin e-amino gruplarının glikoz, laktoz ve maltoz ile reaksiyonu sonucu Amadori ürünlerinin (fruktozil-lizin, laktulosil-lizin ve maltulosil-lizin) asit hidrolizi sırasında üretilir (24, 25). Protein kaybıyla ilişkilendirilen furozin gıdadaki lizin miktarının dolaylı bir ölçüsüdür (29). Vitaminlerin yıkımına, EAA'ların kaybına ve protein sindirilebilirliğinin azalmasına neden olduğu için gıda ürünlerinin besin değerinin kaybının da bir göstergesidir. Furozin içeriği, bir ürünlerdeki protein kalitesinin bir ölçüsü olarak serbest ve bloke edilmiş lizin miktarını hesaplamak için kullanılabilir (25, 28, 30).

Furozin ve lizin analizlerinden bloke edilmiş lizin kalıntılarının yüzdesi aşağıdaki gibi hesaplanabilir (31).

$$\text{Bloke Lizin} = \frac{3.1 \text{ furozin}}{\text{Total lizin} + 1,87 \text{ furozin}} \times 100$$

2.4. Proteinin Mikrobiyal Fermentasyonu Sonucu Oluşan Metabolitler

Hayvansal ve bitkisel proteinler gastrointestinal sistemde sindirime uğrar ve bağırsaktaki mikroorganizmalar ile etkileşime girer. Bakteriyel proteazlar, proteinleri ve büyük peptitleri küçük peptitlere ve amino asitlere hidrolize eder (4). Amino asitler mikrobiyal proteinin yapı taşlarıdır ve bu da onları mikrobiyal büyüme için önemli kılar. Bununla birlikte, bir enerji kaynağı olarak da fermente edilebilirler. Sindirilmemiş peptitler proteolitik bakteriler tarafından parçalanır ve daha sonra proteolitik fermentasyonda veya mikrobiyal hücre bileşenlerinin oluşturulmasında kullanılır (6). Fermentasyon sonucu KZYA, DZYA, amonyak, aminler, hidrojen sülfür, fenoller, indoller ve diğer protein kaynaklı bağırsak mikrobiyal metabolitleri üretilir (4).

Sindirilmemiş protein fermentasyonundan elde edilen son ürünlerin veya mikrobiyal metabolitlerin en kapsamlı çeşitliliği aromatik amino asitlerden üretilir. Diyetteki aromatik amino asitler ince bağırsakta alınır, ancak bazıları bağırsak bakterileri tarafından metabolize edildikleri distal bağırsağa ulaşabilir. Tirozin, triptofan ve fenilalanin gibi aromatik amino asitlerin fermentasyonu, bazı önemli biyoaktif moleküllerin sentezi için öncül olmaları bakımından önemlidir (32). Triptofan, konak ve bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilen temel bir amino asittir (33). Yalnızca gıda alımıyla elde edilebilir. Kinürenin yolu, serotonin yolu ve indol yolu olmak üzere üç farklı yolla metabolize edilir (34). Endojen bakteriler (*Clostridium*, *Bacteroides* ve *Bifidobacterium*) tarafından triptofanın metabolize edilmesi sonucu indol ve indol-asetik asit (IAA), indol-3-asetaldehit, indol-3-aldehit ve indol-akrilik asit gibi indol türevleri oluşur (32). Mikrobiyal protein fermentasyonundan elde edilen ürünler çoğunlukla sağlık açısından zararlı kabul edilmiş ve kanser, obezite veya DM gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (32). Triptofan kataboliti indol-3-aldehit, aril hidrokarbon reseptörü (AHR) yoluyla daha yüksek interlökin-22 (IL-22) üretimine neden olur ve doğuştan ve adaptif bağışıklık tepkilerini değiştirir. p-kresol kolorektal kanser hücreleri olan HT29 ve Caco-2 hücrelerine karşı doz bağımlı bir şekilde DNA hasarına neden olur (32, 35). Bununla birlikte, mikrobiyal protein metabolitlerinin sağlık etkileri hakkındaki bulgular arasındaki tutarsızlık mevcuttur. Örneğin, mikrobiyal triptofan metabolitlerinin

immünolojik homeostazda ve konak metabolizmasında faydalı rolleri olduğu gösterilmiştir (34). Aynı zamanda indol türevi bileşiklerin karaciğer fonksiyonuna, bağırsak bütünlüğüne ve glikoz homeostazına katkıda bulunduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle indol, indol propiyonik asit (IPA) ve indol-akrilik asidin mukozal homeostazı etkileyen pregnan X reseptörü (PXR) aracılığıyla bağırsak geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (32). IPA, kan glikozunu iyileştirebilir ve insülin duyarlılığını artırabilir, karaciğer lipid sentezini ve inflamatuvar faktörleri inhibe edebilir, bağırsak mikrobiyal bozukluklarını düzeltebilir, bağırsak bariyerini koruyabilir ve bağırsak bağışıklık tepkisini baskılayabilir (36). İndol, fizyolojik işlevi insülin üretimini artırmak ve glukagon sentezini azaltmak olan GLP1 reseptör salınımını uyarır İndol metabolitleri, T hücre bağışıklığı üzerinde çok sayıda etkiden sorumlu önemli bir transkripsiyon faktörü olan AHR için ligand görevi görür ve bağırsakta esas olarak koruyucu ve anti-inflamatuvar etkiler uygular (32). Ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü olan AHR, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtları düzenler ve nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere sağlık ve hastalıklarda önemli roller oynar. Son araştırmalar, AHR'nin bağırsak-beyin eksenindeki katılımını, özellikle astrositler ve mikroglia gibi merkezi sinir sistemi glial hücreleri üzerindeki düzenleyici etkisini vurgulamıştır (37). Aynı zamanda triptofanla ilişkili mikrobiyal metabolitlerin çoğu tümör kontrolü üzerinde de yararlı etkiler gösterir (34).

2.4.1. Tirozin Metabolitleri: Fenol ve p kresol

Fenoller (fenol ve p-kresol), tirozinden üretilen mikrobiyal metabolitlerdir (38). İlk olarak, fenol bağırsakta sentezlenir ve daha sonra karaciğer tarafından fenil sülfata metabolize edilir. Fenol üreten bağırsak bakterileri esas olarak *Clostridiaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae* ve *Enterobacteriaceae* ailelerine aittir. Fenil sülfat daha sonra proksimal tübül hücreleri tarafından, insan böbreğindeki tek organik asit taşıyıcı polipeptidi olan SLCO4C1'in etkisiyle salgılanır (39). Yapılan çalışmalar, fenolün insan kolon epitel hücrelerinde hücre canlılığını azalttığı, trans-epitel direncini düşürdüğü ve bozulmuş bir bariyer fonksiyonuna neden olduğunu göstermiştir (40-42). McCall ve ark., dönüştürülmüş insan bağırsak epitel hücrelerinde fenolün hücre geçirgenliği üzerindeki etkisini doğrulamıştır. Doza bağımlı olan bu etki, maruz kalma süresiyle artmıştır (43). Fenol, in vitro olarak sitotoksiste gösterir ve paraselüler geçirgenliği artırır. Ayrıca, fenol ve p-kresol

insanlarda keratinositlerin farklılaşmasını baskılar ve farelerde deri bozukluklarına neden olur (38, 44, 45).

p-Kresol, öncelikle bağırsak bakterileri, özellikle Clostridium türleri tarafından tirozin ve fenilalaninin fermentasyonu yoluyla üretilen mikrobiyal kaynaklı bir fenolik bileşiktir. p-kresol, in vitro olarak sitotoksikite ve genotoksikite gösterir ve endotel bariyer fonksiyonunu azaltır. Bağırsak bakterilerinin çeşitli tiplerinin tirozin ve p-kresolü fermente ederek üremik bir toksin ürettiği düşünülmektedir. Karaciğer daha sonra bu toksini p-kresol sülfata (PCS) dönüştürür (38, 46, 47). p-kresolün sülfat konjugatı olan PCS, farelerde Th1 tipi hücrel immün yanıtları baskılar (38, 48). Otistik spektrum bozukluğu (OSB) tanılı çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, OSB'li çocukların idrarında yüksek düzeyde p-Kresol ve PCS tespit edilmiş olup, bu durum OSB ile ilişkili disbiyoz için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. p-Kresol'ün nörotoksik etkilerinin altında yatan mekanizmalar hâlâ araştırılmaktadır, ancak çalışmalar dopaminerjik sinyalleşmeyi bozabileceğini, nöronal farklılaşmayı bozabileceğini ve merkezi sinir sisteminde oksidatif strese katkıda bulunabileceğini göstermektedir (47, 49).

P-Kresol sülfat, kronik sistemik inflamasyon, serbest radikal üretimi yoluyla artan oksidatif stres ve immün disfonksiyon gibi protümörjenik süreçleri aktive ederek kronik böbrek hastalığı ile ilgili patofizyolojide önemli bir rol oynar (50, 51) Normal böbrek fonksiyonunda, mikrobiyotaya kaynaklı metabolitler böbrekler tarafından verimli bir şekilde temizlenir ve dolaşımda birikmeleri önlenir. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığında, bu temizleme belirgin şekilde bozulur ve indoksil sülfat (IS), PCS ve trimetilamin-N-oksit (TMAO) gibi üremik toksinlerin birikmesine yol açar. Bu toksinler böbrek fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirir ve sistemik inflamasyonu teşvik eder; bu da kalp yetmezliği de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık ilerlemesini hızlandırır (52).

P-Kresol sülfat, NADPH oksidaz aktivitesini ve reaktif oksijen türlerinin üretimini indükler; bu durum kardiyomiyositlere doğrudan sitotoksikiteye katkıda bulunur, kardiyak apoptozu kolaylaştırır ve diyastolik disfonksiyona neden olur (51, 53, 54).

2.4.2. Triptofan Metabolitleri

Triptofan, organizma tarafından direkt olarak sentezlenemeyen, bu nedenle dışarıdan alınması gereken elzem bir aminoasittir (34). Tavuk, süt, ton balığı, somon, peynir, ekmek, yulaf, kuru erik, çikolata ve yer fıstığı gibi gıdalardaki proteinler, çeşitli metabolitler için öncü olan çok önemli bir amino asit olan triptofanın (Trp) iyi kaynaklarıdır (55). Gastrointestinal sisteme girdikten sonra üç yolla metabolize edilir:

- İndol-2,3-dioksigenaz (IDO) yoluyla konak kynurenin yolu
- İki aşamalı enzimatik reaksiyon yoluyla konak serotonin yolu ve
- Trp'yi doğrudan indol ve türevlerine dönüştüren bağırsak mikrobiyal yolu (56).

Triptofandan türetilen metabolitler, öncelikle AhR ve PXR olmak üzere, ksenobiyotik ve çevre algılayan reseptörlerin ligand aracılı aktivasyonu yoluyla bağışıklığı geniş ölçüde düzenler ve bağışıklık ve epitel hücrelerinde transkripsiyonel, epigenetik ve metabolik yolları yeniden programlar. Hem triptofan mevcudiyeti hem de mikrobiyota diyetle bağlı olduğundan, beslenme alışkanlıkları indol metabolitleri yoluyla bağışıklık tepkilerini büyük ölçüde şekillendirir (57).

2.4.2.1.İndol ve Türevleri

Tüketilen proteinlerden elde edilen Trp'nin büyük çoğunluğu ince bağırsak tarafından emilebilse de Trp'nin %4-6'sı kalın bağırsağa ulaşır ve bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir. Bu mikrobiyal işlem, indol-3-propiyonik asit (IPA), indol-3-aldehit (IAld), indol-3-asetik asit (IAA), indol-3-piruvat (IPyA), indol-3-asetamid (IAM), indol-3-asetaldehit (IAAld), indol-3-laktik asit (ILA) ve indol-3-akrilik asit (IA) dahil olmak üzere bir dizi indol ve indol türevi bileşik üretir. Bu metabolitler intestinal mukozadan emilerek kan dolaşımına taşınır. Özellikle, Trp-indol metabolizması mikroorganizmalara özgü bir yoldur, yani ürünleri konakçı tarafından üretilemez (34, 58).

Mikrobiyal indol metabolitleri, doğrudan veya bağışıklık mikroortamına müdahale yoluyla dolaylı olarak tümör gelişimini etkileyebilir. ILA, kanser karşıtı aktiviteye sahip en yaygın olarak bildirilen indol metabolitidir. ILA, tümör oluşumunu ve ilerlemesini doğrudan veya dolaylı olarak engelleyebilir. Mevcut bulgular kolorektal kanserle sınırlı olsa da, ILA'nın bağışıklık mikroortamı üzerindeki geniş etkisi diğer katı tümörlerde de denenebilir. Konakta ILA seviyesinin artması bu noktada önem taşır. Wang L ve arkadaşları, diyet lifi ve antosiyaninler açısından zengin siyah pirinç diyetinin

probiyotiklerin bolluğunu artırdığını ve kolorektal kanser ilerlemesini engellemek için ILA seviyelerini yükselttiğini bulmuşlardır. β -glukan gibi diyet lifi takviyesinin ILA seviyelerini önemli ölçüde artırdığı da bulunmuştur (59, 60). Diyetle alınan indol türevi indol-3-karboksinolün (I3C) kanser oluşumunu engelleme etkisi, HCT-116 (kolon karsinomu), HT-29 (iyi diferansiye olmuş kolorektal adenokarsinom) ve DLD1 (kolon adenokarsinomu) hücre hatlarında raporlanmıştır. I3C, bir AHR agonisti olarak hücre canlılığını azaltır ve apoptozu hızlandırır (56, 61).

Birçok mikrobiyal triptofan metaboliti serbest radikal temizleyici olarak sınıflandırılabilir. ILA, hücreleri oksidasyona karşı dirençle donatmak için NRF2 yolunu uyarabilir. Bağırsak mikrobiyotasının ve indol türevlerinin çoğunun iltihaplanmayla ilgili immünolojik faktörleri etkileyebileceği ve DNA ve organlara oksidatif hasarı önleyerek zayıflamış bağırsak bariyerinden ve ektopik mikrofloradan kaynaklanan iltihabı inhibe edebileceği düşünülmektedir (34, 62).

İndol asetik asidin hem anti-enflamatuar hem de pro-enflamatuar özelliklere sahip olduğu bulunmuştur ve bu özellikler, konsantrasyonu, kaynağı ve AhR'yi aktive etme yeteneğiyle yakından ilişkilidir. IAA, sitokin üretimini düzenleyerek güçlü anti-enflamatuar özellikler sergiler. IAA, tümör nekroz faktörü alfa ($\text{TNF}\alpha$), IL-6, IL-17A ve IL-23 gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederken, anti-enflamatuar sitokin IL-10'un üretimini teşvik eder. Aynı zamanda pro-enflamatuar belirteçleri düşürerek ve serbest radikalleri nötralize ederek makrofajlardaki enflamasyonu ve oksidatif stresi hafifletir. Hem oksijenaz-1 (HO-1) aktivitesini indükleyerek ve radikalleri doğrudan temizleyerek çalışır. Bununla birlikte, IAA belirli koşullar altında, büyük ölçüde AhR ile etkileşimi yoluyla, pro-enflamatuar bir rol de oynamaktadır (58). AhR sadece AhR metabolitlerinin bir sensörü değil, aynı zamanda güçlü bir immünomodülatördür (55). AhR, ligandına, konsantrasyonuna ve kanser türüne bağlı olarak hem tümör promotörü hem de tümör baskılayıcı olarak işlev görebilir. Örneğin, dendritik hücrelerdeki AhR'ye IAA bağlanması, epitel yenilenmesini destekleyen ve iltihabı azaltan, bağırsak homeostazına ve bağışıklık gözetimine katkıda bulunan IL-22 üretimini uyarır. Tersine, bazı kanserlerde AhR aktivasyonu bağışıklık baskılanmasını tetikler, tümörle ilişkili makrofaj polarizasyonunu destekler ve tümör büyümesini artırır. ILA ve IPA gibi diğer indol metabolitleri ağırlıklı olarak antitümör veya immünomodülatör roller oynarken, IAA'nın

kendine özgü patofizyolojik ve terapötik özellikleri onu kanser araştırmaları için önemli bir hedef haline getirmektedir (58).

Ortaya çıkan kanıtlar, çeşitli besin maddelerinin bakteriyel parçalanmasından türetilen küçük moleküllü metabolitlerin, inflamatuvar bağırsak hastalığında (IBH) inflamasyonun iyileştirilmesi de dahil olmak üzere çok çeşitli konakçı faydaları sağladığını göstermektedir. Scott ve ark., triptofanın bağırsak bakteriyel metabolizmasından türetilen üç metabolitin (indol-3-etanol, indol-3-piruvat ve indol-3-aldehit) kolit fare modelinde artan bağırsak geçirgenliğine karşı koruma sağladığını ve bu etkilerin AHR'ye bağlı olduğunu göstermiştir. Bu metabolitler, bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirir ve IBH'lerin neden olduğu inflamasyona karşı koruma sağlar (63).

Triptofan metabolitlerinin T2DM patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir. İndol, bağırsak L hücrelerinden GLP-1 salgılanmasını uyarak insülin salınımına ve kan şekeri seviyelerinin düşmesine neden olur (64). Daha yüksek serum IPA konsantrasyonları ayrıca T2DM'nin azalmış prevalansı ile de ilişkilidir (65, 66).

Birçok çalışma, indol ve diğer Trp türevi indol bileşiklerinin, hipertansiyon gibi durumlar da dahil olmak üzere, gastrointestinal ve dolaşım sistemi fonksiyonu üzerinde bir etkisi olduğunu göstermektedir (67). Dolaşımdaki IPA seviyeleri, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık prevalansının riski ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ve IPA takviyesi, ABCA1 (ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1) aracılı makrofaj kolesterol ters taşınmasını kolaylaştırarak ateroskleroz plak oluşumunu azaltır (68, 69). Ancak, indoksil sülfatın vasküler inflamasyonu teşvik ettiği bildirilmiştir (67). İndoksil sülfat, kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde birikir ve pro-inflamatuvar yanıtları ve proaterosklerotik etkileri ve arteriyel yeniden şekillenme dahil olmak üzere diğer kardiyovasküler hasarı tetikler (69, 70).

Azalmış mikrobiyal çeşitlilik ve toksin üreten bakterilerin artan yaygınlığı ile karakterize edilen KBH ile ilişkili disbiyoz, indoksil sülfat (IS), PCS ve TMAO dahil olmak üzere bağırsaktan kaynaklanan üremik toksinlerin üretimini artırır. Bu metabolitler sistemik inflamasyonu, endotel disfonksiyonunu ve böbrek fibrozisini şiddetlendirir. Bağırsak mikrobiyotasından türetilen toksinler, özellikle IS, PCS ve TMAO, KBH'de kardiyovasküler komplikasyonlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (71). Ancak IS, vasküler inflamasyonu teşvik edebilirken, IPA ve IALd koruyucu rollere sahiptir (65, 67). IPA,

bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi ve sistemik inflamasyonun azaltılmasıyla ilişkilendirilmiştir, IALd ise AhR'yi aktive ederek mukozal bağışıklığı artırır ve potansiyel olarak vasküler inflamasyona karşı koruma sağlar (72).

2.4.2.2.Kynürenin

Kynürenin (Kyn), ana Trp metabolizma yoludur (serbest Trp'nin yaklaşık %95'i bu yol için bir substrattır). Bu yol, hücre enerjisi üretimi, inflamasyon, bağışıklık tepkisi ve nörotransmisyon dahil olmak üzere fizyolojik süreçler için önemlidir. Karaciğer, beyin ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücrelerde/dokularda bulunan bu metabolik yol, fiziksel egzersiz tepkilerini ve ruh sağlığını etkiler ve depresyon, şizofreni, kanser ve DM gibi hastalıklarla bağlantılıdır. Biyokimyasal Kyn yolunda, triptofan yıkımı iki hız sınırlayıcı enzimden biri tarafından düzenlenir: indolamin-2,3-dioksigenaz (IDO ve IDO2) veya triptofan-2,3-dioksigenaz (TDO). Oluşturulan ilk kararlı ara ürün Kyn'dir. Daha sonra, Kyn esas olarak 3-hidroksikin'e (3-HK) dönüştürülür (73, 74). Kyn'ler, immünosupresif ve tümör teşvik edici özellikler gösterir (75). Trp-kynurenin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) yolunun, özellikle kynurenin yolunun, dünya çapında en yaygın üçüncü malignite ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olan kolorektal kanserde (CRC) rol oynadığı bilinmektedir (34).

Kynurenin üretildikten sonra, iki farklı yolak üzerinden daha fazla metabolize edilmesi sonucu nöroaktif KYNA ve kinolinik asit (QUIN). Kyn, kynürenin aminotransferaz (KAT) katalizörlüğünde kynürenik aside (KYNA) dönüştürülür (76, 77). Fizyolojik konsantrasyonlarda KYNA'nın nöroprotektif olduğu düşünülse de yüksek konsantrasyonlarda toksik özelliklere de sahip olabileceği tahmin edilmektedir (78). KYNA, QUIN kaynaklı eksitotoksisiteye karşı nöroprotektif olabilirken, aşırı derecede yükseldiğinde bilişsel bozukluklara da neden olabilir. Bu nedenle, kynurenin yolunun aktivasyonu, merkezi serotonin sentezi için triptofan kullanılabilirliğini sınırlamanın yanı sıra, aşağı akış nörotoksik/nöroprotektif metabolitlerin üretimi yoluyla beyin fonksiyonlarının modülasyonunda da önemli bir rol oynar. Ayrıca Kyn bir AhR-ligandıdır: bu reseptör, nöroinflamatuvar süreçlerde ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynar. Kyn yolunun aşırı aktivasyonu depresyonla ilişkili mekanizmaların gelişimini destekler. Nörotoksik ve nöroprotektif olmak üzere iki ana dala ayrılan kyn yolunun nörotoksik dalının aktivasyonu depresyonda artar. Bu bağlamda, depresyon hastalarından bağırsak mikrobiyotası alan farelerin daha yüksek kynurenin seviyeleri ve

kan dolaşımında artan kynurenin/triptofan oranıyla uyumlu olarak artmış anksiyete benzeri davranışlar sergilediği Kelly vd.'nin çalışmasında gösterilmiştir (73, 74, 76, 77).

2.4.2.3.Serotonin

Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT), bağırsak hareketliliğini, trombosit fonksiyonunu ve ruh hali düzenlemesini kontrol ettiği bilinen temel bir nörotransmitterdir. Triptofan tarafından triptofan-hidroksilaz 2 enzimi aracılığıyla üretilir. Vücuttaki 5-hidroksitriptaminin (5-HT) yaklaşık %95'i esas olarak endokromaffin (EC) hücrelerinde olmak üzere bağırsakta bulunduğu, yaklaşık %5'inin ise beyinde bulunduğu tahmin edilmektedir (79, 80, 81). 5-HT yolu insan fizyolojisi için son derece önemlidir. Serotonerjik ağlar, davranışsal yönlerde (ruh hali, cinsellik, hafıza, iştah, stres tepkisi ve öfke gibi) ve diğer merkezi sinir sistemi etkilerinde (motor kontrol, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi ve vücut sıcaklığı gibi) ve merkezi sinir sistemi dışındaki etkilerde (gastrointestinal düzenleme, nosiseptif algılama, meme bezi gelişimi, vazokonstriksiyon/dilatasyon, kalp atış hızının düzenlenmesi ve trombosit agregasyonu gibi) çok önemlidir (73). Son çalışmalar, 5-HT'nin bağışıklık hücresi aktivasyonunda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. 5-HT reseptörleri, insan ve kemirgenlerin neredeyse tüm bağışıklık hücrelerinde ifade edilir (80). 5-HT, farklı reseptörlere bağlanarak proinflamatuvar veya antiinflamatuvar süreçte önemli bir rol oynar. Dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve B lenfositleri de dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri, 5-HT aracılı proinflamatuvar yanıtta çoğalır, bu da 5-HT'nin bağışıklık tepkisinde önemli olduğunu düşündürmektedir (79).

5-HT, bağırsak fizyolojisinde ve bağırsak homeostazının korunmasında kritik bir molekül gibi görünmektedir. 5-HT, önemli bir bağırsak sinyal molekülüdür ve bağırsaktaki duysal-motor ve salgı fonksiyonlarında kilit rol oynar. Bağırsakta, salgı ve motor fonksiyonlarının düzenlenmesi yoluyla bağırsakların düzgün işlevini sürdürmek için uygun bir 5-HT sinyalleme seviyesi gereklidir (80). Bağırsakta üretilen önemli bir molekül olan 5-HT, bağırsaktan dış veya iç nöronlara sinyaller iletebilir ve bağırsak peristalsisini, salgılamayı, vazodilasyonu ve besin emilimini etkileyebilir (74). 5-HT üretimindeki değişiklik ve bunun sonucunda 5-HT sinyallemesinin düzensizliği, IBH, irritable bağırsak sendromu, çölyak hastalığı ve nöroendokrin bozukluklar gibi çeşitli rahatsızlıklarla ilişkilidir (80, 81). Bağırsakta salınan aşırı 5-HT, kan damarlarının dallanmasını artırır ve bağışıklık hücrelerini iltihap bölgesine çeker. Bağırsaktaki çeşitli

rollerine ek olarak, bağırsaktan kaynaklanan 5-HT'nin kemik yeniden yapılanması ve metabolik homeostaz gibi bağırsak dışındaki diğer biyolojik süreçlerde de görev alır (80). Periferik 5-HT'nin bağışıklık hücresi aktivasyonu, bağırsak iltihabı, metabolik bozukluklar ve kemik fonksiyonundaki rolü dışında, trombositlerde depolanan 5-HT'nin pıhtı oluşumunu kolaylaştırması, meme bezleri, akciğerler, pankreas, karaciğer ve prostat gibi çeşitli organların epitel homeostazını sağlaması gibi farklı fizyolojik işlevlerde yer aldığı görülmektedir (80).

5-HT, kendi başına kullanılmak üzere kan-beyin bariyerini geçemese de öncüsü 5-hidroksitriptofan herhangi bir taşıyıcıya ihtiyaç duymadan bariyeri kolayca geçebilir. Bu nedenle, 5-HT'nin nöronal farklılaşmayı, gastrointestinal hareketliliği ve ağrı algısını düzenlemek için bağırsak-beyin ekseninde bir bağlantı noktası görevi gördüğü öne sürülmektedir (34, 74, 79).

Konakçı triptofan hidroksilaz 2 yoluyla sentezlenen serotonin ve türevleri, nörobiliş ve depresyonu etkilemenin yanı sıra immünosupresyon, kanser ilerlemesi ve anti-tümör bağışıklığı üzerinde de etkilidir (75). 5-HT, özellikle gastrointestinal sistemde olmak üzere, periferde önemli bir sinyal molekülüdür. 5-HT, otokrin veya parakrin bir şekilde sinir sistemini, gastrointestinal fonksiyonu ve bağışıklık sistemini etkiler ve çeşitli hücrelerin farklılaşmasını ve morfojenezini yönetir. Son yıllarda, birçok tümörün 5-HT metabolizma bozukluklarına sahip olduğuna ve dolayısıyla 5-HT yolunun tümör oluşumunu ve tümör gelişimini destekleyebileceğine dair artan kanıtlar ortaya çıkmıştır. Çok sayıda çalışma, 5-HT ve metabolitlerinin hücre proliferasyonu, invazyon, metastaz, tümör anjiyogenezi ve immünomodülasyon gibi tümör biyolojik süreçlerinin düzenlenmesinde çok adımlı karmaşık mekanizmalar yoluyla rol oynadığını göstermiştir. 5-HT, endotel hücrelerinde bulunan 5-HT reseptörünü aktive eder ve PI3K/AKT/mTOR yolunu aktive ederek matriks metalloproteinazları ve vasküler endotelial büyüme faktörünü indükleyerek anjiyogenez sürecini kolaylaştırır ve iltihap sürecini artırabilir. Trombosit agregasyonu nedeniyle trombotik tümör ortamında, trombositlerde depolanan 5-HT önemli ölçüde salınır ve bunun önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşumunu artırdığı öne sürülmüştür (74, 79-82). Literatür ayrıca, 5-HT reseptörlerinin CRC, pankreas kanseri, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, akciğer adenokarsinomu ve prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünde ifade edildiğini ve tümör hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını desteklediğini belgelemektedir (82).

2.4.3. Dalı Zincirli Amino Asit (DZAA) Metabolitleri: Dalı Zincirli Yağ Asitleri

Dalı zincirli yağ asitleri (DZYA), bazıları kolonda yüksek sayılarda bulunan birçok bağırsak türü tarafından üretilir. DZYA, esas olarak *Clostridium* cinsi mikroorganizmalar tarafından üretilen mikrobiyal metabolizmada DZAA'lerden oluşur. Valin, izolöysin ve löysin, sırasıyla izobütirat, 2-metilbütirat ve izovaleratın öncülleridir. Benzer şekilde, alanin ve glisin gibi alifatik amino asitler de bu yağ asitlerini üretebilir. Bu metabolitler genellikle amino asit öncüllerinden bir karbon daha kısadır. DZYA'lar, yalnızca DZAA'ların fermentasyonu yoluyla üretildikleri için proteolitik fermentasyonun güvenilir belirteçleridir (6, 32, 83, 84).

Aguirre vd. (2016) tarafından insan kolon mikrobiyotasının in vitro modelinde tespit edildiği gibi, DZYA'ların üretimi, daha yüksek diyet protein seviyesi ile hızla artırılabilir. Protein fermentasyonunun sonucu olarak, yüksek karbonhidratlı bir diyetle kıyasla DZYA artar ve KZYA azalır. Bu durum, fermentasyonun 72. saatinde lümen pH'sının 5,8'den 6,3'e yükselmesiyle ilişkilidir (32, 85).

Dalı zincirli yağ asitlerine ve amonyak, fenol, p-kresol, biyojenik aminler ve hidrojen sülfür gibi proteinlerin fermentasyonundan elde edilen diğer ürünlere uzun süreli maruz kalmanın, esas olarak kolon epitel hücrelerinin canlılığını etkileyebileceği, genomik DNA hasarını teşvik edebileceği ve kolon adenokarsinomlarını artırabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, sistemik olarak bu metabolitlerin zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (85). Le Roy vd.'nin çalışmasında, kontrol fareleriyle karşılaştırıldığında, makrovesiküler steatozlu farelerde, DZAA'nın mikrobiyal fermentasyonundan türetilen DZYA'lar olan izovalerat ve izobütiratın çekum konsantrasyonları belirgin şekilde artmıştır. Ek olarak, bu farelerde insülin direnci ve leptinemi gelişmiştir (86).

2.4.4. Kükürtlü Aminoasit Metabolitleri: Hidrojen Sülfür

Hidrojen sülfür (H_2S), spesifik bağırsak bakterileri tarafından sistein katabolizması ve sülfatın indirgenmesi yoluyla ve ayrıca endojen üretim yoluyla üretilir, ancak bu son üretimin bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilenden çok daha düşük olduğu varsayılmaktadır (87, 88). Sülfat indirgeyici bakteriler tarafından kükürt içeren amino asitlerin metabolizması, H_2S ve metanetiyoil üretimiyle sonuçlanır. Bu bakterilerin H_2S üretmesi için iki substrat gereklidir: sülfat ve sülfat indirgenmesi için bir elektron verici. *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Clostridia* ve *Enterobacter aerogenes* gibi birçok anaerobik

bakteri türü, sistein desülfürase enzimi ile sistein'i H₂S, pirüvat ve amonyağa dönüştürür. Ayrıca, bağırsak bakterileri sülfid indirgemesi yoluyla H₂S üretebilir; sülfid redüktaz, *E. coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Rhodococcus* gibi birçok türde bulunur. H₂S, hem proinflatuar hem de antiinflatuar yanıtlar üzerinde etkiye sahiptir, gastrointestinal sistemde kas gevşemesini ve pro- ve antinositif etkiyi düzenler (32). Özellikle H₂S, amonyak ve fenolik bileşiklerin, yüksek proteinli diyetlerle beslenen kemirgen modellerinde gösterildiği gibi, bağırsak epitel sağlığı ve bağırsak geçirgenliği üzerinde zararlı etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu proteolitik metabolitler, toksik bileşiklerin karaciğere artan translokasyonu yoluyla nanalkolik yağlı karaciğer hastalığı ilerlemesine dolaylı olarak katkıda bulunabilir (89).

Sülfat indirgeyici bakterilerin metabolik son ürünü olan H₂S, kolon epitelinde genotoksik bir etkiye sahiptir ve ülseratif kolit ve CRC gibi kronik rahatsızlıklarla da bağlantılı olabilir. Kolon kanseri hücre hatlarının düşük dozlarda sülfür ile inkübasyonunun genomik DNA hasarına yol açtığı, Attene-Ramos vd'nin çalışmasında gözlenmiştir. Bu etkiler, artmış CRC riskinin göstergesidir (90, 91). Uzun zamandır H₂S toksik bir bileşik olarak kabul edilmiştir, ancak son çalışmalar H₂S'nin fizyolojik ve patolojik koşullarda hayati bir rol oynayan üçüncü gaz halindeki sinyal molekülü olduğunu ortaya koymuştur. Çok sayıda çalışma, H₂S'nin kanser oluşumu ve gelişiminde rol oynayan PI3K/Akt/mTOR ve MAPK gibi çoklu sinyal yolları aracılığıyla apoptozu düzenlediğini göstermiştir. Bu nedenle, kanser hücrelerinin apoptoz sürecini düzenlemek için H₂S üretiminin ve metabolizmasının düzenlenmesi, kanser tedavisinin etkinliğini artırabilir (92). Özellikle, endojen H₂S veya nispeten düşük seviyedeki eksojen H₂S kanser gelişimini destekleyici etki gösterebilirken, uzun süreli veya yüksek miktarda H₂S maruziyeti kanser hücresi ölümüne yol açabilir (87).

2.4.5. Amonyak ve Poliaminler

Amonyak, asidik amino asit fermentasyonunun bir diğer metabolitidir. İnsan kolon lümeninde milimolar konsantrasyonlarda bulunur. Bağırsaktaki amonyak konsantrasyonları, enterosit metabolizmasının, mikrobiyal deaminasyonun ve mikrobiyal protein sentezinin kümülatif etkilerinden kaynaklanır. Alınan protein miktarındaki artış, dışkıdaki amonyak konsantrasyonunda artışa yol açar. Yüksek amonyak konsantrasyonunun kolon epitelyumunda zararlı etkileri olduğu ve inflammatuar sinyalleri

teşvik ettiği bulunmuştur. Çalışmalarda yüksek amonyak seviyelerinin kolonositlerin emilim kapasitesinde önemli bir düşüşe yol açtığı gözlenmiştir (6, 32, 93). Fizyolojik konsantrasyonlarda amonyak ile inkübasyonların ardından Caco-2 hücre monokatmanlarının epitel geçirgenliğinde doza bağımlı artışlar görülmüştür, bu da kolondaki epitel bariyeri üzerindeki zararlı etkilerine dair verileri desteklemektedir (41, 90).

Fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi bazı aromatik amino asitler, dekarboksilazlar yoluyla sırasıyla feniletilamin, tiramin ve triptamin gibi poliaminlere metabolize edilebilir. Feniletilamin, tiramin ve triptamin üretiminden sorumlu bakteri türleri sırasıyla *Morganella morganii*, *Ruminococcus gnavus* ve *Staphylococcus pseudintermedius*'tur. Poliaminlerin konakçı fizyolojisi üzerindeki etki mekanizmaları, EC hücreleri aracılığıyla; burada triptamin, 5-HT salınımını indükler ve enterik sinir sistemi nöronları üzerinde etki ederek gastrointestinal hareketliliği uyarır (32).

2.4.6. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Kısa zincirli yağ asitleri, mikrobiyota-bağıışıklık ekseninde en yoğun şekilde incelenen mikrobiyal metabolitler arasındadır. Bağırsakta dirençli nişasta, pektin, inülin ve diğer kompleks karbonhidratlar gibi sindirilmeyen diyet lifinin mikrobiyal fermantasyonu yoluyla üretilir. Sindirilmemiş protein fermantasyonu da KZYA üretir. Bununla birlikte, distal kolonda üretilen KZYA'nın miktarına protein fermantasyonunun katkısını belirlemek için dozla ilgili çalışmaların yetersiz olduğunu ve kararlı izotop etiketli proteinler kullanılarak deneyler yapılması gerektiğini belirtmek önemlidir (89). Asetat, propiyonat ve bütirat, esas olarak karbonhidrat fermantasyonuyla üretilen tipik kısa zincirli yağ asitleridir. Bununla birlikte, bu metabolitler, nispeten daha düşük bir oranda da olsa, farklı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri tarafından amino asit fermantasyonunun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Bütirat, bağırsak mikrobiyotası tarafından glutamat ve lizinden üretilebilir; asetat esas olarak alanin, aspartat ve glutamatın fermantasyonundan kaynaklanırken, serin ve propiyonat aspartat, alanin ve metiyoninin fermantasyonundan kaynaklanır (32).

Kolon enterositleri için ana enerji kaynağı olarak önemli rollerinin yanı sıra, KZYA, T hücreleri, düzenleyici B hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar dahil olmak üzere farklı bağıışıklık hücresi türlerini düzenleyen bir immünomodülatör molekül sınıfıdır. Ayrıca,

KZYA'nin anti-enflamatuar yanıtları teşvik etme yeteneğinin, romatoid artrit ve tip 1 DM fare modellerinde otoimmüniteyi hafiflettiği gösterilmiştir (55, 57, 94, 95).

Bütirat, propiyonat ve asetattan oluşan KZYA'lar, sentezlendikleri yerde lokal etkiye ve dolaşım yoluyla sistemik etkiye sahiptir (55, 57, 95). KZYA'ların sistemik dolaşımının kardiyovasküler fonksiyonu modüle edebileceği gösterilmiştir (95). Propiyonat, vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürebilir, düzenleyici T hücreleri (regulatory T cells; Treg) aracılığıyla inflamasyonu azaltır, histon deasetilaz aktivitesini inhibe ederek kardiyak hipertrofiyi baskılar, süksinatın fumarata dönüşümünü hızlandırarak NF- κ B ve HIF-1 α sinyal yollarının ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu azaltır. Bu etkiler, süksinat birikiminin neden olduğu vasküler düz kas hücresi farklılaşmasını, proliferasyonunu, göçünü ve ardından vasküler fibrozisi önler. Bütirat kan basıncını düşürebilir, ayrıca akciğerde nötrofillerin olgunlaşmasını ve efektör fonksiyonunu düzenleyerek etki gösterir, akciğer dokularında alveoler ve interstisyel boşluklarda makrofaj birikimini azaltır. Sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırarak, sıçan akciğer mikrovasküler endotel hücrelerinde TNF α ve LPS'nin neden olduğu bariyer bozulmasını etkili bir şekilde önler (96, 97, 98).

Özellikle, asetik asit (asetat), propiyonik asit (propiyonat) ve bütirik asit (bütirat) gibi KZYA'lar, mukozal ve sistemik bağışıklık tepkileri üzerinde belirgin etkilere sahiptir. İltihabı ve bağışıklık sistemini ve bunlarla ilişkili G proteinine bağlı reseptörleri modüle ederek hastalık ilerlemesinde koruyucu bir rol oynar. Epitel bariyer fonksiyonunu ve mukozal ve sistemik bağışıklığı düzenler. Mukozal yüzeylerde epitel bariyer fonksiyonunun korunmasına yardımcı olurlar, monositlerin ve makrofajların antimikrobiyal ve inflammatuar fonksiyonlarını etkilerler ve lenfositler üzerinde anti-inflammatuar ve tolerojenik etkilere sahiptirler. Bağırsaktaki düşük KZYA seviyeleri, inflammatuar ve alerjik hastalıklara yakınlıkla doğrudan ilişkilendirilmiştir (96, 99, 100).

KZYA, tümör büyümesinin düzenlenmesinde doğrudan rol oynar (37). KZYA'ların antitümörjenik özellikleri öncelikle, kemo-, radyo- ve immünoterapi dahil olmak üzere çeşitli kanser tedavilerinin etkinliğiyle ilişkili olan bütirata atfedilir (99, 101). Bütiratın hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak IL-12 sinyalleme yoluyla sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin antitümör immün yanıtını artırdığı gösterilmiştir (99, 102).

2.4.7. Safra Asit Metabolitleri

Safra asitleri (Bile Acids: BA), hem konakçı hem de bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bir metabolit sınıfıdır (103). Safra asitleri, lipid sindirimi, glikoz metabolizması ve patojen direnci de dahil olmak üzere temel fizyolojik süreçlerde yer alan kolesterol türevleridir. Sindirim sırasında safra kesesi duodenuma boşalır ve burada BA'lar diyet yağlarının emülsifikasyonunu destekler. Birincil BA'lar karaciğerde sentezlenir ve taurin veya glisin ile konjuge edilir. İnce bağırsakta, mikrobiyal safra tuzu hidrolazları tarafından dekonjugasyona uğrarlar. Bağırsak mikrobiyomu, ince bağırsakta BA'ları parçalayarak, hidroksil grupları ekleyerek ve suyu uzaklaştırarak litokolik asit ve deoksikolik asit gibi ikincil BA'ları oluşturmak için BA'ların işlenmesinde önemlidir (75, 95).

Artan kanıtlar, safra asitlerinin lipid çözücü olmanın ötesinde, sistemik homeostazı ve bağışıklık sistemini korumada sinyal molekülleri olarak işlev gördüğünü desteklemektedir. Safra asitleri, çeşitli mekanizmalar yoluyla hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemini düzenleyebilir (103).

BA'lar dışkı yoluyla kolesterol atılımında, dolaşımdaki kolesterol seviyelerini düşürmede ve plak oluşumu riskini azaltmada hayati bir rol oynar. Ayrıca, BA'lar, düz kas hücrelerinde, kardiyomiyositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde ifade edilen farnesoid-X reseptörü (FXR) ve diğer reseptörler aracılığıyla kardiyovasküler sağlığı etkiler. FXR'nin belirli safra asitleri tarafından aktivasyonu iltihabı azaltabilir ve endotel fonksiyonunu iyileştirir. Ek olarak, BA'nın damar gevşemesi üzerinde doza bağımlı bir etkisi de vardır. BA'nın vazodilatör etkisinde nitrik oksit sinyallemede artış, Ca^{2+} bağımlı K^+ kanallarının aktivasyonu ve muskarinik reseptörlerin aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar rol oynar (95).

BA, aynı zamanda metabolizmayı düzenleyen sinyal molekülleri olarak da işlev görür. Safra asidi metabolizmasındaki değişiklikler, belirli mikrobiyal popülasyonların büyümesini ve işlevini etkileyerek disbiyozu yol açabilir. Değişen mikrobiyal denge, BA homeostazını ve bağırsak bariyer fonksiyonunu etkileyerek, BA metabolizmasının homeostatik bozulmasını şiddetlendiren ve metabolik hastalıklara, obeziteye ve T2DM'ye katkıda bulunan bir geri bildirim döngüsü oluşturabilir (104).

BA'lar, metabolik homeostazı korumaya yardımcı olan FXR ve G-protein-bağılı safra asidi reseptörü 1 (TGR5) gibi reseptörlerin aktivasyonu yoluyla lipid ve glukoz metabolizmasında da rol oynar. Bununla birlikte, düzensiz BA sinyalleme, lipid metabolizmasını bozarak trigliserit ve kolesterol seviyelerinde artışa ve kardiyak stres gibi çeşitli fizyolojik yollar üzerinde derin etkilere neden olabilir. Aynı zamanda, BA'lar mitokondriyal fonksiyonu modüle edebilir; aşırı veya değişmiş ikincil BA'lar potansiyel olarak mitokondriyal strese ve işlev bozukluğuna yol açabilir. Bu durum, enerji azalmasına ve oksidatif stresin artmasına neden olabilir ve bu da kalp fonksiyonunu bozabilir. Ayrıca, BA'ların pro- ve anti-enflamatuar özellikleri vardır; örneğin, bazı ikincil BA'lar, yüksek seviyelerde olduklarında, sistemik enflamasyon ve kalp hasarı üzerinde potansiyel etkiye sahip pro-enflamatuar yolları aktive edebilir (103, 105).

2.4.8. Trimetilamin Oksit

Trimetilamin oksit (TMAO), bağırsak mikrobiyotası tarafından kolin ve fosfatidilkolin dahil olmak üzere kuaterner aminlerin trimetilamin üretmek üzere metabolize edilmesi yoluyla üretilir; bu da daha sonra TMAO'ya oksitlenir (106). Bağırsak kaynaklı TMA, *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Proteus*, *Providencia* ve *Edwardsiella* cinslerine ait bakteriler tarafından üretilir. İnsan beyinde TMAO'nun bulunması, kan-beyin bariyerini geçebilme yeteneğini gösterir. TMA'lar hem yararlı hem de zararlı sağlık etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Yüksek plazma TMAO seviyelerinin, kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri yoluyla CRC riskinin artmasıyla ve ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, KVH ve değişmiş kolesterol metabolizmasının Alzheimer hastalığı ve vasküler demans dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar açısından güçlü bir şekilde ilişkili olduğu için ilgi çekicidir (107). TMAO, lipit profilini kötüleştirir. Aynı zamanda Ca^{2+} salınımını artırarak trombosit agregasyonunu artırır, inflamasyonu, oksidatif stres, endotel hasarını ve trombozu teşvik ederek miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetmezliği, inme ve kardiyovasküler ölüm dahil olmak üzere KVH'lere neden olur (95, 106). Ayrıca DM gibi metabolik bozukluklarla da bağlantılıdır (95, 106, 108). Yüksek TMAO seviyeleri sıklıkla DM'li bireylerde kardiyovasküler ve renal komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte TMAO, adipositlerde endoplazmik retikulum stresini ve lipogenezi azaltmak, pankreas adacıklarında insülin

salgısını artırmak ve diyet kaynaklı bozulmuş glukoz toleransını hafifletmek gibi faydalı etkilere de sahiptir (107, 108).

2.5. Metabolitler ve Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın mitoz veya mayoz sırasında gen fonksiyonunda meydana gelen kalıtsal değişikliklerdir; bunlar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin yeniden şekillendirme ve kodlayıcı olmayan RNA'lar (ncRNA) tarafından düzenleme yer almaktadır (109). Son kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının diyet ile konak epigenomunun oluşumu arasında önemli bir aracı olduğunu ve salgılanan metabolitlerin bazılarının çeşitli hastalıklar için konakta DNA metilasyonunu ve histon modifikasyonlarını nasıl etkileyebileceğini açıklamıştır (110). Mikrobiyota derive metabolitler, histon deasetilazlar (HDAC), p300, DNA metiltransferaz (DNMT) ve on-on bir translokasyon (Ten-eleven translocation; TET) gibi epigenetikle ilgili enzimlerin aktivitelerini, kromatin erişilebilirliğini, ncRNA'ları, epigenetik substratları veya kofaktörleri ve metabolik yolu etkilemek gibi belirli mekanizmalar aracılığıyla epigenetiği yeniden şekillendirebilir (111). Özellikle safra asitleri, KZYA ve triptofan metabolitleri gibi belirli metabolit sınıfları, epigenetik substratlar, kofaktörler veya epigenetik enzim aktivitesinin değiştiricileri olarak işlev görebilir (112).

2.5.1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri ve Epigenetik Mekanizmalar

Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsaktaki kompleks karbonhidrat fermantasyonunun önemli mikrobiyal yan ürünleridir. Bu metabolitler, insan bağırsak epitel hücreleriyle etkileşime girerek, epigenetik modifikasyonlar yoluyla gen ekspresyonunu potansiyel olarak modüle edebilir. KZYA, birden fazla yol aracılığıyla epigenetik modifikasyonları düzenler: (1) Metiyonin döngüsüyle ilgili amino asitleri (örneğin, serin, glisin) etkileyerek metil vericilerini etkiler ve böylece DNA metilasyonunu düzenler. (2) HDAC2 enzim aktivitesini inhibe ederek bütiril-CoA ve krotonil-CoA üretimini artırır, kolonositlerde histon krotonilasyonunu teşvik eder ve bağırsak homeostazını düzenler. (3) HDAC1 enzim aktivitesini baskılayarak pro-enflamatuar IL-6-STAT3-IL-17 sinyal yolunu aşağı düzenler ve Treg hücrelerini düzenler. (4) HDAC3 ve HDAC6'yı inhibe ederek p65 asetilasyonunu artırır, bu da *in vitro* ve *in vivo* olarak pro-enflamatuar gen promotörlerine NF-κB'nin farklı şekilde bağlanmasına yol açar, monositleri makrofaj farklılaşma

programına yönlendirir ve böylece bağırsak makrofajlarında, epitel hücrelerinde, dendritik hücrelerde ve lenfositlerde, özellikle Treg hücrelerinde gen ekspresyonunu etkiler. (5) Genellikle kromatin açık durumlarıyla ilişkilendirilen ve gen transkripsiyonunu destekleyen histon asetilasyonunu etkiler (112).

Çalışmalar, mikrobiyal kaynaklı KZYA'ların birçok histon modifikasyonuna aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Histon modifikasyonları tipik olarak doğrudan DNA'yı hedef almaz, ancak histon kuyruklarına kovalent olarak lizin kalıntıları ekler. Başlıca modifikasyonlar arasında histon asetilasyonu ve deasetilasyonu bulunur. Bu modifikasyonda, histon asetiltransferazlar (HAT'ler) hem histon hem de histon olmayan proteinlerdeki lizin kalıntılarına asetil grupları eklerken, HDAC'ler asetil gruplarının uzaklaştırılmasını katalize eder. Asetilasyon, yoğunlaşmış kromatini daha gevşek bir yapıya dönüştürerek daha erişilebilir hale getirir ve böylece gen ekspresyonunu kolaylaştırır, deasetilasyon ise kromatinin sıkışmasına yol açarak genlerin transkripsiyon için daha az erişilebilir olmasını sağlar. HDAC'lar, lipid ve diğer metabolik yollarda yer alan kritik düzenleyici faktörler olarak işlev görür. Bütirat, HDAC'lerin bilinen bir inhibitörüdür (109, 113-116).

Histon modifikasyonlarına ek olarak, KZYA'lar DNA metilasyon modellerini de etkiler. DNA metilasyonu, önemli bir epigenetik mekanizma olup, DNA moleküllerine metil grupları ekleyerek gen ekspresyonunu düzenler. Bütirat, DNA metilasyonunu histon deasetilazları ve metil CpG bağlayıcı proteinleri üzerinden etkiler (109, 114, 116).

Ortaya çıkan kanıtlar, KZYA'ların mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve uzun kodlayıcı olmayan RNA'lar (lncRNA'lar) dahil olmak üzere ncRNA'ların ekspresyonunu düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu lncRNA'lar, gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesi için kritiktir. KZYA'lar ayrıca mikroglia'dan miRNA'ların salınımını kolaylaştırır, bu da transkripsiyon sonrası gen düzenlemesindeki çok yönlü rollerini vurgular. Araştırmalar, mikrobiyotadan üretilen bütiratın, mikroRNA miR-22 ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla hepatik hücrelerde apoptozu ve proliferasyonu modüle ettiğini göstermiştir (106, 111, 117, 118).

Giderek artan kanıtlar, KZYA de dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotasından türetilen metabolitlerin, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerinde gen ekspresyonunu modüle ettiğini ve bu etkilerin bazılarının epigenetik mekanizmaları

içerdiğini göstermektedir (119). KZYA, kimyasal olarak indüklenen kolit ve patojenik enfeksiyon sırasında genel bir anti-inflamatuar fenotipi desteklemek için bağışıklık hücrelerindeki epigenetik mekanizmaları ve transkripsiyonel yanıtları kontrol eder (120). KZYA, doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemi hücrelerinde, yağ hücrelerinde ve iskelet, kalp ve damar düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu düzenler ve beyin, akciğer ve böbrekler de dahil olmak üzere organların işlevini şekillendirir. Bu etkilerde yer alan mekanizmalar arasında epigenetik değişiklikler ve KZYA'ların histon asetilasyonunu artırma ve histon deasetilaz inhibitörü olarak hareket etme yeteneği yer almaktadır (119). KZYA; HDAC inhibisyonu yoluyla, fırça hücre hiperplazisini, Th17 hücre üretimini ve mast hücre aktivasyonunu kısıtlayarak bağırsak tip 2 bağışıklığını, inflamasyonu ve otoimmün ve alerjik yanıtları modüle eder (111). HDAC inhibitörleri olarak KZYA'lar, bağışıklık hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonunu epigenetik olarak düzenleyerek bağışıklık tepkilerini modüle etmede çok önemli bir rol oynar. Örneğin, KZYA'lar, serbest yağ asidi reseptörü ve HDAC ekspresyonunu değiştirerek obez bireylerin monositlerinde ve yağ dokusu makrofajlarında TNF- α ve IL-6'yı azaltır ve böylece obezite ile ilişkili sistemik inflamasyonu hafifletir (118). Tüm KZYA'lar arasında bütiratın en güçlü ve ana HDAC inhibitörü olduğu, asetatin ise en az güçlü HDAC inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bütirat, güçlü bir HDAC inhibitörü olarak hareket ederek histon asetilasyonunun artmasına ve ardından anti-enflamatuar ve bariyer koruyucu kapasitelerde ve anti-karsinojenik yollarda yer alan genlerin transkripsiyonel aktivitesinin artmasına yol açar. Bütirat, histon asetilasyonu yoluyla IL-10 ve TGF- β gibi anti-enflamatuar genlerin ekspresyonunu artırarak anti-enflamatuar bir ortamı teşvik eder ve enflamatuar hastalık riskini azaltır (106). Bütirat, aynı zamanda promotör hipermetilasyonu yoluyla NF- κ B ve IL-6 gibi pro-enflamatuar genlerin ekspresyonunu azaltarak transkripsiyonel aktivitenin azalmasını ve enflamasyonun hafiflemesini sağlar (106, 121).

KZYA, konak yağ dokusunda yüksek oranda ifade edilen serbest yağ asidi reseptörlerini aktive ederek adipositlerde leptin salgılanmasını teşvik edebilir, böylece iştahı düzenleyip obeziteyi iyileştirebilir. Araştırmacılar, KZYA'ların leptinin epigenetik modifikasyonlarını modüle etmesinin altında yatan potansiyel mekanizmanın, KZYA'ların HDAC'lar üzerindeki inhibitör etkisini içerebileceğini ve bunun da HDAC'ların ve metil CpG bağlayıcı proteinlerin aktivitelerini etkileyebileceğini varsaymışlardır (109). KZYA, epigenetik düzenleme yoluyla obezitede adiponektin ve

resistinin anormal ifadelerini düzeltebilir. Lu vd tarafından yapılan çalışmada KZYA takviyesi, farelerde azalan adiponektin ve resistin ekspresyonlarını normal aralıklara geri döndürmüştür. Bu durum promotörlerindeki DNA metilasyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (106, 121). Asetat ise esas olarak H3K9, H3K27 ve H3K56 asetilasyon seviyelerini promotör bölgelerinde artırarak asetil-CoA karboksilaz alfa ve yağ asidi sentaz gibi lipojenik genlerin ekspresyonunu aktive eder ve böylece de novo lipid sentezini artırır (109, 122).

Kanser hücrelerinde, bütiratın ve daha az ölçüde propiyonatın, genellikle HDAC inhibisyonuna atfedilen antiproliferatif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. KZYA'nın kanser hücrelerindeki antiproliferatif ve apoptotik özellikleri, HDAC inhibisyonu sonucu oluşan histon hiperasetilasyonundan kaynaklanmaktadır (111, 123). Bütiratın kolon karsinogenezini önleme potansiyeli, anti-enflamatuar ve antioksidatif etkiler, hücre farklılaşmasının indüksiyonu, hücre döngüsünün durdurulması ve apoptoz ile ilişkilidir. Bütiratın gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin ve anti-proliferatif aktivitesinin çoğu, kromatin yapısındaki değişikliklerle ilgilidir. Ek hücrel hedefler arasında histon olmayan proteinlerin asetilasyonu, DNA metilasyonunun değişimi, histon fosforilasyonunun inhibisyonu ve hücre içi kinaz sinyalleşmesinin modülasyonu yer alır. Bütiratın, kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkilerinin aksine, normal kolonositlerde proliferasyonu artırdığı bildirilmiştir. Bu 'bütirat paradoksu', kolondaki bütirat konsantrasyonuna bağlı etkilerle açıklanmıştır (124). Aynı zamanda bütiratın inflamasyon ve kanser ilerlemesinde rol oynayan genleri hedefleyen miR-92a'yı yukarı düzenlediği gösterilmiştir (106, 125).

HDAC'ler çeşitli metabolik yolları etkiler ve HDAC'lerin düzensizliği, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (113, 115). HDAC3'ün kilo alımını ve insülin direncini desteklediği, HDAC3 geninin yok edilmesinin ise enerji harcamasında artışa ve serum trigliseritlerinde, vücut yağında ve kilo alımında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bütirat, propiyonat ve asetat gibi KZYA'lar iyi bilinen HDAC inhibitörleridir (126). Kardiyovasküler sistemde, KZYA eksikliği yüksek tansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların yaygınlığı ile ilişkilidir, KZYA takviyesi, özellikle asetat, hipotansif bir etkiye sahiptir. Bu etki kısmen T hücrelerinde DNA metilasyonunu içerir ve iltihabı ve yüksek tansiyonu önlemek için immün toleransı artırır (111, 127).

Bütirat ve propiyonat, histon asetilasyonu ve DNA metilasyonunu modüle ederek bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında rol oynayan genlerin (klaudin ve okludin gibi) ekspresyonunu da artırır, böylece bağırsak sağlığını iyileştirir ve geçirgenliği azaltır (106, 119). KZYA'nın koruyucu etkiler gösterdiği mekanizmalardan biri, HDAC'leri inhibe ederek histon asetilasyonunu artırmaları ve metil ve asetil donörlerinin seviyelerini düzenleyerek IBH'nin ilerlemesini etkilemeleridir (112). GPR41 (G-protein-bağılantılı reseptör) aktivasyonu ve HDAC inhibisyonunun bir kombinasyonu yoluyla doğuştan gelen lenfoid hücreler ve CD4⁺ T hücreleri tarafından IL-22 histon asetilasyonunu ve üretimini teşvik ederek, bakteriyel enfeksiyon sırasında bağırsak iltihabına karşı korumayı artırır (128).

HDAC inhibisyonu, insülin gen regülasyonu, β -hücre proliferasyonu ve farklılaşması ile birlikte beta hücrelerinin apoptozdan korunmasıyla ilişkilendirilerek DM'nin etkilerine karşı rol oynadığı saptanmıştır (110). Bütirat ve asetat, adaptif bağışıklığın inflamatuvar yanıtını azaltırken anti-inflamatuvar yanıtını artırır. Aynı zamanda bütirat, promotör bölgelerini metilleyerek enterositlerde, makrofajlarda ve bağışıklık hücrelerinde gen ekspresyonunu etkiler. KZYA eksikliği, bu süreçlerin bozulmasına yol açabilir; bu da beta hücrelerinin yabancı olmayan hücreler olarak tanınmamasına ve dolayısıyla pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarına neden olabilir (110). Bütirat kaynaklı histon asetilasyon modifikasyonları bağışıklık hücrelerinin yağ dokusuna sızmasını sağlayabilir, glikoz homeostazını iyileştirebilir ve adacık disfonksiyonunu hafifletebilir. Benzer şekilde, asetat iştah düzenlemesi ve lipid metabolizmasında rol oynayan histon asetilasyonu için asetil grupları bağışlayarak metabolik sağlığa katkıda bulunur. Propiyonat, glikoz üretimi ve insülin duyarlılığında rol oynayan genlerdeki DNA metilasyon modellerini düzenler (111). Kanonik histon ve DNA modifikasyonlarının ötesinde, mikrobiyal metabolitler mikroRNA yolları aracılığıyla da düzenleyici işlevler gösterebilir. Mikrobiyota kaynaklı KZYA'ların ve polifenollerin miRNA'ları düzenlediği, obeziteyi önlemeye katkıda bulunduğu ve glukoz toleransını artırdığı bildirilmiştir (111, 129).

KZYA'ların ayrıca non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminin epigenetik düzenlenmesinde de rolü vardır. HDAC inhibitörleri olarak propiyonat, asetat ve bütirat non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında anahtar rol oynar ve histona bağlı asetil gruplarını azaltarak gen transkripsiyonunu önler (130, 131). Ayrıca, bütirat, HDAC2'nin

inhibisyonu ve hepatik GLP-1 reseptörünün ekspresyonunun teşvik edilmesi yoluyla hepatik steatozun metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatite ilerlemesini engeller (126, 132). Karaciğer patolojisinde, bütiratın miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerdeki asetilasyonu yeniden şekillendirdiği ve primer biliyer kolanjiti iyileştirdiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, asetik asit, yağ asidi sentezinde kilit bir enzim olan ACC1'in promotör bölgesinde histon asetilasyonunu artırarak M1 makrofaj polarizasyonunu teşvik ederken, aynı zamanda hepatoselüler karsinomda sitotoksik CD8+ T hücrelerinin genişlemesini baskılar (111, 133).

Hayvan ve insan çalışmaları, bağırsak disbiyozunun nöropsikiyatrik durumların gelişiminde rol oynadığını ve bağırsak mikrobiyotasının modüle edilmesinin nöroinflamasyonu azalttığını ve/veya bazı bilişsel veya patolojik özellikleri iyileştirdiğini ortaya koyarak, bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Bu bağlantının bir parçası olarak, KZYA'lar gibi mikrobiyal metabolitler giderek daha fazla ilgi görmektedir (119). KZYA'lar, histon asetilasyonu yoluyla beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu modüle ederek nöroplastisiteyi ve bilişsel işlevi etkiler, nöronal büyümeyi ve sinaptik plastisiteyi destekler. Bu, KZYA'ların nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisindeki potansiyelini vurgulamaktadır (106). Özellikle, bütirat, beyin kaynaklı nörotrofik faktör genindeki H3K18ac seviyelerini artırarak nörolojik ve bilişsel fonksiyonları iyileştirir (134). Parkinson hastalarında, risk genlerinde ve lökosit ve nöronla ilgili genlerde değişmiş DNA metilasyon profilleri görülmektedir ve bu profiller dışkıdaki bütirat seviyeleriyle ilişkilidir (135), bu da bağırsak mikrobiyotası ile nörodejeneratif süreçler arasında epigenetik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (111). Bağırsak kaynaklı KZYA olan valerik asit, özellikle HDAC3 olmak üzere, Sınıf I HDAC'lerin seçici bir inhibitörü olarak işlev görür, hem epigenetik hem de GABAerjik mekanizmalar yoluyla nöroinflamasyonu düzenler ve nöroproteksiyonu destekler (136). Aynı zamanda bütirat, HPA ekseninde histon asetilasyonunu düzenleyerek otizm spektrum bozuklukları benzeri semptomları hafifletir (111, 137).

2.5.2. Safra Asitleri ve Epigenetik Mekanizmalar

Kolonda, *Clostridium* cinsi içindeki bazı anaerobik bakteriler, birincil safra asitlerini Deoksikolik asit (DCA), litokolik asit (LCA) ve Ursodeoksikolik Asit (UDCA) gibi ikincil safra asitlerine dönüştüren 7 α -dehidroksilaz içerir (112). DCA ve LCA gibi ikincil

safrası asitleri, epigenetik modifikasyonlar yoluyla gen ekspresyonu üzerinde önemli etkiler göstererek çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçleri etkiler. Bu safrası asitleri öncelikle histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkileyerek metabolik düzenleme, inflamasyon, bağırsak homeostazı ve karsinogeneizde önemli roller oynar (106).

DCA'nın DNA hasarına neden olduğu ve bunun da kronik inflamasyona ve kanser gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Mide ve safrası reflüsünün bir bileşeni olan DCA, epitel hücrelerinde DNA hasarına ve hipometilasyon kaynaklı kromozomal instabiliteye neden olarak inflamasyonu ve özofagogastrik kavşak karsinomu gelişiminin ilerlemesini teşvik eder (111, 138). Akare ve ark., UDCA'nın histon hipoasetilasyonunu indükleyerek kromatinini düzenlediğini ve CRC hücrelerinin farklılaşmasını ve yaşlanmasını teşvik ettiğini bildirmişlerdir (112, 139, 140). Epigenetik düzeyde, DCA, m6A demetilaz FTO'ya (fat mass and obesity-associated protein; yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkili protein) bağlanarak onu inhibe edebilir ve böylece FOXP3 (forkhead box protein P3) ve CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; sitotoksik T-lenfosit antijeni 4) gibi transkriptlerin m6A modifikasyonunu artırarak Treg stabilitesini ve immünosupresif aktiviteyi güçlendirebilir. Tersine, LCA, PXR yoluyla ALKBH5'i (AlkB homolog 5) aşağı regüle ederek Wnt/ β -katenin hedef transkriptlerinde m6A birikimini artırır ve sonuç olarak kanser kök hücreliliğini ve terapötik direnci teşvik eder (141, 142).

DCA ve LCA'nın epigenetik mekanizmalar yoluyla lipid ve glikoz metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu modüle ettiği bilinmektedir. Örneğin, DCA ve LCA, FXR ve Takeda G-protein reseptörü 5'i (TGR5) aktive ederek histon asetilasyonuna ve PPAR α ve PGC-1 α gibi yağ asidi oksidasyonunu ve enerji metabolizmasını düzenleyen genlerin transkripsiyonunun artmasına yol açar. Bu değişiklikler, metabolik sağlığın iyileştirilmesine ve obezite ve T2DM gibi metabolik bozukluklara karşı korunmaya katkıda bulunur. Aynı zamanda, ikincil safrası asitleri, epigenetik mekanizmalar yoluyla inflamatuvar yanıtların modülasyonunda önemli bir rol oynar. İkincil safrası asidi olan izoallolitolik asit, mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin üretimi yoluyla Treg farklılaşmasını teşvik ederek, Foxp3 promotöründeki histon H3K27 asetilasyon seviyelerini artırarak FoxP3 ekspresyonunun artmasına ve böylece konak bağışıklık yanıtlarının kontrol edilmesine yol açar (106, 143).

2.5.3. Triptofan Metabolitleri ve Epigenetik Mekanizmalar

Moleküler ağırlık bakımından en büyük esansiyel amino asit olan triptofan, konakçı bağırsak mikrobiyotası tarafından kynurenin, serotonin ve IPA ve ILA gibi çeşitli biyoaktif bileşiklere metabolize edilir. Mevcut kanıtlar, mikrobiyal metabolitlerin HDAC'ler ve histon metiltransferazlar gibi kromatin modifiye edici enzimleri modüle ederek konak metabolizmasını düzenlediğini ortaya koymaktadır. Bu epigenetik değişiklikler metabolik gen ekspresyonunu değiştirir ve hastalık gelişimine katkıda bulunur. (111, 144). Triptofan ve metabolitleri, bağırsak homeostazının korunmasında kritik bir rol oynayan AhR aktivasyonu yoluyla da etkilerini gösterir. Çalışmalar, AhR aktivasyonunun, yağ asidi sentazının parçalanmasını artırmak için "HDAC3-asetilasyon" sinyal yolunu modüle ettiğini, böylece yağ asidi sentezini sınırladığını ve hücre dışı matris birikimini azalttığını, Crohn hastalığı ile ilişkili bir komplikasyon olan bağırsak fibrozunu hafiflettiğini göstermiştir (112).

İndol ve Trp'den türetilen türevler Treg'lerin farklılaşmasını ve işlevini düzenleyebilir. Benzer şekilde, Kyn de Treg'lerin farklılaşmasını teşvik edebilir. Mekanik olarak, Kyn metabolitleri Treg farklılaşmasını desteklemek için doğrudan transaktivasyon ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla çalışır (111, 145).

Son zamanlarda, IPA ve ILA'nın histon asetilasyonu, metilasyonu ve kromatin erişilebilirliğini düzenlemedeki rolü doğrulanmıştır (111). Mikrobiyal kaynaklı indol türevleri, aynı zamanda yerel kromatin durumlarını değiştirerek bariyer bütünlüğü ve inflamasyonda rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkileyebilir (145).

Metabolitler, epigenetik olarak nörogelişimi ve nörodejeneratif hastalık ilerlemesini şekillendirir. Örneğin, asetat ve kynürenik asit, histon asetilasyonunu ve metilasyonu aracılığıyla mikrogial fonksiyonları ve nöroinflamatuvar yanıtları yeniden şekillendirir (111, 146, 147).

Kanıtlar bağırsak mikrobiyomunun kanserin başlangıcı, ilerlemesi ve tedavi etkinliğinin önemli bir belirleyicisi olduğunu vurgulamaktadır. Bu bağlamda ILA, antikanser özellikleri nedeniyle geniş ilgi görmüştür. ILA, kromatin yeniden şekillendirmesi yoluyla DC'ler tarafından IL-12 salgılanmasını artırarak CD8⁺ T hücre bağışıklığını tümör büyümesine karşı hazırlar; ILA ayrıca tümöre sızan CD8⁺ T hücrelerinin işlevini de iyileştirir. Sistem düzeyinde, *L. gallinarum*'dan elde edilen ILA, CRC'de Treg aktivitesini

sınırlayarak anti-PD-1 etkinliğini artırmak için IDO1/kynurenin/AHR ekseni ile iş birliği yapabilir ve DC'lerin ILA merkezli epigenetik ayarlanması ile kontrol noktası yanıtları arasında mekanik bir bağlantı sağlar (148, 149). İndol-3-bütirik asit türevleri ise, timussuz farelerde tümör büyümesini ve apoptozu inhibe ettiği bulunan güçlü HDAC inhibitörleridir (106, 150). Kynureninin histon deasetilasyonunu ve kromatin yeniden şekillenmesini düzenleyen sirtuin enzimlerini etkileyerek epigenetik süreçleri etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bilgi, kynureninin kanserde hem metabolik hem de epigenetik yolları modüle eden terapötik stratejiler için umut vadeden bir hedef olabileceğini göstermektedir (151).

Bağırsak mikrobiyotasından türetilen metabolitler sadece konakçı sağlığına katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda birçok hastalığın oluşumunda ve gelişiminde de rol oynar. Son yıllarda, amino asitten kaynaklanan mikrobiyal metabolitlerin ateroskleroz ile ilişkisi dikkat çekmiştir. IPA ve indol-3-karboksaldehit gibi diğer metabolitler, kodlayıcı olmayan RNA'ları düzenleyerek ve kolesterol taşınmasını iyileştirerek aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu etkiler gösterir. ICA'nın miR-1271-5p/HDAC9 sinyal kaskadını aktive ederek makrofajlarda lipid birikimini baskılar ve inflamatuvar yanıtı hafifleterek ateroskleroz üzerinde etki gösterir (69, 111, 152).

Kyn, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerini etkileyen sitokin ve epigenetik faktörler aracılığıyla iskelet sistemini olumsuz etkileyebilir. Yakın zamanda, triptofan metaboliti olan Kyn'in yaşlı farelerin serumunda biriktiği ve kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Kyn'in bu hedefler üzerindeki etkileri, osteogenezi hedefleyen düzenleyici miRNA'ları, özellikle miR29b-1-5p'yi artırarak gerçekleşir. Kyn, kısmen CXCL12 ve diğer osteojenik genleri hedef alan miR-29b-1-5p'yi yukarı regüle ederek anti-osteojenik etkilerini sağlayabilir (153).

Toplu olarak ele alındığında, bu çalışmalar mikrobiyal metabolitlerin, histon modifikasyonları, DNA metilasyonu, kromatin yeniden şekillenmesi ve mikroRNA düzenlemesi gibi birbirine bağlı çoklu mekanizmalar aracılığıyla konakçı epigenetiğini modüle ederek hastalık seyrini ve tedavi sonuçlarını etkilediğini vurgulamaktadır. (111).

2.5.4. Trimetilamin Oksit ve Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik düzeyde, gut metabolitlerinin kolin kullanımı, yetişkin farelerde birden fazla dokuda DNA metilasyon modellerini etkileyebilir. Bu, bağırsak bakterilerinin kolin

tüketiminin beyin, kalp, karaciğer ve kolon dahil olmak üzere çeşitli organlarda DNA metilasyon profillerinde değişikliklere yol açtığı bir gnotobiyotik fare modelinde gösterilmiştir. DNA metilasyon reaksiyonları, diyet yoluyla elde edilen kolin, folat ve betain gibi metil verici öncüllerinin sürekli tedarikine büyük ölçüde bağlıdır. Bağırsak bakterileri ve konakçı hücreler arasındaki bu metil vericiler için rekabet, bu organlarda DNA metilasyon seviyelerinde küresel bir azalmaya yol açabilir ve bu da inflamasyon, lipid metabolizması ve oksidatif stresle ilgili genlerin hipermetilasyonuna veya hipometilasyonuna neden olarak ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi KVKH'lerin patogenezinin potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Son zamanlarda, TMAO'nun H3K4me3 ve diğer H3 histon metilasyonunun yukarı regülasyonu yoluyla endotel hücrelerinde kromatin yapısını kapsamlı bir şekilde yeniden şekillendirebileceği de öne sürülmüştür (105, 154).

TMAO, epigenetik modifikasyonlar yoluyla gen ekspresyonu üzerinde önemli etkiler gösterir ve bu da kardiyovasküler, metabolik sağlık ve kanser için önemlidir. TMAO, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili mikroRNA'ların ekspresyonunu düzenler ve bu düzenleme, hedef genleri etkiler. TMAO'nun miR-17/92 kümesinin ekspresyonunu modüle ettiği, potansiyel olarak IL-12A yoluyla inflamasyonu ve SERPINE1 ekspresyonu yoluyla kan pıhtılaşmasını teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu, nihayetinde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığa yol açabilir (155). Ayrıca, TMAO karaciğer ve makrofajlarda miR-21-5p ve miR-30c-5p ekspresyonunu değiştirerek inflamasyona ve sitokin salınımına yol açar ve kolesterol ve yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesini sağlar. miR-17/92 kümesinin ekspresyonunu modüle ederek kan pıhtılaşmasını teşvik eder ve sonuçta ateroskleroz ve KVKH'yi destekler (156). Aynı zamanda, kolin mevcudiyeti, doğrudan fetal büyümeyi etkileyen plasental makro besin homeostazının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Azalmış kolin seviyeleri, plasentanın fetüse yeterli besin ve oksijen sağlama yeteneğini bozabilir, olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir ve potansiyel olarak obezite gibi daha sonraki yaşam koşullarına katkıda bulunabilir. Kolin eksikliği hem yetişkin hem de fetal metilasyon süreçlerini etkiler, çünkü DNMT'ler metil vericilerinin mevcudiyetine duyarlıdır ve kendi epigenetik düzenlemelerine tabidir. Kanserle ilgili olarak, TMAO ve öncüsü betain, metil grubu vericisi olarak görev yapabilir; bu da TMAO'yu gastrointestinal kanser riskiyle ilişkilendiren bir mekanizmadır (106).

2.6. Bitki Bazlı Et Ürünleri, Hayvansal Et Ürünleri ve Sürdürülebilirlik

İklim değişikliği, günümüz dünyasının karşı karşıya olduğu halk sağlığı sorunlarından biridir (157). Springmann ve ark. tarafından yapılan ilgili bir çalışma, özellikle 2050 için yapılan tahminlerde, gıda sistemlerinin etkisinin önümüzdeki 30 yılda %50 ile %90 arasında artabileceğini belirterek, “çevresel baskının” dört unsuru olan karbon, su ve arazi ayak izi ve gübre kullanımının etkisini azaltmada beslenme değişikliğinin önemli rolünü vurgulamıştır (158, 159). Hayvansal ürünlerin benzer bitki bazlı ürünlerle kısmen veya tamamen ikame edilmesi, sera gazı emisyonlarında, arazi kullanımında ve su kullanımında bir azalmaya yol açmaktadır. Bu nedenle, bireylerin daha sürdürülebilir diyetlere geçmelerine yardımcı olmak ve net sıfır hedeflerine katkıda bulunmak için değerli bir stratejidir (160).

Et veya süt ürünleri şeklinde hayvansal proteinlerin üretimi ve kullanımının çok miktarda ekilebilir arazi, su ve hammadde gerektirmesi ve önemli miktarda sera gazı salması nedeniyle önemli bir çevresel etkiye sahiptir (161, 162). Hayvancılık, küresel sera gazı emisyonlarına önemli ölçüde katkıda bulunmanın yanı sıra, biyolojik çeşitlilik kaybına, ormansızlaşmaya ve tatlı su kaynaklarının tükenmesine de neden olmaktadır. Örneğin, bir gram sığır eti proteini için 1,02 m² arazi ve 112 L su gerekir ve 222 gram karbondioksit eşdeğeri (gCO₂e) sera gazı salımı gerçekleşirken, baklagillerden elde edilen bir gram protein için 0,01 m² arazi ve 19 L su kullanılır ve 0,58 gCO₂e sera gazı salımı gerçekleşir. Bu nedenle, PBMA üretimi, hayvan eti üretiminden daha düşük çevresel etkiye sahip olma eğilimindedir. Ayrıca, sadece bir kilogram sığır eti üretmek için 25 kg yem gerekir. Farklı türlerin farklı yem dönüşüm oranları da etin çevresel etkisini belirler; sığır eti veya genel olarak kırmızı etin yem dönüşüm oranı düşükken tavuklar sığırlara göre daha verimli bir yem dönüşüm oranına sahiptir. Bu oran, yemdeki protein girdisinin et proteinine başarılı bir şekilde dönüştürülen yüzdesidir (162-164).

Daha az et tüketimi doğal kaynaklara (su, yem vb.) olan talebi ve et üretimiyle ilişkili emisyonları azaltır (161, 162). Daha ekolojik olarak dengeli bir gıda sistemi için giderek daha yaygın olarak kabul gören PBMA'lar kullanılabilir. Bu et ikame ürünleri tamamen bitki bileşenlerinden üretilir, ancak gerçek etin lezzetine, dokusuna ve besin bileşimine sahip olmaları amaçlanır. Çevre, ekonomi ve toplum üzerindeki etkileri analiz edildiğinde, PBMA'lar sürdürülebilir olarak kabul edilebilir (165). Örneğin, soya unu bazlı ve gluten bazlı et analoglarının üretiminin, tavuk, laboratuvar ortamında yetiştirilen

ve mikoprotein bazlı et ikame ürünlerine göre daha çevre dostu olduğu bildirilmiştir. Van Mierlo vd. et ile eşit besin değerine sahip et benzeri ürünleri incelemiş ve bazı kategorilerde bitki bazlı alternatifler için çevresel etkinin azaldığını bildirmiştir (161, 166, 167).

Hayvan sindirimi ve gübre yönetimiyle ilişkili metan emisyonları, geleneksel et üretiminin çevresel etkisine önemli ölçüde katkıda bulunur (165). Hayvancılık sektörü, insan kaynaklı sera gazı emisyonlarının (GHGE) yaklaşık %14,5'inden sorumludur (164). Örneğin sığır eti üretimi, fındık, tohum veya baklagillere göre daha fazla sera gazı emisyonları yaymaktadır (168). Ancak tüm et veya hayvansal proteinler aynı çevresel etkiye sahip değildir. Örneğin, sığır eti gibi geviş getiren hayvanların etinden kümes hayvanları gibi tek mideli hayvanların etine geçmek, diyetle ilişkili sera gazı emisyonlarını azaltır (169). Tek mideli hayvanların eti, geviş getiren hayvanlarda bağırsak fermantasyonunun daha fazla metan üretimine yol açması ve böylece kırmızı etin sera gazı emisyonlarını ve küresel ısınma potansiyelini artırması nedeniyle, sığır ve kuzu gibi geviş getiren hayvanların etine göre genellikle daha düşük çevresel etkiye sahiptir (164). Gıda sistemleri hem iklim değişikliğine katkıda bulunur hem de iklim değişikliğinden ciddi şekilde olumsuz etkilenir. Hayvansal gıdalarla karşılaştırıldığında, bitki bazlı et alternatifleri çok daha düşük sera gazı emisyonlarıyla (metan ve karbondioksit) ilişkilidir. Örneğin, Poore ve Nemecek'in (2018) araştırması, sığır etine kıyasla bitki bazlı proteinlerin emisyonları %90'a kadar azaltılabileceğini göstermiştir (165, 168). Et tüketiminin azaltılması, gıda sistemlerinin iklim değişikliğine katkısını azaltmak için giderek daha fazla teşvik edilmektedir. Kanıtlar, mevcut beslenme alışkanlıklarının daha sürdürülebilir beslenme biçimlerine doğru kaydırılmasının, tüketilen et miktarının azaltılmasıyla, beslenmeyle ilişkili sera gazı emisyonlarını %55'e kadar azaltılabileceğini göstermektedir (157). Protein (özellikle hayvansal protein) dahil olmak üzere besin maddelerinin aşırı tüketiminden kaçınmak, bir diyetin çevresel etkisini azaltmanın bir yolu olarak önerilmiştir (169).

Karbon ayak izi, genellikle tüketici açısından kg CO₂ eşdeğeri olarak ifade edilen, sera gazı emisyon yoğunluğunu ölçmek için kullanılan bir göstergedir (170). Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi yaklaşımıyla hesaplanan bir gösterge olan karbon ayak izi, bir ürünün yaşam döngüsüyle ilişkili sera gazlarını değerlendirir. Çeşitli gıda gruplarından üretilen ürünün birim kütlesi başına CO₂ eşdeğeri cinsinden karbon gazı emisyonlarını temsil eder

ve küresel ve kıtasal ölçekte nicel olarak belirlenir ve karşılaştırılır. Karbon ayak izi, hammaddeler, ara ürünler, nakliye ve atık bertarafı dahil olmak üzere bir ürünün üretimindeki tüm süreçleri dikkate alır (171, 172). FAO raporu, küresel hayvancılık sektörünü iklim değişikliğine büyük katkıda bulunan ve insan kaynaklı sera gazı emisyonlarının %14,5'ini oluşturan bir sektör olarak ele almış ve bu nedenle azaltma için büyük fırsatlar sunan bir sektör olarak değerlendirmiştir (170, 173). Vitali ve ark. tarafından yapılan çalışmada pişmiş etin kilogram başına toplam 24,46 kg CO₂ eşdeğeri yükü belirlenmiştir. Üretim zincirindeki ana CO₂ kaynağı, toplam emisyonların %86'sını oluşturan yetiştirme ve besleme aşamasıdır. Doğrudan çiftçilik faaliyetlerinden kaynaklanan en büyük sera gazı kaynağı bağırsak metan emisyonudur. Evde et tüketimi, zincirdeki sera gazı üretiminde ikinci en yüksek noktadır (%9) ve bu aşamada ana kaynak pişirme işlemidir. Perakende ve kesim faaliyetleri, tüm tedarik zinciri için sera gazı emisyonlarının sırasıyla %4,1 ve %1,1'ini oluşturmaktadır (171). Asya'da Feng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, karbon ayak izi üzerine sistematik bir meta-analiz gerçekleştirilmiş ve pirinç ve sığır etinin, sırasıyla ortalama 1,31 kg CO₂ eşdeğeri kg⁻¹ ve 6,15 kg CO₂ eşdeğeri kg⁻¹ (canlı ağırlık) değerleriyle, başlıca gıda kategorileri arasında en yüksek karbon ayak izine sahip olduğu gözlemlenmiştir (172, 174). Bitki bazlı ete geçiş, gıda üretiminin karbon ayak izini önemli ölçüde azaltabilir (165). Vegan ve vejetaryen diyetler sera gazı emisyonlarını önemli ölçüde azaltırken, ortalama Amerikan diyetine kıyasla daha sağlıklı, ancak daha az hayvansal içerikli bir diyet izlemek de çevresel faydalar sağlayacaktır (169). Bitki bazlı alternatifler, gıda sisteminin karbon ayak izini azaltmaya yardımcı olurken, aynı zamanda artan küresel gıda talebini karşılamak için gereken hayvan sayısını da azaltabilir (175). Feng ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçları, bitkisel gıdaların ortalama karbon ayak izinin 0,66 kg CO₂-eşdeğeri kg⁻¹ olduğunu, bunun hayvansal gıdaların yalnızca %10,7'si olduğunu göstermektedir (174). Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi, et ve süt proteinlerinin karbon ayak izlerinin, analiz edilen tüm soya proteini türlerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuçsal modellemeye göre soya proteini konsantrelerine kıyasla 150 kat daha büyüktür (176).

Arazi dönüşümü, ormansızlaşma ve kirlilik nedeniyle, büyük ölçekli hayvancılık sıklıkla habitatların tahribatına, biyoçeşitliliğin azalmasına ve türlerin yok olmasına yol açmaktadır. Hayvansal kaynaklar yerine bitkisel kaynaklı protein tüketmek, biyoçeşitliliğin korunmasını teşvik eder ve insan sürdürülebilirliğini ve daha sağlıklı

ekosistemleri destekleyen sürdürülebilir arazi yönetimi uygulamalarını teşvik eder (165). Meta analizler ve modelleme çalışmaları, bitkisel gıdaların özellikle sera gazı emisyonları ve arazi kullanımı açısından ete kıyasla önemli ölçüde daha düşük çevresel etkiye sahip olabileceğini, ancak minimum düzeyde işlenmiş bitkisel gıdalara göre daha büyük etkiye sahip olduğunu göstermektedir (177). Bitki bazlı protein kaynakları (örneğin soya, bezelye ve buğday) genellikle hayvancılıktan daha küçük bir arazi ayak izine sahip olduğundan, PBMA'lar geleneksel et üretimine kıyasla genellikle daha az arazi gerektirir. Bitkisel bazlı et ikamelerinin kullanımıyla ormansızlaşmanın azaltılması ve doğal çevrelerin korunması sağlanabilir (165).

FAO çalışmaları, özellikle sığır eti olmak üzere et ağırlıklı diyetlerin tarım arazileri üzerinde orantısız bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sığır etinden üretilen her bir gram protein için, aynı miktarda proteini baklagillerden veya tahıllardan üretmekten çok daha fazla arazi gerekmektedir. Benzer şekilde, Lancet Komisyonu, tarımın çevre üzerindeki etkisini azaltmaya yönelik küresel bir çabanın parçası olarak daha sağlıklı, bitkisel bazlı bir diyeti benimsemenin önemini vurgulamıştır (178-180).

Arazi kullanım değişikliğinin sektörün toplam sera gazı emisyonlarına %9,2 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (173). Bitkisel bazlı diyetlerin faydalarına bakıldığında, araştırma sonuçları, kısmen veya tamamen bitkisel proteinlere dayalı bir diyetin tarım arazileri üzerindeki baskıyı azaltmaya yardımcı olabileceğini ve böylece daha verimli kaynak yönetimine olanak sağladığını doğrulamaktadır. Hayvansal proteinlerin yerine seçilen bitkisel kaynaklar olan soya fasulyesi, bezelye ve patatesin, hayvansal ürünlerle karşılaştırıldığında, arazi tasarrufunda etkili olduğu gösterilmiştir (180).

Sebze, tahıl, baklagiller, soya fasulyesi veya bezelye gibi kaynaklardan aynı miktarda bitkisel protein üretmek söz konusu olduğunda, et üretimi çok daha yüksek bir su ayak izi gerektirir. Örneğin, sığırların yetiştirilmesinden etlerinin elde edilmesine kadar bir pound sığır eti üretmek için yaklaşık 1.800 galon suya ihtiyaç duyulmaktadır. Sığırların yaşamları boyunca tükettikleri ot, yem ve diğer yemlerin sulanması için daha fazla su kullanılmaktadır. Ortalama olarak, sığır etinin su ayak izi, tahıllardan ve nişastalı köklerden 20 kat daha yüksektir. Ayrıca, protein birimi dikkate alındığında, sığır etinin su ayak izi ise baklagillerden altı kat daha yüksektir. Bu nedenle PBMA tüketimi, insanların su ayak izlerini önemli ölçüde azaltmalarına ve tatlı su kaynaklarının

korunmasına katkıda bulunmalarına olanak tanır. Bunlar, su kıtlığını önlemek ve tarımsal sürdürülebilirliği sağlamak için gereklidir (165, 172).

Bitkisel bazlı et ikameleri, geleneksel ete kıyasla genellikle daha az enerji gerektirdiğinden enerji verimlidir. Yem üretimi, nakliye ve hayvancılık da dahil olmak üzere hayvancılıkla ilişkili enerji yoğun süreçler, genel çevresel etkiye katkıda bulunur. Geleneksel sığır yetiştiriciliği, kirliliğe, aşırı otlatmaya ve habitat bozulmasına neden olarak biyoçeşitlilik üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir. İyi yönetilen bitki sistemleri bu stresleri hafifletebilir. Gıda üretiminin çevresel etkisini azaltmanın bir sonucu olarak, bitki bazlı et ikameleri biyoçeşitliliğin korunmasına katkıda bulunabilir (165).

Atık yönetimi, PBMA'ların bir diğer ayırt edici özelliğidir. PBMA ile hayvan atıklarının ve yan ürünlerinin bertarafını sıklıkla gerektiren geleneksel et üretimi karşılaştırıldığında, PBMA'lar genellikle daha az atık üretir. Kemik, deri gibi geleneksel et üretiminde oluşan atıkların bertarafı zorluklar yaratabilir ve çevre kirliliğine katkıda bulunabilir. Bitki bazlı üretim süreçlerinde yan ürünler ve kalıntılar, daha etkili bir şekilde kullanılabilir, böylece atık üretimi azaltılır ve döngüsel ekonomi kavramı desteklenir (165).

3. YÖNTEM

3.1. Örneklemin Toplanması

Çalışmada, Türkiye’de satışa sunulan çeşitli markalara ait bitki bazlı et ürünleri ile standart et ürünleri kullanılmıştır. Bitki bazlı et ürünleri satın alınırken incelenen dört çeşidi de (schnitzel, nugget, köfte, burger) mevcut olan ve marketlerde bulunabilirliği olan markalara yer verilmiştir. Ürünlerden bir grubun soya ağırlıklı olmasına, diğer grubun bezelye ağırlıklı olmasına önem verilmiştir. Çeşitli marketlerden satın alınan ürünler, analiz gerçekleşene kadar paket üzerinde yer alan saklama talimatlarına uyarak saklanmıştır. Çalışmaya dahil edilen ürünler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Ürünler

Ürün No	Ürün	İçindekiler
1	A Marka Bitki Bazlı Schnitzel	Su, bitkisel yağ (ayçiçek yağı), bezelye proteini, granül kaplama (%16) (buğday unu, tuz, maya ekstraktı, renklendiriciler (E160b, E100)), soğan, buğday proteini, kaplama sıvısı (%4) (buğday unu, buğday nişastası, tuz, kereviz aroması, sarımsak aroması), buğday proteini, bezelye lifi, bitkisel lifli karışım (hacim arttırıcı (metilselüloz), bezelye lifi), nişastalar (mısır, patates), tuz, doğal aroma vericiler, baharat karışımı, maya ekstraktı, meyve şekeri, asitlik düzenleyici (sitrik asit).
2	A Marka Bitki Bazlı Nugget	Su, bitkisel yağ (ayçiçek yağı), buğday proteini, granül kaplama (buğday unu, tuz, maya ekstraktı, renklendiriciler (E160b, E100)) (%16), soğan, bezelye proteini, kaplama sıvısı (buğday unu, buğday nişastası, tuz, kereviz aroması, sarımsak aroması (%4) bitkisel lif (bezelye), bitkisel lifli karışım (kıvam arttırıcı (metil selüloz), bezelye lifi), nişastalar (mısır, patates), doğal aroma vericiler, tuz, baharat karışımı, asitlik düzenleyici (sitrik asit), meyve şekeri, maya ekstraktı
3	A Marka Bitki Bazlı Köfte	Su, bezelye proteini, bitkisel yağ (hindistan cevizi, ayçiçek yağı), soğan, hacim arttırıcı (hidroksipropilmetil selüloz), doğal aroma vericiler, bitkisel lif (bezelye), baharat karışımı, maydanoz, renklendirici maddeler (pancar konsantresi, karamelize şeker, turuncu havuç konsantresi), sarımsak, maya ekstraktı, elma suyu konsantresi, asitlik düzenleyici (sitrik asit)
4	A Marka Bitki Bazlı Burger	Su, bezelye proteini, bitkisel yağ (hindistan cevizi, ayçiçek yağı), protein bazlı karışım (buğday gluteni, bezelye proteini, bezelye

			nişastası, metil selüloz), istiridye mantarı, kültür mantarı, aromalı baharat karışımı (doğal aroma vericiler, patates nişastası, baharat karışımı), bitkisel lifli karışım (kıvam artırıcı (metil selüloz), bezelye lifi), renklendirici maddeler (pancar kosnantesi, karamelize şekeri, turuncu havuç konsantresi)
5	B Marka Schnitzel	Bitkisel	Tekstüre soya proteini, bitkisel yağ (pamuk), su, patates nişastası, kıvam artırıcı (metil selüloz), bitkisel lif karışımı (narenciye lifi, selüloz lifi), aroma vericiler, beyaz sirke, dekstroz, maltodekstrin, maya ekstraktı, emülgatör (ayçiçeği lesitini), tütüsü aroma vericisi, buğday unu, granül kaplama malzemesi (Buğday unu, su, tuz, maya, tatlı kırmızı biber ekstraktı, zerdeçal ekstraktı, biberiye ekstraktı)
6	B Marka Nugget	Bitkisel	Tekstüre soya proteini, bitkisel yağ (pamuk), su, patates nişastası, kıvam artırıcı (metil selüloz), bitkisel lif karışımı (narenciye lifi, selüloz lifi), aroma vericiler, beyaz sirke, dekstroz, maltodekstrin, maya ekstraktı, emülgatör (ayçiçeği lesitini), tütüsü aroma vericisi, buğday unu, granül kaplama malzemesi (Buğday unu, su, tuz, maya, tatlı kırmızı biber ekstraktı, zerdeçal ekstraktı, biberiye ekstraktı)
7	B Marka Köfte	Bitkisel	Su, tekstüre soya proteini, soya protein konsantresi, patates nişastası, pancar tozu, galeta unu, soğan aroması, karabiber, kimyon, karbonat, rafine pamuk yağı, metil selüloz, beyaz sirke, doğal aroma vericiler, mantar ekstraktı, yağ tozu (Palm ve hindistan cevizi), maltodekstrin, nar ekşisi, tütüsü aroma vericisi, ayçiçek lesitini
8	B Marka Burger	Bitkisel	Su, tekstüre soya proteini, soya protein konsantresi, patates nişastası, pancar tozu, galeta unu, soğan aroması, karabiber, kimyon, karbonat, rafine pamuk yağı, metil selüloz, beyaz sirke, doğal aroma vericiler, mantar ekstraktı, yağ tozu (Palm ve hindistan cevizi), maltodekstrin, nar ekşisi, tütüsü aroma vericisi, ayçiçek lesitini
9	C Marka schnitzel		Piliç eti ve yağı, galeta unu (buğday unu içerir), nişasta, bitkisel lif (selüloz), tuz, baharat karışımı, stabilizör (sodyum polifosfat), koruyucu (sodyum laktat, sodyum asetat), kaplama malzemesi %30 (buğday unu, buğday nişastası, tuz, baharat karışımı, maya, tatlı kırmızı biber, kereviz, zerdeçal). Eser miktarda hardal, susam, süt, yumurta içerebilir.
10	C Marka nugget		Piliç eti ve yağı, galeta unu (buğday unu içerir), nişasta, bitkisel lif (selüloz), tuz, baharat karışımı, stabilizör (sodyum polifosfat), koruyucu (sodyum laktat, sodyum asetat), kaplama malzemesi %30 (buğday unu, buğday nişastası, tuz, baharat karışımı, maya, tatlı kırmızı biber, kereviz, zerdeçal).

11	C Marka piliç köfte	Piliç eti ve yağı, galeta unu (buğday unu içerir), soğan, baharat karışımı, tuz, maydanoz, bitkisel lif (selüloz), stabilizör (sodyum polifosfat, sodyum bikarbonat), maya özü.
12	D Marka schnitzel	Piliç eti ve yağı, sarı kaplama (buğday unu, tuz, maya, baharat karışımı), su, ayçiçek yağı, tuz, soğan, sarımsak tozu, antioksidan (askorbik asit), emülgatör(polifosfat)
13	D Marka nugget	Piliç eti ve yağı, sarı kaplama (buğday unu, tuz, maya, baharat karışımı), su, ayçiçek yağı, tuz, soğan, sarımsak tozu, antioksidan (askorbik asit), emülgatör(polifosfat)
14	D Marka piliç köfte	Piliç eti ve yağı, su, soğan, bitkisel lif, galeta unu, baharat karışımı
15	E Marka kasap köfte	Dana eti ve sığır yağı, ekmek (buğday unu (gluten içerir), su, tuz, maya), baharat karışımı (tuz, soğan tozu, sarımsak tozu, acı kırmızı biber, kimyon, karabiber), bitkisel yağ (ayçiçek), biber salçası (kırmızı tatlı biber, asitlik düzenleyici (sitrik asit), sirke, antioksidan (askorbik asit).
16	E Marka burger	Dana eti ve yağı, baharat karışımı, tuz, ayçiçek yağı

3.2. Örneklemin Analize Hazırlanması

Örnekler, paket arkasında yer alan pişirme talimatlarına uyarak pişirilmiştir. Pişirme işleminin ayrıntıları aşağıdaki tabloda yer almaktadır:

Tablo 3.2. Et Ürünlerinin Pişirilme Yöntemleri

Ürün No	Piştirme Şekli
1	Derin yağda 170 derecede 3 dk. pişirildi.
2	Derin yağda 170 derecede 3 dk. pişirildi.
3	3 g yağ ile 40 g köfte her bir tarafı 3er dk olacak şekilde toplam 6 dk pişirildi.
4	3 g yağ ile 96 g köfte her bir tarafı 4er dk olacak şekilde toplam 8 dk pişirildi.
5	Derin yağda 175 derecede 3 dk. pişirildi.
6	Derin yağda 175 derecede 3 dk. pişirildi.
7	3 g yağ ile 25 g köfte her bir tarafı 2,5 dk olacak şekilde toplam 5 dk pişirildi.
8	3 g yağ ile 100 g köfte her bir tarafı 2 dk olacak şekilde toplam 4 dk pişirildi.
9	Derin yağda 180 derecede 1,5 dk. pişirildi.

10	Derin yağda 180 derecede 1,5 dk. pişirildi.
11	3 g yağ ile yaklaşık 27 g köfte her bir tarafı 3 dk olacak şekilde toplam 6 dk pişirildi.
12	Derin yağda 180 derecede 1,5 dk. pişirildi.
13	Derin yağda 180 derecede 1 dk. pişirildi.
14	3 g yağ ile 23 g köfte her bir tarafı 1,5 dk olacak şekilde toplam 3 dk pişirildi.
15	3 g yağ ile 41 g köfte her bir tarafı 2 dk olacak şekilde toplam 4 dk pişirildi.
16	3 g yağ ile 111 g köfte her bir tarafı 2,5 dk olacak şekilde toplam 5 dk pişirildi.

Piştirilen ürünlerden 2 g tartılıp falkon tüplere alınmıştır. 10 ml su eklenerek vortekslenmiştir.

3.3. *In Vitro* Gastrointestinal Sistem Modellemesi

Bu çalışmada mide ve ince bağırsığı temsil eden bir gastrointestinal sindirim modeli uygulanmıştır. *In vitro* çalışma, Lee ve ark. (2016) tarafından açıklanan metodoloji ile bazı değişikliklerle gerçekleştirilmiştir (181). Sindirim enzimleri ve sindirimde kullanılan inorganik ve organik çözeltiler Tablo 3'te özetlenmiştir:

Tablo 3.3. *In Vitro* Gastrointestinal Model

	AĞIZ ORTAMI	MİDE ORTAMI	İNCE BAĞIRSAK	SAFRA (İNCE BAĞIRSAK)
ORGANİK VE İNORGANİK BİLEŞENLER	3.4 mL NaCl (175.3 g/L) 16 mL üre (25 g/L) 60 mg ürik asit	13,5 mL HCl (37 g/L) 36 mL CaCl ₂ .2H ₂ O (22,2 g/L)	13.5 mL KCl (89.6 g/L) 18 mL CaCl ₂ .2H ₂ O (22,2 g/L)	140 mL NaHCO ₃ (84,7 g/L) 20 mL CaCl ₂ .2H ₂ O (22,2 g/L)
ENZİMLER	580 mg a amilaz 50 mg müsin	5 g pepsin 6 g musin	18 g pankreatin 3 g lipaz	60 g safra
PH	6.80 ± 0.2	1.50 ± 0.1	8.0 ± 0.2	7.0 ± 0.2

3.4. Kalın Bağırsakta Sindirim İçin Kullanılan Enterobacter Preparatlarının Hazırlanması

Bağırsak mikrobiyotası koşulları, Lee ve ark. tarafından tanımlanan yöntemle göre hazırlanmıştır (181). Kalın bağırsak ortamının simülasyonu için ince bağırsakta sindirim sonucu oluşan numuneye *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Lactobacillus casei* (*L. casei*) içeren enterobacter bakteri solüsyonu uygulanmıştır.

3.5. *In Vitro* Analiz

Örneklerden 2'şer gram tartılarak Falcon tüplere aktarılmıştır. Üzerlerine 10 ml saf su eklenerek vortekslenmiştir. Oral fazda örnekler 5 ml tükürük çözeltisi ile vortekslenmiştir. Ardından 37 °C'de 5 dakika boyunca çalkalamalı su banyosunda inkübe edilmiştir. Hazırlanan mide ortamından 5 mL alınarak vortekslenen ürünlerin içerisine eklenmiştir. Daha sonra çalkalamalı su banyosunda 2 saat 40 °C'de 60 rpm'de inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından 5 mL ince bağırsak sıvısı ve 2 mL safra sıvısı eklenerek pH 7'ye ayarlanmıştır. Elde edilen ürün 2 saat çalkalamalı su banyosunda inkübe edilmiştir. Sindirim işlemi tamamlandığında son hacim, deiyonize su ile 50 mL'ye tamamlanmıştır, Ardından 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen kalıntı ve süpernatantın %10'u *in vitro* mikrobiyota analizinde kullanılmıştır.

Kalın bağırsak sindirim sistemi için 15 mL *E. coli* ve 30 mL *L. casei* solüsyonları erlene aktarılmış ve solüsyondan 2'şer ml alınarak örneklerle uygulanmıştır. Örnek 25 mL deiyonize suyla tamamlanarak parafilmle kaplanmıştır ve ardından 6 saat çalkalamalı su banyosunda bekletilmiştir. Daha sonra 10.000 rpm'de 8 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatant KZYA, fenol, p-kresol, serotonin, kynürenin, kynürenik asit, I3AA ve I3PA analizlerinde kullanılmıştır.

3.6. Aminoasit Analizi

Amino asitler tayininde Sargın vd. (2021) tarafından belirtilen yöntemle göre analiz edilmiştir (182).

3.6.1. Numunelerin Analize Hazırlanması

0.5 g numuneye 20 mL 6 N HCl ilave edilmiş ve 100 °C'de etüvde hidrolizasyon için 24 saat bekletilmiştir. Ardından numuneler oda sıcaklığına soğutularak, süzölmüştür. Daha sonra 0,1 mL süzölmüş numune, 10 mL'lik bir test tüpünde azot gazı altında 50 °C'de

buharlaştırılmıştır. Daha sonra, numune azot altında asidi gidermek için 0,1 mL damıtılmış su ve 0,1 mL asetonitril (ACN) ile iki kez yıkanmıştır. Edman Reaktif fenilizotiyosiyanat (PITC) amino asitlerin kolon öncesi türevlendirilmesi için kullanılmıştır. Türetme aşamasında 0,5 mL ACN:MeOH:TEA (100:50:20, v/v) ve 0,1 mL türetme reaktifi (ACN'de %1,2 PITC) test tüpüne eklenmiştir. Ardından, 40 °C'deki etüvde 30 dakika tutulmuştur. Türevlendirilmiş numune 40 °C'de azot altında buharlaştırılmış, daha sonra iki kez 0,2 mL ACN ile yıkanmıştır. Son olarak 5 mL 0,02 M amonyum asetat tampon çözeltisi ilave edilen numune 0,22 µm selüloz asetat (CA) filtre ile süzümüştür.

3.6.2. Aminoasitlerin HPLC Tayini

HPLC'nin mobil fazı, tampon çözeltisi (A) ve asetonitrilden (B) oluşmaktadır. Mobil Faz A: 0,78 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 0,88 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 L'lik bir şişede tartılarak deiyonize su ile çözülmüştür. Daha sonra mobil faz A çözeltisinin pH'ı $6,8 \pm 0,1$ 'e ayarlanarak vakum altında 0,22 µm CA filtreden süzümüştür. Dalga boyu 254 nm, 1 mL/dakika akış hızına sahip, fırın sıcaklığı 40 °C ve 4,6 x 250 mm kolon ile gerçekleştirilmiştir. Mobil faz gradyanı aşağıdaki gibi ayarlanmıştır:

Tablo 3.4. Aminoasitlerin HPLC Tayininde Mobil Faz Gradyanı

Zaman	Mobil Faz A (%)	Mobil Faz B (%)
0,01	100	0
13,00	84	16
22,00	64	36
26,00	60	40
26,01	40	60
33,00	100	0
40,01	100	0

3.6.3. Triptofan Analizi

Triptofan, asidik koşullarda tamamen parçalanır, bu nedenle analiz sırasında bazik hidroliz uygulanır. 0,5 g numuneye 25 mL 5 N NaOH çözeltisi ilave edilmiş ve 110 °C'deki etüvde 12 saat hidrolize edilmiştir. Ardından numuneler oda sıcaklığına kadar soğutulmuştur. Daha sonra numuneler filtre kağıdından süzümüştür. Süzülen numuneden 1 mL alınarak pH'ı $6,3 \pm 0,1$ 'e ayarlanmıştır. Hacim deiyonize su ile 100

mL'ye tamamlanmış, ardından 0,22 µm CA filtre ile süzülerek HPLC'ye enjekte edilmiştir (183).

3.6.4. Triptofanın HPLC Tayini

Mobil faz, %3 amonyum asetat ve %10 asetonitril'den oluşmaktadır. Mobil faz için 3 g amonyum asetat 900 mL suda çözündürülmüştür. 100 mL asetonitril ilave edilerek pH=6,35'e ayarlanmıştır. Uyarma ve emisyon dalga boyları sırasıyla 280 ve 340 nm'ye ayarlanarak HPLC'ye verilmiştir. Ayırma işleminde 4,6 x 250 mm kolon ile kullanılmıştır. Akış hızı 1 mL/dak dır. Kolon fırın sıcaklığı 30°C'dir.

3.7. Metabolitlerin Analizi

Çalışma kapsamında protein metabolitlerinin analizi için Pilipczuk ve ark. (2015) tarafından yapılan metot uyarlanarak kullanılmıştır (184).

3.7.1. Numunelerin Analize Hazırlanması

İn vitro mikrobiyota sonrası örnekler 10.000 rpm'de santrifüjlenmiştir. Örneklerden 5 mL alınarak 5 mL %50 MeOH/Su eklenmiştir. Üzerine proteinleri çöktürmek için CAREZ 1 (15 gram $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$) ve CAREZ 2 (30%, w/v, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ suda 100 mL çözündürülür) çözeltilerinden 0,5'er mL ilave edilmiştir ve tekrar 10000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Daha sonra 0,45 CA filtreden süzülerek viallenip HPLC'ye enjekte edilmiştir (184, 185).

3.7.2. İndol Bileşiklerinin HPLC Analizi

Mobil Faz A: 0.05 M potasyum dihidrojen fosfat (pH 3.2'ye ayarlanmış) ve Mobil Faz B: asetonitril kullanılır. Çalışmada mobil faz oranı %80 A ve %20 B olarak uygulanır.

Dalga Boyu:

Phenol ve P Cresol: Ex:280 nm, Em:310 nm

Indole 3 asetik asit ve propiyonik asit: Ex:280 nm, Em:360 nm

Kolon: Phenomenex, Luna (5 µm, 150x4.6mm) C18 kolon

3.7.3. Kynürenin ve Kynürenik Asidin HPLC Analizi

Badawy ve Morgan tarafından tanımlanan HPLC koşulları bazı değişikliklerle kullanılmıştır (186).

Kynurenin: 220 nm'de UV ile tespit edilmiştir.

Kynürenik asit, 254 nm'lik bir uyarı dalga boyunda ve 404 nm'lik bir emisyon dalga boyunda floresans ile tespit edilmiştir.

Kromatografik ayırma, 30 °C'de tutulan bir ACE C18 kolonunda (250 × 4,6 mm, 5 µm) gerçekleştirilmiştir.

Hareketli faz, ortofosforik asit ile pH 2,8'e ayarlanmış metanol ve 10 mM sodyum dihidrojen fosfat tamponundan (27:73, v/v) oluşmaktadır.

3.8. Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin Analizi

KZYA analizinde Fu ve ark. (2022)'nin metodolojisi revize edilerek yapılmıştır (187).

3.8.1. Standart çözeltilerin ve kalite kontrol numunelerinin hazırlanması

Karışık standart stok çözeltisi, KZYA'nin metanolde çözülmesiyle hazırlanmıştır, her bir asidin konsantrasyonu aşağıdaki gibidir: formik asit (0,4 mM), asetik asit (4 mM), propiyonik asit (0,8 mM), bütirik asit (0,8 mM). Standart stok solüsyonu metanol ile uygun şekilde seyreltilerek standart çalışma solüsyonu hazırlanmıştır. 50 mM EDC-10%Py solüsyonu, 100 mM IAH solüsyonu ve 100 mM hidroklorik asit solüsyonu metanolde çözülerek, 200 mM sodyum hidroksit solüsyonu ise suda çözülerek hazırlanmıştır.

3.8.2. Örnek Hazırlama ve Türevlendirme

In vitro mikrobiyota sonrası örnek, 12000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Üst kısımdan 600 µL veya standart çözeltiler, test şişesinde sırasıyla 400 µL 50mMEDC-HCl (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) -10% Py (piridin) çözeltisi ve 140 µL 100 mM IAH (indole-3-acetic acid hydrazide) çözeltisi ile karıştırılmış ve daha sonra şişeye 60 µL 100 mM hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ilave edilmiştir. Elde edilen örnek 50°C'de 3 saat boyunca türevlendirilmiştir. Türevlendirmeden sonra, türevlendirme reaksiyonunu sonlandırmak için test şişesine 60

μ L 200 mM sodyum hidroksit çözeltisi eklenmiştir. Ardından Ca filtreden geçirilerek HPLC'ye enjekte edilmiştir (186).

3.8.3. HPLC Analizi

Mobil faz A için, %0,1 fosforik asit içeren su ve mobil faz B için, metanol kullanılmıştır. Analiz şu şekilde gerçekleşmiştir:

Tablo 3.5. KZYA'nin HPLC Tayininde Mobil Faz Gradyanı

Zaman (dk)	Mobil Faz B (%)
0–10	10–20
10–28	20–55
28–35	55–95
35–40	95

HPLC kolonu: Gemini-NX 5u C18 110 Å, 4,6 x 250 mm kolon (Phenomenex, CA, ABD), Akış hızı: 1 mL/dk. Kolon fırını sıcaklığı: 25 °C. Dalga boyu: 220 nm

3.9. Furozin Analizi

Furozin analizi Chiang (1983), Resmini vd. (1990) ve Li vd. (2021) çalışmalarının modifikasyonu ile gerçekleştirilmiştir (188-190).

3.9.1. Örnek Hazırlama

0,5 g örneğe 6 N 20 mL HCl çözeltisinden ilave edilerek 24 saat 110 °C etüvde hidroliz edilmiştir. Örnek, oda sıcaklığına getirilmiştir. Daha sonra örnekten 0,5 mL alınarak üzerine 2-3 mL %10 luk sodyum asetat ilave edilmiştir ve pH 2-3 arasına ayarlanmıştır. Son hacim 5 mL ye tamamlanarak 0,45'lik selüloze asetat fitreden geçirilmiştir ve HPLC ye verilmiştir.

3.9.2. HPLC Analizi

Mobil Faz A: 0,06 M sodyum asetat (pH: 4,3 asetik asit ile) ve Mobil faz B (Asetonitril) hazırlanmıştır. Elüsyon gradyan programları şu şekildedir: 0-6 dk, %100 A hattı, 6-10 dk %50 A-%50 B hattı ve 10-15 dk %100 A hattı. Akış 1mL/dk, enjeksiyon hacmi 10 μ L, dalga boyu 280 nm ve kolon: Zorbax C8 5 μ m 250x4,6 mm, kolon sıcaklığı 32 °C olarak ayarlanmıştır.

3.10. Bloke Lizin Hesabı

Bloke lizin hesabı Mehta ve Deeth tarafından (2016) önerilen metoda göre yapılmıştır (31).

$$\% \text{ bloke lizin} = (3.1 \times \text{furosine} \times 100) / (\text{lizin} + 1.86 \text{ furosine})$$

3.11. Bireyin Günlük Protein ve Amino Asit Gereksinimi Karşılama Miktarının Hesaplanması

Bireyler için güvenli protein alım düzeyi 0,83 g protein/kg/gün'dür (191). Bu doğrultuda ortalama 70 kg ağırlığındaki bir bireyin günlük alması gereken protein miktarı 58,1 g olarak hesaplanmıştır. Yetişkin bireylerin WHO'ya göre protein gramı başına alması gereken amino asit miktarları ve 70 kg bir yetişkin bireyin amino asit gereksinimi tabloda verilmiştir (191). Bu veriler aracılığıyla bireyin günlük gereksinimi karşılama ihtiyacı hesaplanmıştır.

Tablo 3.6. Yetişkin Bir Bireyin Günlük Elzem Amino Asit Gereksinimi

Cinsiyet	Histidin	İzolöysin	Löysin	Lizin	Kükürtlü aa	Aromatik aa	Treonin	Triptofan	Valin
EAA mg/g protein	16	30	61	48	23	41	25	6,6	40
Aminoasit Gereksinimi	929,6	1743	3544,1	2788,8	1336,3	2382,1	1452,5	383,46	2324

3.12. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 ve Minitab programı kullanılmıştır. Öncelikle bitkisel ve hayvansal et ürünlerinin betimleyici istatistikleri (ortalama, standart sapma, minimum, maximum değer ve medyan) tanımlanmıştır. Aynı zamanda grafik de oluşturulmuştur. 16 ürüne ait protein metabolitlerinden fenol, p kresol, serotonin, kynürenin, kynürenik asit, ksantürenik asit, I3AA, I3PA; kısa zincirli yağ asitlerinden asetik asit, propiyonik asit, isobütirik asit, bütirik asit, valerik asit; aminoasitlerden aspartik asit (Asp), glutamik asit (Glu), serin (Ser), glisin (Gly), histidin (His), arjinin (Arg), treonin (Thr), alanin (Ala), prolin (Pro), trozin (Tyr), valin (Val), metionin (Met), izolöysin (Ile), löysin (Leu), fenilalanin (Phe), lizin (Lys), triptofan (Trp) ile protein, EAA, DZAA, furozin, bloke_lizin değerleri tablolastırılmıştır. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren parametreler t testi

ile, normal dağılım göstermeye parametreler Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Analiz kapsamında bitkisel ve hayvansal proteinlere yönelik protein metaboliti, kısa zincirli yağ asitleri, aminoasitler, protein, EAA, DZAA, bloke lizin ve furozin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aynı karşılaştırmalar bitkisel ürünlerden bezelye içerikli ürünler ve soya içerikli ürünler üzerinden de yapılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu bölümde analize dahil edilen p bitkisel et, 8 adet hayvansal et olmak üzere toplam 16 adet ürüne ait bulgular değerlendirilmiştir.

4.1. Bitkisel ve Hayvansal Etlere İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Bitkisel ve hayvansal etlere ait protein metabolitlerinden fenol, I3AA, I3PA, serotonin, kynürenin, kynürenik asit, ksantürenik asit ve p cresol miktarları; kısa zincirli yağ asitlerinden asetik asit, propiyonik asit, isobütirik asit, bütirik asit ve valerik asit düzeyleri; aminoasitlerden Asp, Glu, Ser, Gly, His, Arg, Thr, Ala, Pro, Tyr, Val, Met, Ile, Leu, Phe, Lys ve Trp seviyeleri, EAA ve DZAA miktarları, protein yüzdeleri, furozin ve bloke lizin düzeylerinin tanımlayıcı istatistikleri analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.1’de sunulmaktadır.

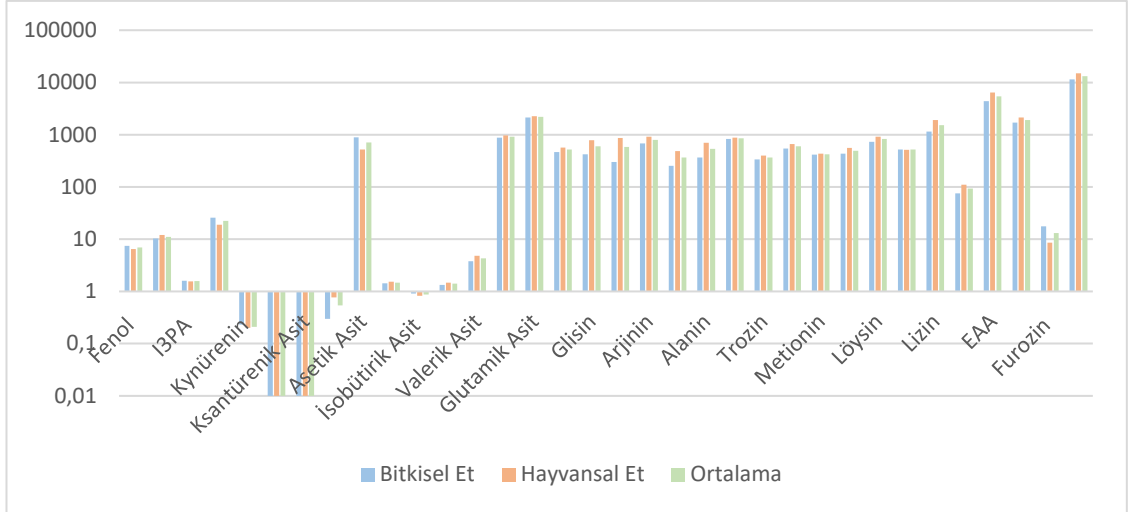
Tablo 4.1. Örneklerde İncelenen Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri

Değerler	Grup	N	Ortalama	SS	Minimum	Medyan	Maksimum
Fenol (mg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	7,49	2,44	5,92	6,51	13,28
	Hayvansal Et	8,00	6,45	1,08	5,05	6,24	7,89
	Toplam	16,00	6,97	1,90	5,05	6,43	13,28
I3AA (mg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	10,26	8,72	2,20	7,97	28,30
	Hayvansal Et	7,00	12,02	9,93	1,08	6,92	25,35
	Toplam	15,00	11,08	9,00	1,08	6,97	28,30
I3PA (mg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	1,60	0,28	1,24	1,65	2,00
	Hayvansal Et	8,00	1,55	0,94	0,79	1,12	3,24
	Toplam	16,00	1,57	0,67	0,79	1,32	3,24
Serotonin (mcg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	25693	9826	18742	20938	46098
	Hayvansal Et	8,00	18940	1027	18120	18701	21379
	Toplam	16,00	22317	7596	18120	18881	46098
Kynürenin (mcg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	229,88	26,62	196,00	225,00	277,00
	Hayvansal Et	8,00	196,63	20,28	172,00	190,00	229,00
	Toplam	16,00	213,25	28,59	172,00	211,00	277,00
Kynürenik Asit (mcg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	9,61	4,24	3,30	8,97	15,57
	Hayvansal Et	8,00	8,57	4,07	4,97	7,22	17,33
	Toplam	16,00	9,09	4,05	3,30	8,07	17,33
Ksantürenik Asit (mcg/100 g)	Bitkisel Et	8,00	12,53	5,52	4,27	11,73	20,33
	Hayvansal Et	8,00	11,22	5,39	6,40	9,42	22,83
	Toplam	16,00	11,87	5,31	4,27	10,55	22,83
p Cresol (mg/100 g)	Toplam	2,00	0,54	0,34	0,30	0,54	0,77
Asetik Asit	Bitkisel Et	8,00	894,83	157,67	606,11	936,39	1084,75

(mg/100g)	Hayvansal Et	8,00	522,12	220,14	227,13	482,59	839,24
	Toplam	16,00	708,47	266,95	227,13	742,97	1084,75
Propiyonik Asit (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	1,42	1,13	0,47	0,96	3,71
	Hayvansal Et	8,00	1,54	0,96	0,57	1,43	3,05
	Toplam	16,00	1,48	1,01	0,47	1,00	3,71
İsobütirik Asit (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	0,91	0,25	0,51	1,02	1,16
	Hayvansal Et	8,00	0,83	0,34	0,41	0,72	1,40
	Toplam	16,00	0,87	0,29	0,41	0,93	1,40
Bütirik Asit (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	1,34	0,95	0,64	0,84	3,34
	Hayvansal Et	8,00	1,46	1,53	0,34	0,75	4,48
	Toplam	16,00	1,40	1,23	0,34	0,79	4,48
Valerik Asit (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	3,79	2,77	0,42	4,32	7,25
	Hayvansal Et	8,00	4,79	1,29	2,80	4,54	6,82
	Toplam	16,00	4,29	2,15	0,42	4,51	7,25
Asp (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	875,63	273,24	593,00	830,50	1393,00
	Hayvansal Et	8,00	964,50	284,32	489,00	986,50	1377,00
	Toplam	16,00	920,06	273,26	489,00	897,50	1393,00
Glu (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	2144,63	563,40	1386,00	2204,00	3042,00
	Hayvansal Et	8,00	2270,75	452,26	1483,00	2451,00	2683,00
	Toplam	16,00	2207,69	497,82	1386,00	2263,50	3042,00
Ser (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	466,88	145,64	283,00	474,00	710,00
	Hayvansal Et	8,00	570,25	148,63	317,00	582,00	777,00
	Toplam	16,00	518,56	151,84	283,00	551,50	777,00
Gly (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	421,13	97,04	296,00	423,00	585,00
	Hayvansal Et	8,00	786,00	331,34	399,00	725,50	1518,00
	Toplam	16,00	603,56	301,88	296,00	537,50	1518,00
His (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	302,00	101,42	181,00	309,50	485,00
	Hayvansal Et	8,00	869,63	222,17	617,00	794,50	1260,00
	Toplam	16,00	585,81	337,28	181,00	551,00	1260,00
Arj (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	684,00	190,38	417,00	687,00	960,00
	Hayvansal Et	8,00	916,25	224,28	540,00	981,00	1257,00
	Toplam	16,00	800,13	234,03	417,00	755,50	1257,00
Thr (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	253,63	87,34	144,00	258,50	419,00
	Hayvansal Et	8,00	482,25	173,62	235,00	463,50	755,00
	Toplam	16,00	367,94	177,67	144,00	304,50	755,00
Ala (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	368,50	100,27	256,00	373,50	565,00
	Hayvansal Et	8,00	697,63	234,87	405,00	683,50	1167,00
	Toplam	16,00	533,06	243,56	256,00	468,50	1167,00
Pro (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	824,00	210,04	549,00	869,00	1165,00
	Hayvansal Et	8,00	878,13	189,68	594,00	902,50	1204,00
	Toplam	16,00	851,06	195,34	549,00	882,00	1204,00
Tyr (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	335,38	84,89	227,00	332,50	453,00
	Hayvansal Et	8,00	399,50	90,55	250,00	410,50	515,00
	Toplam	16,00	367,44	91,03	227,00	386,50	515,00
Val (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	540,50	115,51	374,00	540,00	698,00

	Hayvansal Et	8,00	657,88	147,90	425,00	672,00	911,00
	Toplam	16,00	599,19	141,80	374,00	599,50	911,00
Met (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	414,38	68,78	323,00	407,50	521,00
	Hayvansal Et	8,00	433,38	74,79	303,00	439,50	548,00
	Toplam	16,00	423,88	70,10	303,00	428,50	548,00
Ile (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	431,50	110,25	285,00	431,00	613,00
	Hayvansal Et	8,00	555,88	132,65	359,00	553,00	741,00
	Toplam	16,00	493,69	134,20	285,00	479,50	741,00
Leu (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	734,38	184,90	483,00	730,50	999,00
	Hayvansal Et	8,00	918,88	214,46	601,00	904,00	1243,00
	Toplam	16,00	826,63	215,63	483,00	819,00	1243,00
Phe (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	521,88	133,93	337,00	519,50	702,00
	Hayvansal Et	8,00	513,13	108,87	351,00	500,00	665,00
	Toplam	16,00	517,50	118,00	337,00	505,50	702,00
Lys (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	1141,50	371,80	635,00	1161,00	1773,00
	Hayvansal Et	8,00	1906,13	756,41	998,00	1978,00	2916,00
	Toplam	16,00	1523,81	698,16	635,00	1252,00	2916,00
Trp (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	75,13	27,44	44,00	67,50	112,00
	Hayvansal Et	8,00	110,00	28,00	59,00	105,00	153,00
	Toplam	16,00	92,56	32,27	44,00	100,00	153,00
Protein (%)	Bitkisel Et	8,00	11,50	2,33	7,00	11,50	14,00
	Hayvansal Et	8,00	15,00	2,73	12,00	15,00	20,00
	Toplam	16,00	13,25	3,04	7,00	13,00	20,00
EAA (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	4414,38	1169,43	2964,00	4460,00	6322,00
	Hayvansal Et	8,00	6446,63	1694,93	4302,00	6229,00	8915,00
	Toplam	16,00	5430,50	1755,04	2964,00	5120,50	8915,00
DZAA (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	1706,63	409,87	1141,00	1693,50	2311,00
	Hayvansal Et	8,00	2132,38	490,74	1385,00	2133,00	2895,00
	Toplam	16,00	1919,50	489,00	1141,00	1901,50	2895,00
Furozin (mg/100g)	Bitkisel Et	8,00	17,73	10,69	6,54	15,59	31,37
	Hayvansal Et	8,00	8,60	5,79	3,03	6,83	19,85
	Toplam	16,00	13,17	9,55	3,03	8,48	31,37
Bloke Lizin (%)	Bitkisel Et	8,00	5,19	3,61	1,60	3,95	10,20
	Hayvansal Et	8,00	1,90	1,91	0,30	1,10	5,40
	Toplam	16,00	3,54	3,27	0,30	2,15	10,20

Bitkisel ve hayvansal etlerin tanımlayıcı istatistik verilerinin grafiği aşağıda gösterilmiştir:



Şekil 4.1. Örneklerde İncelenen Metabolitlerin ve Aminoasitlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

4.2. Kısa Zincirli Yağ Asit Değerleri

Analiz edilen 16 ürüne kısa zincirli yağ asit düzeyleri tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Analiz Edilen Örneklerin KZYA Seviyeleri

		Asetik Asit	Propiyonik Asit	İsobütirik Asit	Bütirik Asit	Valerik Asit
Bitkisel Et	A Marka Bitki Bazlı Schnitzel	960,79 ± 0,96	0,76 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,85 ± 0,04	0,91 ± 0,26
	A Marka Bitki Bazlı Nugget	108,75 ± 1,21	0,66 ± 0,01	1,09 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,72 ± 0,00
	A Marka Bitki Bazlı Köfte	878,42 ± 0,01	1,29 ± 0,02	0,51 ± 0,01	1,75 ± 0,01	0,42 ± 0,00
	A Marka Bitki Bazlı Burger	917,88 ± 4,32	0,47 ± 0,02	0,87 ± 0,01	1,88 ± 0,01	5,56 ± 0,02
	B Marka Bitki Bazlı Schnitzel	1.028,32 ± 0,09	3,71 ± 0,01	1,05 ± 0,01	0,66 ± 0,03	4,02 ± 0,00
	B Marka Bitki Bazlı Nugget	954,91 ± 0,32	2,54 ± 0,02	1,16 ± 0,03	0,64 ± 0,00	4,63 ± 0,05
	B Marka Bitki Bazlı Köfte	727,45 ± 0,02	0,98 ± 0,01	1,07 ± 0,00	3,34 ± 0,25	7,25 ± 0,01
	B Marka Bitki Bazlı Burger	606,11 ± 0,09	0,95 ± 0,04	0,55 ± 0,01	0,83 ± 0,01	6,78 ± 0,03
Hayvansal Et	A Marka Schnitzel	839,24 ± 0,06	2,47 ± 0,00	1,40 ± 0,01	0,74 ± 0,01	4,39 ± 0,01
	A Marka Nugget	671,32 ± 0,83	1,84 ± 0,00	1,13 ± 0,02	0,69 ± 0,00	4,06 ± 0,01
	A Marka Piliç Köfte	227,13 ± 0,07	0,57 ± 0,02	0,41 ± 0,03	3,22 ± 0,01	2,80 ± 0,00

B Marka Schnitzel	336,76 ± 0,17	0,62 ± 0,02	0,50 ± 0,03	4,48 ± 0,03	4,03 ± 0,01
B Marka Nugget	758,49 ± 0,24	2,10 ± 0,02	1,05 ± 0,01	1,02 ± 0,00	5,35 ± 0,01
B Marka Piliç Köfte	378,85 ± 0,04	3,05 ± 0,01	0,69 ± 0,02	0,34 ± 0,00	6,19 ± 0,03
C Marka Köfte	570,58 ± 0,32	0,62 ± 0,02	0,71 ± 0,03	0,76 ± 0,00	6,82 ± 0,01
C Marka Burger	394,59 ± 0,12	1,01 ± 0,02	0,72 ± 0,01	0,41 ± 0,00	4,69 ± 0,02

*Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bitkisel etlerdeki asetik asit miktarı $1084,754 \pm 1,210$ ile $606,111 \pm 0,088$; propiyonik asit değeri $3,712 \pm 0,012$ ile $0,467 \pm 0,015$; isobütirik asit değeri $1,156 \pm 0,028$ ile $0,505 \pm 0,010$; bütirik asit değeri $3,344 \pm 0,245$ ile $0,640 \pm 0,001$, valerik asit değeri $7,253 \pm 0,011$ ile $0,421 \pm 0,003$ arasında değişmektedir.

Hayvansal etlerdeki asetik asit miktarı $839,242 \pm 0,061$ ile $227,129 \pm 0,067$; propiyonik asit değeri $3,054 \pm 0,001$ ile $0,618 \pm 0,021$; isobütirik asit değeri $1,399 \pm 0,013$ ile $0,413 \pm 0,034$; bütirik asit değeri $4,482 \pm 0,030$ ile $0,338 \pm 0,004$, valerik asit değeri $6,820 \pm 0,006$ ile $2,802 \pm 0,003$ arasında değişmektedir.

Bitkisel ve hayvansal etlere ait kısa zincirli yağ asit miktarları, gruplar arası karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.3'te yer almaktadır.

Tablo 4.3. Gruplar Arası KZYA Değerleri

KZYA	Bitkisel Et	Hayvansal Et	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Asetik Asit	$894,83 \pm 157,67^A$	$522,12 \pm 220,14^B$	0,002	2,081
Propiyonik Asit*	$1,42 \pm 1,13^A$	$1,54 \pm 0,96^A$	0,959	0,026
Isobütirik Asit	$0,91 \pm 0,25^A$	$0,83 \pm 0,34^A$	0,581	0,302
Bütirik Asit*	$1,34 \pm 0,95^A$	$1,46 \pm 1,53^A$	0,645	0,131
Valerik Asit	$3,79 \pm 2,77^A$	$4,79 \pm 1,29^A$	0,375	0,591

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen's d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bitkisel etlerde asetik asit düzeyi, hayvansal etlerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır ($p < 0,05$). Propiyonik asit, bütirik asit ve valerik asit düzeyi, hayvansal etlerde

daha yüksek, isobütirik asit düzeyi ise bitkisel etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

Soya ve bezelye proteini içeren bitkisel etlerde gruplar arası KZYA miktarları karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 4.4. Bitkisel Protein Türlerindeki KZYA Değerleri

KZYA	Bezelye	Soya	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Asetik Asit	960,5±89,4 ^A	829,2±196,3 ^A	0,288	1,189
Propiyonik Asit	0,79±0,35 ^A	2,05±1,34 ^A	0,156	1,959
Isobütirik Asit	0,87±0,27 ^A	0,96±0,27 ^A	0,646	0,394
Bütirik Asit*	1,31±0,59 ^A	1,37±1,32 ^A	0,486	0,306
Valerik Asit*	1,90±2,45 ^A	5,67±1,59 ^A	0,114	0,612

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen's d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bezelye proteini içeren bitkisel etlerde asetik asit miktarı, soya proteini içeren bitkisel etlerde ise propiyonik asit, isobütirik asit, bütirik asit ve valerik asit miktarı daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

4.2. Protein Metabolit Seviyeleri

Analiz edilen 16 ürünün protein metabolitleri analiz edilmiş ve Ortalama ± SS değerleri Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Analiz Edilen Örneklerin Protein Metabolitleri Seviyeleri

		I3AA	I3PA	Serotonin	Kynürenin	Kynürenik Asit	Ksantürenik Asit	Fenol	P cresol
Bitkisel Et	A Marka Bitki Bazlı Schnitzel	3,46 ± 0,00	1,99 ± 0,00	27303,33 ± 386,83	226,00 ± 4,58	15,57 ± 0,35	20,33 ± 0,21	6,58 ± 0,00	
	A Marka Bitki Bazlı Nugget	2,20 ± 0,00	1,69 ± 0,01	33783,00 ± 7,00	277,33 ± 3,22	14,43 ± 0,32	18,47 ± 0,32	8,19 ± 0,00	
	A Marka Bitki Bazlı Köfte	28,29 ± 0,00	1,27 ± 0,06	46098,33 ± 3,51	246,00 ± 6,56	5,63 ± 0,15	7,33 ± 0,15	13,28 ± 0,00	0,29±0,0
	A Marka Bitki Bazlı Burger	8,98 ± 0,00	1,24 ± 0,00	19365,00 ± 8,89	196,33 ± 6,66	3,30 ± 0,20	4,27 ± 0,15	6,15 ± 0,00	
	B Marka Bitki Bazlı Schnitzel	6,97 ± 0,00	1,61 ± 0,00	18818,00 ± 8,19	223,67 ± 9,61	7,80 ± 0,30	10,07 ± 0,15	6,44 ± 0,00	
	B Marka Bitki Bazlı Nugget	4,00 ± 0,00	1,36 ± 0,01	18742,33 ± 11,68	211,00 ± 3,00	8,67 ± 0,15	11,33 ± 0,21	5,92 ± 0,00	
	B Marka Bitki Bazlı Köfte	16,76 ± 0,05	1,87 ± 0,00	22512,00 ± 63,55	208,33 ± 4,51	12,23 ± 0,31	16,30 ± 0,26	7,03 ± 0,01	
	B Marka Bitki Bazlı Burger	11,42 ± 0,00	1,73 ± 0,00	18927,67 ± 3,79	251,00 ± 3,00	9,27 ± 0,21	12,13 ± 0,31	6,37 ± 0,00	
Hayvansal Et	A Marka Schnitzel	3,59 ± 0,00	1,20 ± 0,00	18949,00 ± 6,56	179,33 ± 4,51	8,07 ± 0,40	10,47 ± 0,25	5,70 ± 0,00	
	A Marka Nugget	6,92 ± 0,01	1,16 ± 0,00	18834,00 ± 7,00	171,67 ± 3,51	6,27 ± 0,40	8,13 ± 0,35	5,05 ± 0,00	
	A Marka Piliç Köfte	18,18± 0,00	2,86 ± 0,00	18195,67 ± 7,57	211,00 ± 3,61	8,07 ± 0,15	10,63 ± 0,38	7,89 ± 0,00	
	B Marka Schnitzel		3,24 ± 0,05	18120,00 ± 15,13	190,67 ± 4,04	11,50 ± 0,40	15,10 ± 0,36	6,42 ± 0,00	0,77±0,00
	B Marka Nugget	1,08 ± 0,00	0,79 ± 0,01	18717,67 ± 3,79	189,00 ± 3,61	4,97 ± 0,31	6,40 ± 0,26	7,13 ± 0,02	
	B Marka Piliç Köfte	5,94 ± 0,00	1,06 ± 0,00	18644,67 ± 10,02	218,00 ± 2,65	5,97 ± 0,31	7,80 ± 0,30	6,05 ± 0,00	
	C Marka Köfte	23,09 ± 0,00	1,07 ± 0,00	18684,33 ± 24,01	229,00 ± 3,00	6,37 ± 0,21	8,37 ± 0,45	7,87 ± 0,00	
	C Marka Burger	25,35 ± 0,00	1,01 ± 0,00	21378,67 ± 3,22	184,33 ± 2,52	17,33 ± 0,21	22,83 ± 0,70	5,47 ± 0,00	

*Analizler µg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bitkisel etlerdeki I3AA miktarı $28,295 \pm 0,004$ ile $2,203 \pm 0,002$; I3PA değeri $1,997 \pm 0,002$ ile $1,242 \pm 0,003$; serotonin değeri $46098,333 \pm 3,512$ ile $18742,333 \pm 11,676$; kynürenin değeri $277,333 \pm 3,215$ ile $196,333 \pm 6,658$, kynürenik asit değeri $15,567 \pm 0,351$ ile $3,300 \pm 0,200$; ksantürenik asit değeri $20,333 \pm 0,208$ ile $4,267 \pm 0,153$; fenol değeri $13,282 \pm 0,002$ ile $5,923 \pm 0,002$ arasında değişmektedir. P-cresol değeri tek örnekte sonuç vermiş olup bu değer $0,298 \pm 0,003$ 'tür.

Hayvansal etlerdeki I3AA miktarı $18,180 \pm 0,002$ ile $1,083 \pm 0,002$; I3PA değeri $3,243 \pm 0,047$ ile $0,794 \pm 0,005$; serotonin değeri $21378,667 \pm 3,215$ ile $18120,000 \pm 15,133$; kynürenin değeri $229,000 \pm 3,000$ ile $171,667 \pm 3,512$; kynürenik asit değeri $17,333 \pm 0,208$ ile $4,967 \pm 0,306$; ksantürenik asit değeri $22,833 \pm 0,702$ ile $6,400 \pm 0,265$; fenol değeri $7,888 \pm 0,003$ ile $5,052 \pm 0,002$ arasında değişmektedir. P-cresol değeri tek örnekte sonuç vermiş olup bu değer $0,773 \pm 0,003$ 'tür.

Bitkisel ve hayvansal etlere ait protein metabolitler, gruplar arası karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.6'da yer almaktadır.

Tablo 4.6. Gruplar Arası Protein Metabolitleri

Örnek No	Bitkisel Et	Hayvansal Et	P Değeri	Etki Büyükliği (d/r)**
Fenol*	$7,49 \pm 2,44^A$	$6,45 \pm 1,08^A$	0,328	0,26
I3AA	$10,26 \pm 8,72^A$	$12,02 \pm 9,93^A$	0,720	0,20
I3PA*	$1,60 \pm 0,28^A$	$1,55 \pm 0,94^A$	0,105	0,42
Serotonin*	25694 ± 9826^A	18941 ± 1027^B	0,015	0,60
Kynürenin	$229,96 \pm 26,61^A$	$196,62 \pm 20,28^B$	0,014	1,50
Kynürenik Asit*	$9,61 \pm 4,24^A$	$8,57 \pm 4,07^A$	0,574	0,15
Ksantürenik Asit*	$12,53 \pm 5,52^A$	$11,22 \pm 5,39^A$	0,574	0,15

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen's d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler $\mu\text{g}/100\text{g}$ üzerinden hesaplanmıştır.

Serotonin ve kynürenin miktarı bitkisel etlerde hayvansal etlerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır ($p < 0,05$). Fenol, I3PA, kynürenik asit ve ksantürenik asit miktarları bitkisel etlerde; I3AA miktarı ise hayvansal etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

Bitkisel etler soya ve bezelye proteini olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve gruplar arası protein metabolitleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.7’de yer almaktadır.

Tablo 4.7. Bitkisel Protein Türlerindeki Protein Metabolitleri

Örnek No	Bezelye	Soya	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Fenol	8,55±3,28 ^A	6,44±0,45 ^A	0,249	1,04
I3AA	10,73±12,07 ^A	9,79±5,56 ^A	0,891	0,13
I3PA	1,55±0,36 ^A	1,64±0,22 ^A	0,678	0,36
Serotonin*	31637±11301 ^A	19750±1843 ^A	0,057	0,71
Kynürenin	236,30±34,10 ^A	223,50±19,60 ^A	0,535	0,54
Kynürenik Asit	9,73±6,17 ^A	9,49±1,92 ^A	0,944	0,08
Ksantürenik Asit	12,60±7,99 ^A	12,46±2,70 ^A	0,975	0,04

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen’s d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir..

***Analizler µg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Serotonin miktarı bezelye proteini içeren etlerde anlamlıya yakın olarak daha yüksek çıkmıştır. Fenol, I3AA, kynürenin, kynürenik asit ve ksantürenik asit miktarları, bezelye proteini içeren bitkisel etlerde daha yüksek; I3PA miktarı ise soya proteini içeren etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

4.3. Amino Asit Seviyeleri

Analiz edilen 16 ürüne ait amino asit düzeyleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Analiz Edilen Örneklerin Aminoasit Seviyeleri

		Aspartik Asit	Glutamik Asit	Serin	Glisin	Histidin	Arjinin	Treonin	Alanin	Prolin
Bitkisel Et	A Marka Bitki Bazlı Schnitzel	1066 ± 32,67	2718 ± 41,12	565 ± 0,97	490 ± 8,68	340 ± 22,35 ^{GH}	960 ± 60,72	306 ± 22,97	426 ± 8,93	999 ± 53,04
	A Marka Bitki Bazlı Nugget	684 ± 46,68	2233 ± 45,62	401 ± 0,93	373 ± 6,71	244 ± 25,03 ^{HI}	641 ± 61,99	214 ± 17,92	313 ± 8,06	859 ± 47,92
	A Marka Bitki Bazlı Köfte	907 ± 32,20	2175 ± 11,53	502 ± 6,77	446 ± 15,07	320 ± 26,78 ^{GH}	733 ± 9,22	259 ± 2,06	373 ± 1,29	879 ± 47,91
	A Marka Bitki Bazlı Burger	754 ± 18,40	3042 ± 0,48	545 ± 9,34	471 ± 17,81	366 ± 38,75 ^G	757 ± 6,15	272 ± 15,34	384 ± 10,27	1165 ± 60,51
	B Marka Bitki Bazlı Schnitzel	593 ± 5,81	1386 ± 0,64	283 ± 6,32	296 ± 14,04	181 ± 4,58 ^I	417 ± 10,99	157 ± 2,37	257 ± 6,45	549 ± 45,26
	B Marka Bitki Bazlı Nugget	609 ± 4,21	1676 ± 11,43	283 ± 2,37	308 ± 2,52	181 ± 1,50 ^I	461 ± 3,24	144 ± 1,74	256 ± 1,84	642 ± 4,44
	B Marka Bitki Bazlı Köfte	1393 ± 24,02	2294 ± 39,57	710 ± 12,25	585 ± 10,10	485 ± 8,39 ^F	889 ± 15,33	419 ± 7,25	565 ± 9,77	887 ± 15,30
	B Marka Bitki Bazlı Burger	999 ± 7,53	1633 ± 12,28	446 ± 3,41	400 ± 3,07	299 ± 2,63 ^{GH}	614 ± 4,63	258 ± 2,10	374 ± 2,85	612 ± 4,60
Hayvansal Et	A Marka Schnitzel	489 ± 6,77	1483 ± 20,49	317 ± 4,43	399 ± 5,68	617 ± 8,61 ^E	540 ± 7,58	235 ± 3,54	405 ± 5,62	594 ± 8,20
	A Marka Nugget	810 ± 3,97	1817 ± 8,80	420 ± 2,16	613 ± 3,04	777 ± 3,80 ^{CD}	754 ± 3,88	303 ± 1,57	511 ± 2,59	731 ± 3,62
	A Marka Piliç Köfte	1104 ± 8,79	2006 ± 15,84	558 ± 3,15	748 ± 3,73	1260 ± 1,54 ^A	1036 ± 38,55	463 ± 6,26	709 ± 2,11	740 ± 3,57
	B Marka Schnitzel	888 ± 25,57	2669 ± 104,02	603 ± 3,75	730 ± 4,60	812 ± 64,92 ^C	947 ± 30,73	464 ± 9,92	658 ± 5,98	1017 ± 30,87
	B Marka Nugget	752 ± 10,72	2606 ± 0,85	569 ± 11,05	631 ± 22,73	677 ± 31,45 ^{DE}	746 ± 29,36	412 ± 4,18	542 ± 11,80	934 ± 53,22
	B Marka Piliç Köfte	1211 ± 4,02	2683 ± 97,72	723 ± 23,16	721 ± 25,51	1051 ± 16,78 ^B	1015 ± 56,54	655 ± 24,80	776 ± 26,93	920 ± 63,24
	C Marka Köfte	1085 ± 42,51	2330 ± 60,19	595 ± 6,30	928 ± 2,70	728 ± 7,58 ^{CD}	1035 ± 7,85	571 ± 2,21	813 ± 5,54	885 ± 50,60
	C Marka Burger	1377 ± 45,99	2572 ± 10,62	777 ± 51,07	1518 ± 119,94	1035 ± 92,60 ^B	1257 ± 106,13	755 ± 46,49	1167 ± 70,00	1204 ± 117,23

*Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 4.8. Analiz Edilen Örneklerin Aminoasit Seviyeleri (Devam)

		Trozin	Valin	Metionin	İzolösin	Lösin	Fenilalanin	Lizin	Triptofan
Bitkisel Et	A Marka Bitki Bazlı Schnitzel	408 ± 5,69	652 ± 3,65	496 ± 47,25	520 ± 10,51	902 ± 3,26	649 ± 7,42	1472 ± 18,76	72 ± 0,86
	A Marka Bitki Bazlı Nugget	294 ± 3,9	501 ± 2,95	389 ± 38,52	381 ± 6,15	664 ± 4,64	473 ± 8,13	896 ± 9,29	52 ± 0,21
	A Marka Bitki Bazlı Köfte	370 ± 2,46	579 ± 3,65	421 ± 8,78	460 ± 0,87	797 ± 3,67	566 ± 2,42	1252 ± 2,91	52 ± 0,66
	A Marka Bitki Bazlı Burger	403 ± 0,69	618 ± 2,46	430 ± 25,93	485 ± 2,35	858 ± 12,26	624 ± 0,60	1178 ± 5,37	94 ± 0,49
	B Marka Bitki Bazlı Schnitzel	227 ± 4,39	374 ± 2,51	323 ± 17,33	285 ± 4,06	483 ± 11,32	337 ± 4,19	782 ± 16,34	44 ± 0,83
	B Marka Bitki Bazlı Nugget	233 ± 1,75	410 ± 2,90	341 ± 2,43	306 ± 2,23	516 ± 3,77	368 ± 2,57	635 ± 4,38	63 ± 0,44
	B Marka Bitki Bazlı Köfte	453 ± 7,84	698 ± 12,11	521 ± 9,00	613 ± 10,59	999 ± 17,23	702 ± 12,11	1773 ± 30,58	112 ± 0,99
	B Marka Bitki Bazlı Burger	295 ± 2,34	492 ± 3,79	394 ± 3,06	402 ± 3,07	656 ± 5,29	456 ± 3,53	1144 ± 9,14	112 ± 0,68
Hayvansal Et	A Marka Schnitzel	250 ± 3,48	425 ± 5,90	365 ± 5,07	359 ± 5,01	601 ± 8,30	351 ± 4,88	1252 ± 17,40	96 ± 0,73
	A Marka Nugget	315 ± 1,62	544 ± 2,68	449 ± 2,31	448 ± 2,21	751 ± 3,69	435 ± 2,22	1551 ± 7,48	59 ± 0,51
	A Marka Piliç Köfte	407 ± 3,23	670 ± 5,33	548 ± 4,34	602 ± 4,91	967 ± 7,62	538 ± 4,43	2405 ± 19,00	104 ± 0,60
	B Marka Schnitzel	424 ± 8,22	677 ± 8,70	434 ± 2,85	510 ± 4,09	841 ± 4,05	462 ± 6,76	998 ± 8,79	125 ± 0,50
	B Marka Nugget	361 ± 12,51	581 ± 7,54	303 ± 13,65	474 ± 3,67	787 ± 14,71	456 ± 4,21	1112 ± 18,22	104 ± 0,91
	B Marka Piliç Köfte	515 ± 27,85	781 ± 17,97	427 ± 5,88	717 ± 14,18	1150 ± 43,80	655 ± 18,95	2551 ± 86,32	133 ± 0,40
	C Marka Köfte	414 ± 1,00	674 ± 15,89	445 ± 2,19	596 ± 17,15	1011 ± 10,14	543 ± 7,77	2464 ± 41,68	106 ± 0,51
	C Marka Burger	510 ± 45,31	911 ± 53,96	496 ± 40,82	741 ± 40,99	1243 ± 91,61	665 ± 42,94	2916 ± 192,88	153 ± 0,48

*Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Aminoasit düzeyleri ürünler arasında değişkenlik göstermekte olup lizin değeri bitkisel etlerde $1773 \pm 30,58$ ile $635 \pm 4,38$ arasında; hayvansal etlerde ise $153 \pm 0,48$ ile $59 \pm 0,51$ arasında değişmektedir.

Bitkisel ve hayvansal etlere ait aminoasit miktarları, gruplar arası karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.9’da yer almaktadır.

Tablo 4.9. Gruplar Arası Amino Asit Değerleri

Örnek No	Bitkisel Et	Hayvansal Et	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Aspartik Asit	876±273 ^A	965±284 ^A	0.533	0,34
Glutamik Asit	2145±563 ^A	2271±452 ^A	0.629	0,26
Serin	467±146 ^A	570±149 ^A	0.183	0,75
Glisin*	421±97 ^A	786±331 ^B	0.003	0,71
Arjinin	684±190 ^A	916±224 ^B	0.042	1,19
Alanin	369±100 ^A	698±235 ^B	0.003	1,95
Prolin	824±210 ^A	878±190 ^A	0.597	0,29
Trozin	335±85 ^A	400±91 ^A	0.167	0,78
Histidin	302±101 ^A	870±222 ^B	0.000	4,20
Treonin	254±87 ^A	482±174 ^B	0.005	1,78
Valin	541±116 ^A	658±148 ^A	0.099	0,94
Metionin	414±69 ^A	433±75 ^A	0.602	0,29
İzolösin	432±110 ^A	556±133 ^A	0.061	1,09
Lösin	734±185 ^A	919±214 ^A	0.086	0,99
Fenilalanin	522±134 ^A	513±109 ^A	0.888	0,08
Lizin	1142±372 ^A	1906±756 ^B	0.028	1,61
Triptofan	75±27 ^A	110±28 ^B	0.025	1,34

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen’s d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Hayvansal etlerde glisin, arjinin, alanin, histidin, treonin, lizin ve triptodan miktarları bitkisel etlerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır (p<0,05). Aspartik asit, glutamik asit, serin, prolin, trozin, valin, metionin, izölöysin ve löysin miktarları hayvansal etlerde daha yüksek, fenilalanin miktarı bitkisel etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

Soya ve bezelye proteini içeren bitkisel etlerde gruplar arası aminoasit miktarları karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.10’da yer almaktadır.

Tablo 4.10. Bitkisel Protein Türlerindeki Aminoasit Değerleri

Örnek No	Bezelye	Soya	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Aspartik Asit	853±170 ^A	899±379 ^A	0,834	0,18
Glutamik Asit	2.542±413 ^A	1.747±386 ^B	0,031	2,29
Serin	503±73 ^A	431±202 ^A	0,525	0,55
Glisin	445±51 ^A	397±134 ^A	0,531	0,54
Arjinin	773±134 ^A	595±213 ^A	0,209	1,15
Alanin	374±47 ^A	363±146 ^A	0,888	0,12
Prolin	976±141 ^A	673±148 ^B	0,025	2,43
Trozin	369±53 ^A	302±105 ^A	0,299	0,93
Histidin	318±53 ^A	287±144 ^A	0,699	0,33
Treonin	263±38 ^A	245±127 ^A	0,795	0,22
Valin	588±65 ^A	494±145 ^A	0,282	0,97
Metionin	434±45 ^A	395±89 ^A	0,459	0,65
İzolösin	462±59 ^A	402±150 ^A	0,484	0,61
Lösin	805±104 ^A	664±236 ^A	0,315	0,90
Fenilalanin	578±78 ^A	466±165 ^A	0,265	1,00
Lizin	1.200±238 ^A	1.084±507 ^A	0,693	0,34
Triptofan	68±20 ^A	83±35 ^A	0,475	0,62

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen's d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bezelye proteini içeren bitkisel etlerde glutamik asit ve prolin miktarları, soya proteini içeren bitkisel etlerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Serin, glisin, arjinin, alanin, trozin, histidin, treonin, valin, metionin, izolöysin, löysin, fenilalanin ve lizin miktarları bezelye proteini içeren bitkisel etlerde daha yüksek; aspartik asit, ve triptofan miktarları ise soya proteini içeren bitkisel etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

4.4. Protein, Elzem Aminoasit, Dallı Zincirli Aminoasit, Furozin ve Bloke Lizin Hesabı

Analiz edilen 16 ürüne ait protein yüzdeleri, EAA ve DZAA düzeyleri ile furozin ve bloke lizin miktarları Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Analiz Edilen Örneklerin Protein, Elzem Aminoasit, Dalı Zincirli Aminoasit, Furozin ve Bloke Lizin Seviyeleri

		Protein	EAA	DZAA	Furozin	Bloke Lizin(%)
Bitkisel Et	A Marka Bitki Bazlı Schnitzel	14,3 ± 0,1	5.406,3 ± 55,5	2.073,67 ± 11,02	9,67 ± 0,13	2,03 ± 0,06
	A Marka Bitki Bazlı Nugget	9,7 ± 0,1	3.814,0 ± 50,5	1.545,67 ± 14,01	7,52 ± 0,01	2,57 ± 0,06
	A Marka Bitki Bazlı Köfte	11,0 ± 0,1	4.707,3 ± 37,6	1.836,67 ± 0,58	6,56 ± 0,10	1,60 ± 0,00
	A Marka Bitki Bazlı Burger	13,5 ± 0,1	4.923,7 ± 97,5	1.961,00 ± 12,00	8,73 ± 0,04	2,27 ± 0,06
	B Marka Bitki Bazlı Schnitzel	7,4 ± 0,1	2.964,7 ± 62,7	1.141,3 ± 17,6	27,33 ± 0,23	10,20 ± 0,10
	B Marka Bitki Bazlı Nugget	10,9 ± 0,1	2.964,3 ± 20,1	1.232,33 ± 9,07	21,51 ± 0,27	9,87 ± 0,06
	B Marka Bitki Bazlı Köfte	12,9 ± 0,1	6.322,3 ± 107,5	2.310,7 ± 40,1	31,38 ± 0,05	5,30 ± 0,10
	B Marka Bitki Bazlı Burger	12,4 ± 0,2	4.213,3 ± 30,5	1.550,33 ± 11,68	29,20 ± 0,02	7,53 ± 0,06
Hayvansal Et	A Marka Schnitzel	11,8 ± 0,1	4.302,0 ± 58,1	1.385,3 ± 19,0	4,93 ± 0,09	1,23 ± 0,06
	A Marka Nugget	12,4 ± 0,1	5.316,7 ± 25,5	1.743,0 ± 8,54	7,95 ± 0,26	1,57 ± 0,06
	A Marka Piliç Köfte	15,2 ± 0,1	7.556,0 ± 40,5	2.238,0 ± 17,5	4,43 ± 0,06	0,60 ± 0,00
	B Marka Schnitzel	15,8 ± 0,1	5.322,3 ± 103,5	2.028,3 ± 16,56	14,69 ± 0,07	4,43 ± 0,06
	B Marka Nugget	15,0 ± 0,1	4.906,3 ± 97,1	1.841,3 ± 26,0	19,84 ± 0,14	5,33 ± 0,15
	B Marka Piliç Köfte	17,4 ± 0,1	8.119,0 ± 216	2.647,7 ± 76,0	8,22 ± 0,03	1,00 ± 0,00
	C Marka Köfte	13,3 ± 0,2	7.136,0 ± 100,0	2.280,3 ± 43,1	5,73 ± 0,09	0,70 ± 0,00
	C Marka Burger	20,4 ± 0,2	8.915,0 ± 60	2.895,0 ± 187	3,03 ± 0,02	0,30 ± 0,00

*Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bitkisel etlerdeki protein yüzdeleri $14,3 \pm 0,1$ ile $7,4 \pm 0,1$; EAA değeri $6.322,3 \pm 107,5$ ile $2.964,3 \pm 20,1$; DZAA değeri $2.310,7 \pm 40,1$ ile $1.141,3 \pm 17,6$; furozin değeri $31,38 \pm 0,05$ ile $6,56 \pm 0,100$, bloke lizin değeri $10,20 \pm 0,10$ ile $1,60 \pm 0,00$ arasında değişmektedir.

Hayvansal etlerdeki protein yüzdeleri $20,4 \pm 0,2$ ile $11,8 \pm 0,1$; EAA değeri $8.119,0 \pm 216$ ile $4.302,0 \pm 58,1$; DZAA değeri $2.895,0 \pm 187$ ile $1.385,3 \pm 19,0$; furozin değeri $19,840 \pm 0,14$ ile $3,03 \pm 0,02$, bloke lizin değeri $5,33 \pm 0,15$ ile $0,300 \pm 0,00$ arasında değişmektedir.

Bitkisel ve hayvansal etlere ait furozin, bloke lizin, EAA ve DZAA miktarları ile protein yüzdeleri gruplar arası karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.12’de yer almaktadır.

Tablo 4.12. Gruplar Arası Protein, Elzem Aminoasit, Dalı Zincirli Aminoasit (DZAA), Furozin ve Bloke Lizin Seviyeleri

Örnek No	Bitkisel Et	Hayvansal Et	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Bloke Lizin (%)*	$5,19 \pm 3,61^A$	$1,90 \pm 1,91^B$	0,015	0,60
Furozin	$17,73 \pm 10,69^A$	$8,60 \pm 5,79^A$	0,058	1,30
Protein	$11,50 \pm 2,33^A$	$15,00 \pm 2,73^B$	0,013	1,53
EAA	4.414 ± 1169^A	6.447 ± 1695^B	0,014	1,49
DZAA	1.707 ± 410^A	2.132 ± 491^A	0,080	1,01

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen’s d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Bitkisel etlerde bloke lizin miktarı anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0,05$). Hayvansal etlerde protein yüzdeleri ve EAA miktarları anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0,05$). Bitkisel etlerde furozin seviyesi, hayvansal etlere göre daha yüksek saptanmış olup, fark anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p = 0,059$). DZAA miktarı ise hayvansal etlerde hayvansal etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

Soya ve bezelye proteini içeren bitkisel etlerde gruplar arası furozin, bloke lizin, EAA ve DZAA miktarları ile protein yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.13’te yer almaktadır.

Tablo 4.13. Bitkisel Protein Türlerindeki Protein, Elzem Aminoasit (EAA), Dalı Zincirli Aminoasit (DZAA), Furozin ve Bloke Lizin Seviyeleri

Örnek No	Bezelye	Soya	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
Bloke Lizin (%)	2,13±0,43 ^A	8,25±2,28 ^B	0,011	5,94
Furozin	8,12±1,37 ^A	27,35±4,23 ^B	0,000	7,07
Protein	12,25±2,06 ^A	10,75±2,63 ^A	0,492	0,60
EAA	4.713±667 ^A	4.116±1584 ^A	0,513	0,57
DZAA	1.854±227 ^A	1.559±531 ^A	0,346	0,84

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen's d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

***Analizler mg/100g üzerinden hesaplanmıştır.

Soya proteini içeren bitkisel etlerde furozin ve bloke lizin miktarı anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,05). Protein yüzdesi ile EAA ve DZAA miktarları bezelye proteini içeren bitkisel etlerde daha yüksek çıkmasına rağmen sonuç anlamlı değildir.

4.5. Ürünlerin Etiket Bilgilerinin Karşılaştırılması

İncelenen ürünlerin etiket bilgilerinin grup bazında karşılaştırılması Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Grupların Etiket Bilgilerinin Karşılaştırılması

Örnek No	Bitkisel Et	Hayvansal Et	P Değeri	Etki Büyüklüğü (d/r)**
CHO (g)*	13,67±7,35 ^A	13,39±10,20 ^A	0,442	0,21
Şeker (g)	1,59±1,68 ^A	1,01±0,58 ^A	0,452	0,47
Yağ (g)*	13,37±6,68 ^A	16,11±3,08 ^A	0,105	0,42
Doymuş Yağ (g)*	2,52±1,35 ^A	5,49±3,16 ^B	0,038	0,53
Protein (g)	12,13±3,50 ^A	12,75±2,80 ^A	0,703	0,21
Enerji (kkal)*	231,35±54,18	250,75±25,26	0,234	0,32
Lif (g)*	3,24±1,35	1,10±0,14	0,071	0,51
Tuz (g)*	1,54±0,15	1,20±0,17	0,003	0,71

*ile belirtilen analizler normal dağılıma sahip olmadığından Mann Whitney U Analizi uygulanmıştır.

**Etki büyüklükleri normal dağılım gösteren veriler için Cohen's d, normal dağılım göstermeyen veriler için ise r katsayısı formülleri kullanılarak elde edilmiştir.

Ürünlerin etiket bilgisi incelendiğinde hayvansal etlerde doymuş yağ, bitkisel etlerde tuz miktarı anlamlı derecede yüksektir.

İncelenen ürünlere ait protein metabolitleri arasındaki korelasyon bulguları Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

4.6. Korelasyon Analizleri

Tablo 4.15. Protein Metabolitleri Arasındaki Korelasyon Bulguları

		Fenol	I3AA	I3PA	Serotonin	Kynürenin	Kynürenik_Asit
I3AA	s	0,136					
	p	0,630					
I3PA	s	0,341	0,046				
	p	0,196	0,869				
Serotonin	s	0,144	0,046	0,032			
	p	0,594	0,869	0,905			
Kynürenin	s	0,642**	0,098	0,341	0,247		
	p	0,007	0,727	0,196	0,356		
Kynürenik_Asit	s	-0,057	-0,018	0,487	0,271	0,124	
	p	0,833	0,950	0,056	0,310	0,646	
Ksantürenik_Asit	s	-0,041	-0,004	0,500*	0,259	0,134	0,999***
	p	0,880	0,990	0,049	0,333	0,621	0,000

* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

*** Korelasyon 0,001 seviyesinde anlamlıdır.

Kynürenin ile fenol düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta-güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Kynürenik asit ile ksantürenik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü, çok güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

İncelenen ürünlere ait furozin, bloke lizin, protein, EAA, DZAA arasındaki korelasyon bulguları Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Furozin, Bloke Lizin, Protein, EAA, DZAA Arasındaki Korelasyon Bulguları

		Furozin	Bloke_Lizin	Protein	EAA
Bloke_Lizin	s	0,898***			
	p	0,000			
Protein	s	-0,244	-0,498*		
	p	0,362	0,050		
EAA	s	-0,426	-0,743**	0,828***	
	p	0,099	0,001	0,000	
DZAA	s	-0,288	-0,62*	0,825***	0,959***
	p	0,279	0,010	0,000	0,000

* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

*** Korelasyon 0,001 seviyesinde anlamlıdır.

Furozin ile bloke lizin düzeyleri arasında pozitif yönlü, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bloke lizin ile EAA düzeyleri arasında negatif yönlü, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı; DZAA düzeyleri arasında negatif yönlü, orta ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

İncelenen ürünlere ait KZYA düzeyleri arasındaki korelasyon bulguları Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. KZYA Arasındaki Korelasyon Bulguları

		Asetik_Asit	Propiyonik_Asit	İsobütirik_Asit	Bütirik_Asit
Propiyonik_Asit	s	0,241			
	p	0,368			
İsobütirik_Asit	s	0,609**	0,468		
	p	0,012	0,068		
Bütirik_Asit	s	-0,153	-0,685**	-0,394	
	p	0,572	0,003	0,131	
Valerik_Asit	s	-0,368	0,029	0,05	-0,065
	p	0,161	0,914	0,854	0,812

* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

*** Korelasyon 0,001 seviyesinde anlamlıdır.

Asetik asit ile isobütirik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü, orta ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Propiyonik asit ile bütirik asit düzeyleri arasında negatif yönlü, orta ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

İncelenen ürünlerin besin değerleri ile furozin ve bloke lizin düzeylerine ait korelasyon bulguları Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Furozin Değeri ile Besin İçerikleri Arasındaki Korelasyon Bulguları

		Bloke								
		Furozin	Lizin	Tuz	Yağ	CHO	Şeker	Enerji	Lif	Protein
Furozin	s	1,000								
	p									
	N	16								
Bloke	s	,894**	1,000							
	p	0,000								
	N	16	16							
Lizin	s									
	p									
	N									
Tuz	s	,692**	,566*	1,000						
	p	0,003	0,022							
	N									

N	16	16	16						
Yağ	s	-,502*	-,533*	-,589*	1,000				
	p	0,048	0,034	0,016					
N	16	16	16	16					
CHO	s	,509*	,686**	-0,019	-0,350	1,000			
	p	0,044	0,003	0,943	0,184				
N	16	16	16	16	16				
Şeker	s	0,412	0,521	-0,022	-0,522	,641*	1,000		
	p	0,143	0,056	0,939	0,055	0,014			
N	14	14	14	14	14	14			
Enerji	s	-0,288	-0,306	-,526*	,837**	0,007	-0,400	1,000	
	p	0,280	0,250	0,036	0,000	0,978	0,156		
N	16	16	16	16	16	14	16		
Lif	s	,788*	0,400	1,000**	-0,199	0,407	-0,074	-0,185	1,000
	p	0,020	0,326		0,637	0,316	0,875	0,661	0,885
N	8	8	8	8	8	7	8	8	8
Protein	s	-0,210	-0,448	0,172	0,352	-,876**	-,784**	0,096	0,062
	p	0,436	0,082	0,525	0,182	0,000	0,001	0,725	0,885
N	16	16	16	16	16	14	16	8	16

* Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

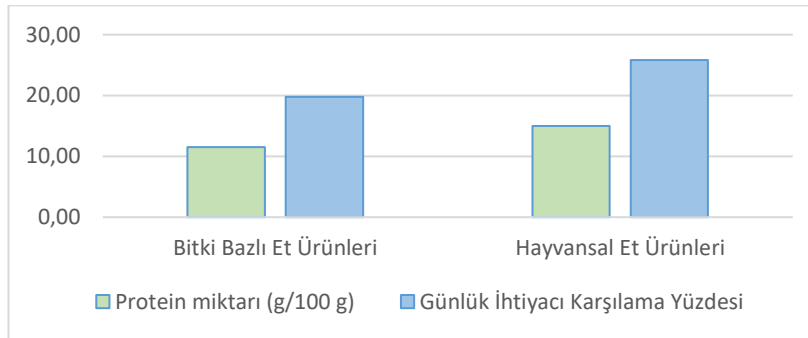
** Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

*** Korelasyon 0,001 seviyesinde anlamlıdır.

Furozin ve bloke lizin değerleri, tuz miktarı ile pozitif yönde, orta, istatistiksel olarak anlamlı; yağ miktarı ile negatif yönde, orta, istatistiksel olarak anlamlı; karbonhidrat miktarı ile ise pozitif yönde, orta, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

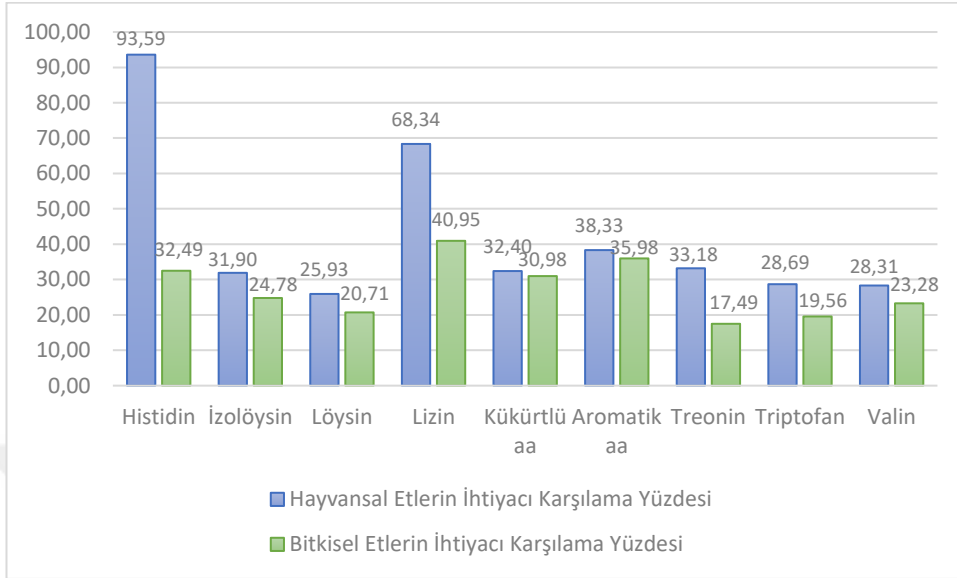
4.7. Bireyin Günlük Protein ve Amino Asit Gereksinimi Karşılama Miktarının Karşılaştırılması

100 g bitkisel ve hayvansal et tüketiminin neden olduğu protein karşılama yüzdelere ait grafik aşağıda yer almaktadır.



Şekil 4.2. Hayvansal Et ve Bitki Bazlı Et Analoglarının Günlük Protein Gereksinimini Karşılama Yüzdeleri

Bireylerin bitkisel ve hayvansal et ürünlerinden amino asit karşılama yüzdeleri grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hayvansal Et ve Bitki Bazlı Et Analoglarının Günlük Elzem Amino Asit Gereksinimini Karşılama Yüzdeleri

5. TARTIŞMA

Hayvansal beslenmeden bitkisel beslenmeye geçişte endişe duyulan önemli bir makro besin maddesi proteindir, çünkü et, yüksek sindirilebilirliği ve tüm temel amino asitlerin yeterli seviyeleri nedeniyle yüksek kaliteli proteinin iyi bir kaynağıdır. PBMA'lar, doku, renk ve tat kazandıran işlevsellik sağlamak için ana bileşen olarak bitkisel proteinler içerir. PBMA'larda kullanılmak üzere çeşitli bitkisel proteinler araştırılmıştır (192). Et benzeri ürünlerin hazırlanmasında kullanılan başlıca bileşenler soya proteini, baklagiller, sert kabuklu meyveler, tahıl proteinleri, sebzeler, mikoproteinlerdir (13). Ancak soya proteinleri, bezelye ve buğday ile birlikte PBMA'larda yaygın olarak kullanılmaktadır (192). Özellikle soya ve bezelye proteinleri ucuz ve kolayca temin edilebilir (15). Çalışmamızda kullanılan PBMA'ların içeriğini, bezelye ve soya proteini oluşturmaktadır.

Lizin oldukça reaktif bir aminoasittir. Lizin, Maillard reaksiyonundan olumsuz etkilenebilir ve Maillard hasarı görmüş gıdalarda kullanılabilirliği azalabilir. Protein ve indirgeyici şeker seviyelerine ve üretim sürecinin şiddetindeki farklılıklara bağlı olarak, lizin kullanılabilirliğinde azalmalar gözlemlenebilir. Şiddetli teknolojik işlemler, lizin biyoyararlanımını büyük ölçüde etkiler (193). Trevisan ve ark. tarafından yapılan çalışmada pişmiş ette lizin kaybı olmadığı gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda ise bitkisel etlerde bloke lizin miktarı hayvansal et ürünlerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.12).

Furozin, lizinin amino gruplarının glikoz, laktoz ve maltoz ile reaksiyonu sonucu Amadori ürünlerinin (fruktozil-lizin, laktulosil-lizin ve maltulosil-lizin) asit hidrolizi sırasında üretilir (24). Bu nedenle, furozin tayini, Maillard reaksiyonunun erken aşamasının yararlı bir göstergesidir. (194). Çalışmamızda bitkisel etlerde furozin seviyesi, hayvansal etlere göre daha yüksek saptanmış olup, fark anlamlılık sınırında bulunmuştur (Tablo 4.12). Correia ve ark. tarafından yapılan çalışmada çiğ haldeki bitki bazlı et ürünlerinde, çiğ et burgerlarına kıyasla daha yüksek miktarda furozin bulunmuştur. Pişirme sonrası ise ticari bitki bazlı et ürünlerinde anlamlı derecede artış göstermiştir. Geleneksel et ürünlerinde daha fazla artış olmasına rağmen pişirme sonrası furozin seviyesi bitki bazlı et ürünlerinde daha fazladır (26). Bu farklılık geleneksel et ürünlerinde ve bitki bazlı et ürünlerindeki glikoz ve sükroz dahil olmak üzere mono- ve disakkarit içeriklerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (26). Baharat olarak kullanılan yaygın

şeker olan sakkaroz indirgenmeyen bir şeker olduğundan, sakkarozun Amadori ürünlerinin oluşumuna katkısının oldukça küçük olduğu düşünülmektedir (194). Correia vd.'nin çalışmasında furozin artışının et burgerlarında daha yüksek olmasını sükrozdan önemli ölçüde daha reaktif olan glikoz içeriğinin, geleneksel ette önemli ölçüde daha yüksek olmasına ve Maillard reaksiyonunda kilit bir substrat olan lizin de geleneksel ette PB MBA'lara göre önemli ölçüde daha yüksek olması ile ilişkilendirmişlerdir (26). Çalışmamızda kullanılan ürünlerin etiketleri incelendiğinde, bitki bazlı et ürünlerinde doğal aroma artırıcılar kullanılmıştır (Tablo 3.1). Roldan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada doğal aroma artırıcıların eklenmesinin, herhangi bir yöntemle pişirilen örneklerde furozin konsantrasyonunda önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (195).

Glikoz ve sukroz seviyelerine ek olarak, tuz seviyesinin de furozin içeriği üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bayrak Kul ve ark. tarafından yapılan çalışmada artan tuz seviyesinin furozin içeriğini artırdığı gösterilmiştir (25). Bizim çalışmamızda furozin içeriğinin tuz içeriğiyle korele bir şekilde artması, bu bulguları desteklemektedir (Tablo 4.18). Ancak aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yamaguchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada NaCl ilavesi, furozin oluşumunu azaltmıştır (194).

Çalışmamızda soya proteini içeren bitkisel etlerde furozin ve bloke lizin miktarı anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.13). Soya fasulyesinin tüketilmeden önce işlenmesi gerektiği göz önüne alındığında, Maillard reaksiyonu, bu gıda bileşeninde ısı işlem sırasında meydana gelen ana kimyasal olaydır. Soya ürünlerinde Maillard reaksiyonunun gelişiminin başlıca belirteçleri furozin, akrilamid ve 5-hidroksimetil-2-furaldehit (HMF)'dir. N-ε-fruktosilisinin bir türevi olan furozin, ısı işlem görmüş soya fasulyesinde Maillard reaksiyonunun en önemli sonucu olan lizin kaybının göstergesi olarak izlenmektedir. Lizin kalıntıları bakımından zengin soya proteinleri, Maillard reaksiyonuna karşı oldukça duyarlıdır (193). Rodriguez ve ark. mercimek, fasulye ve bezelyeyi incelemişler ve sonuçta incelenen üç baklagilden en yüksek lizin kullanılabilirlik yüzdesine sahip olan bezelye tohumlarında furozin tespit edilemediği gözlenmiştir (196). Furozin miktarı ile kimyasal olarak kullanılabilir serbest lizin arasında doğrudan doğrusal bir korelasyon vardır. (196). Bizim çalışmamızda da bu korelasyon gösterilmiştir (Tablo 4.16).

İşleme sıcaklığı ve süresi, maillard reaksiyon ürünlerinin oluşumunu etkileyen bir faktördür. Trevisan ve ark. tarafından yapılan çalışmada kızartma yapılan etlerde ızgaraya göre daha yüksek furozin oluşumu gözlenmiştir. Fırınlanmış ette ise en düşük furozin içeriği gözlenmiştir (24). Benzer sonuç Yamaguchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada da gözlenmiştir. Çalışmada tavada pişirilmiş ve kızartılmış et örneklerinde iç sıcaklık, fırında pişirilmiş et örneğine kıyasla daha hızlı arttığından, Maillard reaksiyonunun erken aşamasında, tavada pişirilmiş ve kızartılmış et örneklerindeki furozin içeriği, fırında pişirilmiş et örneğine göre daha fazla artmıştır Bununla birlikte, tavada pişirilmiş ve kızartılmış et örneklerindeki furozin miktarının 120 mg/100 g proteinin üzerine çıkmamasının nedeninin, et örneklerinin iç sıcaklığının 100°C'nin üzerine çıkmaması olduğu düşünülmüştür. (194). Bizim çalışmamızda da pişirme sırasında örneklerin iç sıcaklığının 100 °C'nin üzerine çıkmaması, bu bulguları desteklemektedir.

Tirozinin bozunma ürünleri arasında 4-hidroksifenilpiruvat, 4-hidroksifenillaktat, 4-hidroksifenilpropionat ve 4-hidroksifenilasetat ile birlikte fenol, p-kresol ve 4-etilfenol bulunur. Bizim örneğimizde bitkisel etlerde fenol içeriği yüksek olmasına rağmen anlamlı değildir (Tablo 4.6). Izquierdo-Sandoval ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde bitki bazlı ev yapımı burgerların toplam fenol içeriği, tüm zaman noktalarında diğer tüm örneklerden daha yüksek bulunmuştur. Büyük olasılıkla polifenollerin varlığı nedeniyle, önemli ölçüde daha yüksek bir fenol konsantrasyonu sunmaktadır. Bu fark, bitki bazlı ev yapımı burger ve dana burger arasındaki amino asit bileşimine ve proteinlerin sindirilebilirliğine de bağlanabilir. İndoller, sadece bakterilerde bulunan triptofanaz enzimi aracılığıyla triptofanın mikrobiyal dönüşümüyle üretilir. Aynı çalışmada indoller dana burgerda daha yüksek bulunmuştur. Bu da sığır eti proteinlerinin indol üretimini artırabileceğini düşündürmektedir (4).

Sinha ve ark. tarafından yapılan çalışmanın bulgularına göre diyet lifi alımı, ILA ve IPA gibi faydalı triptofan metabolitleriyle pozitif korelasyon göstermektedir (197). Meiners ve ark. tarafından yapılan çalışma da benzer sonuçlar göstermiştir (198). Bizim çalışmamızda IPA, bitkisel etlerde daha yüksek çıkmıştır. Sonuç anlamlı değildir, ancak yüksek çıkmasının lif içeriğinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Tablo 4.6).

Xie ve ark. tarafından yapılan çalışmada da soya bazlı grupta 5-HT içeriği daha düşüktür. Bunu soya fasulyesindeki düşük triptofan içeriğine bağlamışlardır (199). Ancak bizim çalışmamızda bitkisel etlerdeki triptofan içeriği daha düşük olmasına rağmen serotonin

düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum bitkisel etlerdeki KZYA düzeyi ile açıklanabilir. Sindirilemeyen karbonhidratlar, bağırsak mikrobiyotası için başlıca prebiyotik ve enerji kaynakları olarak kabul edilir. Bu prebiyotik maddelerin fermantasyonu kısa zincirli yağ asitleri üretir. KZYA'ların, SERT'in ekspresyonunu ve aktivitesini azaltarak ve 5-HTR'lerin ekspresyonunu artırarak serotonerjik sistem fonksiyonunu modüle ettiği bulunmuştur. Ek olarak, sindirilemeyen karbonhidratların bulunabilirliğinin artması, triptofan yıkımına karşı koruma sağlar, bağırsak triptofan seviyelerini yükseltir ve serotonin sentezini destekler (200, 201). KZYA'lar, bakteriyel metabolizmanın belirteçleri olarak, EC hücreleriyle etkileşime girerek kolonik TPH1 mRNA ekspresyonunu artırır. Bu bulgu, KZYA'ların proksimal kolona intraluminal olarak uygulanmasının, 5-HTR3'ü uyararak kolonik geçişi hızlandırarak ve böylece kolonik kasılmayı teşvik ederek 5-HT salınımını ve üretimini önemli ölçüde artırdığını gösteren önceki araştırmalarla tutarlıdır (79). Bu sonuçlar, çalışmamızda KZYA olan asetik asidin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bitki bazlı et ürünlerinde yüksek serotonin seviyesini açıklamaktadır (Tablo 4.6).

Kynürenin miktarı çalışmamızda bitkisel et ürünlerinde anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.6). Çalışmamızda hayvansal et ürünlerinin büyük bir kısmını piliç eti oluşturmaktadır. Sadok vd.nin çalışmasının sonuçlarında, piliç etinde düşük kyn seviyesi gözlenmiştir (202). Vitalini'nin çalışmasında çeşitli bitki kaynakları incelenmiş ve genel olarak, 5-OH Triptamin ve kyn'in en bol bulunan bileşikler olduğu saptanmıştır (203). Kavrulmuş soya fasulyesinin kyn açısından iyi bir kaynak olduğu ifadesi literatürde almaktadır. Bununla birlikte yenilebilir mantarlar, serotonin, melatonin ve KYN gibi TRP metabolitleri de dahil olmak üzere indol türevlerinin kaynağıdır (204). Çalışmada kullanılan bazı bitki bazlı et ürünlerinin besin etiketine baktığımızda, mantar da bulunmaktadır. Diyet proteininin kaynağı, farklı protein kaynaklarının sindirilebilirliğindeki farklılıklar nedeniyle kolonik protein fermantasyonunu da etkileyebilir. Bitkisel proteinin daha düşük sindirilebilirliğine dayanarak, eşit miktarda hayvansal ve bitkisel protein tüketildiğinde, bitkisel proteinin daha büyük bir kısmının kolona ulaşması ve buna bağlı olarak mikrobiyota tarafından daha fazla protein fermantasyonuna yol açması beklenir (205). Fermantasyon süreci ve proteoliz, mevcut triptofan miktarını artırabilir. Fermantasyon, laktik asit bakterilerinde ve mayalarda bulunan indolamin 2,3-dioksigenaz analogları gibi enzimler yoluyla kynürenin yolunun mikrobiyal aktivasyonunu artırır. Kyn yolağından gelen TRP metabolitleri, bakteri ve

mayaların metabolizması nedeniyle fermente ürünlerde bulunur. Bu sonuçlara göre uzun süreli fermantasyon kynurenin birikimiyle bağlantılı olabilir (204, 206). Bu sonuçlar besin etiketinde maya içeriğinin olduğu bildirilen ve düşük sindirilebilirliğe sahip olan bitki bazlı et ürünlerinde yüksek Kyn seviyesini açıklamaktadır.

Bitkisel etlerde bezelye ve soya proteini karşılaştırıldığında bezelye proteini ile yapılan bitkisel etlerdeki serotonin miktarı anlamlı değere yakın olarak daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.7). Bu, soyadaki proteinin biyoerişilebilirliğinin düşük olmasından kaynaklanabilir. Soya fasulyesi, insan bağırsak sisteminde protein sindirilebilirliğini azaltabilen yüksek düzeyde faktörler içerir. Bununla birlikte, özellikle bitki proteinlerinin sindirilebilirliğinin tam olmadığı ve protein sindirilebilirliğinin amino asit profili, protein katlanması ve gıda işleme gibi çeşitli iç ve dış faktörlerden etkilenebileceği kabul edilmektedir. Ayrıca, baklagillerde ve tahıllarda bulunan proteaz inhibitörleri, tanenler ve fitatlar gibi bileşenlerin varlığıyla da azaltılabilir. Khamzaeva ve ark. tarafından yapılan çalışmada bitki bazlı süt ürünleri ve hayvansal sütler karşılaştırılmış, soya sütünün triptofan biyoerişilebilirliğinin en düşük olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda soya içeceğinin en düşük nispi protein sindirilebilirliğine (%81) sahip olduğu gösterilmiştir (207).

Kynürenin miktarı çalışmamızda bezelye proteini ile yapılan bitkisel etlerde soya proteini ile yapılan bitkisel etlere göre daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.7). Ancak sonuç anlamlı değildir. Soya fasulyesi gibi baklagillerde çoğunlukla bulunan biyoaktif maddelerden biri genisteindir. Östrojenik aktivitesi nedeniyle olası sağlık yararlarıyla bilinen izoflavonlar sınıfına ait bir kimyasaldır. Genisteinin triptofan metabolizmasında yer alan çeşitli enzimlerin aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Özellikle TDO ve IDO aktiviteleri üzerinde etkisi olabilir. Genistein, IDO ve TDO'yu bloke ederek triptofan metabolizmasını değiştirebilir (208).

Çalışmamızda bitki bazlı et ürünlerinin asetik asit değeri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.3). Son çalışmalar, PBMA tüketiminin bütirat üretimini ve mikrobiyal çeşitliliği artırarak bağırsak mikrobiyomunu olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmada da bitki bazlı burger, iki kolon segmentinde (inen ve çıkan kolonda) et burgerlerinden daha fazla KZYA ürettiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada toplam KZYA, bitki bazlı et ürünlerinin verildiği simüle edilmiş insan mikrobiyal sisteminde et burgeri verilen sisteme göre daha fazla artmıştır

(209, 210). Toribio-Mateas vd., sağlıklı yetişkinlere ticari PBMA'lar sağlamış ve bunların normal diyetleriyle birlikte tüketilmesini teşvik etmiştir. Katılımcılar, 14 günlük PBMA tüketiminden sonra veya sadece normal diyetlerini tükettikleri kontrol grubundan sonra dışkı örnekleri vermişlerdir. Sonuçlarına göre, katılımcılar haftada ortalama beş kez PBMA tüketmiş ve bu da bütirat üreten filumların nispi bolluğunda bir artışa yol açmıştır (193, 211). Bu etkiler genellikle PBMA'ların içsel özelliklerinden ziyade, içerdikleri artan diyet lifine atfedilir (209). İnsanlarda lif sindirici enzimlerin bulunmaması nedeniyle, lifler sindirimden kaçır ve sonuç olarak kolonda mikrobiyal fermentasyona maruz kalır; bu da yan ürün olarak KZYA gibi biyoaktif moleküllerin oluşmasına yol açar. Diyet liflerinin fermentasyon yeteneği, minimum düzeyde fermente edilebilir (örneğin, selüloz, lignin) liflerden yüksek oranda fermente edilebilir liflere (örneğin, fruktozlar, pektin) kadar değişir. Çalışmamızda kullanılan ürünlerin içerik bilgisine baktığımızda, soya içerikli bitkisel etlerde lif kaynağı daha çok metilselüloz ve narenciye lifi iken, bezelye kaynaklı bitkisel etlerde daha çok bezelye lifi kullanılmaktadır. Kullanılan farklı konakçı mikroorganizmalar tarafından sağlık yararları sağlamak için seçici olarak kullanılan fermente edilebilir lifler, prebiyotik lifler (örneğin, fruktozlar, galakto-oligosakkaritler) olarak sınıflandırılır (212). PBMA ürünleri, hindiba kökü, havuç, bezelye ve patatesten elde edilen, insan sağlığına çeşitli faydaları olduğu tespit edilen hemiselüloz, pektin, lignin ve selüloz dahil olmak üzere çeşitli çözünür ve çözünmez lifler içermektedir. Ek olarak, PBMA'ların temel bileşenleri olan bütün bezelye, bezelye unu ve bezelye protein konsantresindeki fitobesinler, bağırsak mikrobiyomunun düzenleyici ajanları olarak rapor edilen ve KZYA metabolize eden mikropların büyümesini destekleyen lutein, genistein, daidzein ve ferulik asit gibi fitobesinler de içermektedir (211). PBMA'larda genellikle kullanılan soya proteininin ana bileşenlerinden β -konglisinin (β -CG) KZYA ve bunları üreten bakterilerin bolluğunu artırdığı bulunmuştur. β -CG sindirilemeyen bir proteindir ve duodenumda sindirilmeden kalır. Sindirilemeyen karbonhidratlar, bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA'lara fermente edilir. β -CG sindirime dirençli bir glikoprotein olduğundan, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek KZYA üretmesi muhtemeldir (213).

Hayvansal gıdalar, hassas nüfus gruplarında amino asit eksikliklerini önlemede önemli bir rol oynayabilecek yüksek kaliteli protein kaynakları olduğundan, et analoglarının protein kalitesini değerlendirmek önemlidir (22). Çalışmamızda hayvansal etlerde protein yüzdelерinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12). Curtain ve

ark.'nın çalışmasında da bitki bazlı burger ve kıymalarda anlamlı olarak daha düşük protein miktarı gözlemlenmiştir (214). İnce bağırsaktaki sindirim sırasında, lipidler lipazlar tarafından parçalanarak proteinlerin yüzey alanını artırır. Bu proteinler proteazlara maruz kalır. Yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre, diyet lifleri hidrojen bağları ve van der Waals kuvvetleri yoluyla proteinle bağlanarak protein hidrolizini önleyebilir. Diyet lifleri ayrıca safra tuzları, serbest yağ asitleri, kalsiyum iyonları, gastrointestinal sıvılarla etkileşime girerek ve sıvılardaki karıştırma ve taşıma olaylarını değiştirerek makro besinlerin sindirimini de etkileyebilir (11, 215). İnsanların gıda tercihine alternatif proteinler eklemek için kullanılan bitki bazlı et ürünlerinde iyi bir yapı elde etmek için yapılan yoğun işlemler protein kalitesini ve bütünlüğünü etkileyebilir. Üründe viskoelastik bir yapı elde etmek için 140-180 °C'ye kadar ulaşabilen bir sıcaklık artışı gerektirir. Sıcaklık artışının neden olduğu disülfid bağlarının azalması nedeniyle ürünün yapısı etkilenir. Aynı zamanda tekstüre işleminde çözünürlük değişiklikleri, protein oksidasyonu ve denatürasyonu gibi protein modifikasyonları meydana gelebilir ve bu da protein kalitesinde azalmaya yol açar (15). Isıl işlem, proteinleri denatüre edebilir ve amino asit kalıntılarını açığa çıkararak gıda matrisindeki diğer bileşenlerle molekül içi ve moleküller arası etkileşimlere girerek sindirime direnç gösterebilen ve temel amino asitlerin biyoyararlanımını azaltabilen kompleksler oluşturabilir (192). Bitki bazlı ürünlerdeki değerli besin maddelerinin ve sağlığı destekleyici bileşenlerin işleme sırasında kaybolma riski de vardır. Et analoglarında anti-besin bileşenlerinin (örneğin, proteaz inhibitörleri, fitik asit ve oksalatlar) varlığı da önem taşımaktadır (14). Ek olarak, PBMA'larda kullanılan bağlayıcı maddeler gibi diğer bileşenler, kimusun daha viskoz hale gelmesine neden olarak yetersiz karışmaya ve proteazların erişilebilirliğinin azalmasına yol açabilir (192).

Çalışmamızda hayvansal etlerde EAA miktarları anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.12). Yang vd.'nin çalışmasında toplam amino asitlerdeki esansiyel amino asit oranı (EAA/TAA) da bitki bazlı et analoglarının daha az esansiyel amino asit içerdiğini göstermiştir (216). Pham ve ark.'nın çalışmasında, PBMA ürünlerinin tüketiminden sonra plazma düzeyinde toplam amino asitlerde, EAA'larda, NEAA'larda ve DZAA'larda önemli bir azalma olduğu saptanmıştır (217). Kouw'un çalışmasında ise tavuk tüketimi sonrasında plazma lösin ve EAA konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (218). Bu durum, bitkisel protein kaynaklarındaki anti-besin faktörlerinin varlığına atfedilebilir (217). PBMA'lardaki proteinler ve diğer biyomoleküller arasındaki etkileşimler, protein

sindirilebilirliğini değiştirerek EAA'ların biyoyararlanımını etkileyebilir. Örneğin, PBMA'ların gıda matrisi içindeki olası etkileşimler, proteazların erişimini engelleyebilir ve peptit bağlarının parçalanmasını sınırlayabilir (192).

Çalışmamızda hayvansal etlerde glisin, arjinin, alanin, histidin, treonin, lizin ve triptofan miktarları bitkisel etlerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.9). Izquierdo-Sandoval ve ark. tarafından yapılan çalışma da glisin ve lizin açısından benzer sonuç göstermiştir. Çalışmada bitki bazlı alternatifler düşük metiyonin, glisin ve lizin seviyeleri, ancak yüksek glutamik ve aspartik asit seviyeleri göstermiştir. Et burgerlarında bulunan amino asitler arasında alanin, glutamin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, triptofan ve valin en bol bulunanlar iken, PBMA'da prolin ve asparagin daha baskındır (4). De Marchi ve ark. tarafından yapılan çalışma ise alanin, glisin ve metiyonin, bitki bazlı burgerda, hayvansal burgera göre daha az miktarda bulunmuştur (219). Bitki bazlı et analoglarının ana bileşenleri soya proteini ve bezelye proteinidir. Baklagil proteinleri, hayvansal kaynaklı proteinler için iyi alternatifler olarak kabul edilse de baklagil proteinleri genellikle hayvansal kaynaklı proteinlere kıyasla çeşitli amino asitlerin daha düşük içeriğine sahiptir. Çalışmamızda kullanılan bitki bazlı burgerların içeriklerine bakıldığında, bezelye ve soya proteini dışında buğday unu, buğday proteini, maya kullanılmıştır. Fonksiyonel ve besleyici nedenlerle formüllere eklenen tahıl proteinlerinin amino asit bileşimi optimal değildir ve başlıca sınırlayıcı amino asitler lizin ve treonindir. Baklagil ve tahıl proteinlerinin kombinasyonu amino asit bileşiminin dengesini belirli bir ölçüde iyileştirebilse de, deneysel sonuçlar neredeyse tüm bitki bazlı et analoglarında bir veya birkaç sınırlayıcı amino asidin bulunduğunu göstermiştir (216). Baklagil proteinlerinin tahıl proteinleriyle tamamlanması, muhtemelen kullanılan miktarlar nedeniyle, sınırlayıcı amino asit seviyelerini düzeltmemiştir. Tahılların yaklaşık %10-15 protein içeriği vardır ve bu nedenle, protein izolatları PMBA formülasyonunda kullanılmadığı sürece, baklagil proteinlerindeki sınırlayıcı amino asitleri yeterince karşılamayabilirler (192). Anti-besin faktörlerinin (örneğin, tripsin ve kimotripsin inhibitörleri, fitatlar, polifenoller) varlığı nedeniyle bitki proteinlerinin daha düşük sindirilebilirliği veya bileşenler arasında oluşan sindirime dirençli ağlar bu farklılıklara yol açabilir (217).

Bezelye proteini içeren bitkisel etlerde glutamik asit ve prolin miktarları, soya proteini içeren bitkisel etlerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.10). Literatürde

çeşitli besin kaynaklı proteinlerin aminoasit içeriğini inceleyen bir çalışmada soya proteininin bezelye proteininden daha yüksek prolin içeriği gözlenmiş olsa da (bezelyede ve soyada sırasıyla 3,1 ve 3,3 g/100 g), bizim çalışmamızda yer alan bezelye bazlı bitkisel et ürünlerinden bazıları buğday proteini de içermektedir ve adı geçen çalışmada buğday proteininin prolin içeriği 8,8 g/100 g olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada glutamik asit miktarı bezelye proteininde soya proteinine oranla daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (bezelyede ve soyada sırasıyla 12,9 ve 12,4 g/100 g (220)).

Et analogları için kabul edilebilir doku ve lezzetin geliştirilmesi, gıda üreticileri için genellikle en büyük zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Et analogları, herhangi bir et içeren bileşen olmadan, sulandırılıp pişirildiğinde etin görünümüne, dokusuna, tadına ve rengine benzemeyi amaçlar. NOVA sınıflandırmasına göre, PBMA'lar, bütün gıda bileşenlerinin yokluğu, birden fazla katkı maddesinin kullanımı ve üretimlerinde gerekli olan kapsamlı işleme nedeniyle ultra işlenmiş olarak kategorize edilebilir. Duyusal özelliklerini geliştirmek ve bazen ürünleri güçlendirmek ve emülsifikasyon gibi fonksiyonel özellikleri değiştirmek için katkı maddeleri eklenir. Bileşenlerin kombinasyonu, duyusal özellikler açısından kabul edilebilir et analogları ortaya çıkarır. Mevcut et analoglarının doku, lezzet, renk gibi karakteristik özellikleri, kullanılan bileşenlere bağlıdır. Bu nedenle, son dokuyu iyileştirmek veya hammadelerin dokulandırılmasına yardımcı olmak için küçük bileşenler veya kimyasallar kullanılabilir. Yaygın katkı maddeleri arasında aroma vericiler, yağlar, bağlayıcı maddeler ve renklendiriciler bulunur. Soya proteini izolatları ve konsantreleri, buğday gluteni, yumurta akı ve hidrokolloidler ve nişastalar gibi diğer bağlayıcı maddeler, ürünün su tutma kapasitesini, dokusunu ve emülsifikasyon özelliklerini ince ayarlamak ve işleme koşullarını etkilemek için eklenir. Ürünün dokusu, tadı ve görünümü tüketicinin kabulü için belirleyici bir faktördür, bu nedenle aroma vericiler ve renklendiriciler kullanılır; ürüne katılan yağ miktarı da son gıda ürününün aromaları, rengi ve dokusunda rol oynayabilir (161, 192). Çalışmamızda kullanılan bitki bazlı et ürünlerinin etiket bilgisi, bu ürünlerin kullanıldığını doğrulamaktadır (Tablo 3.1).

Yapılan çalışmada bitki bazlı et ürünlerinde tuz içeriği anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Lif içeriği anlamlı olmasa da hesaplanan etki büyüklüğü ($d > 0,5$), gruplar arasında farkın önemli olduğunu göstermektedir. Doymuş yağ miktarı ise hayvansal etlerde anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.14). Çalışmamızdaki bulgular, Costa Catala vd.'nin

çalışmasıyla uyumludur (221). Besin bileşimi açısından, büyük değişkenliklerine rağmen, PBMA'lar genellikle daha düşük doymuş yağ ve daha yüksek lif içeriğine sahiptir. Ancak, takviye edilmedikleri takdirde, B12 vitamini ve demir gibi mikro besin maddeleri açısından hayvansal etten doğal olarak daha düşük olabilirler (222). Yang ve ark., farklı et ürünlerini dört PBMA ile karşılaştırdığında, makro besin seviyelerinde önemli farklılıklar gözlemlemişlerdir. PBMA'lar, et ürünlerine göre %30 daha az protein ve %50 daha fazla yağ içermektedir. PBMA'ların lif içeriği yaklaşık %5 iken, ette toplam karbonhidrat ve diyet lifi kaydedilmemiştir (216). Et, PBMA'lardan yirmi kat daha fazla kolesterol içerirken, PBMA'lar etten yaklaşık sekiz kat daha fazla sodyum içerir. Avustralya, Hollanda ve İngiltere pazarlarındaki PBMA'lar ayrıca etten daha az doymuş yağ, daha yüksek karbonhidrat ve daha yüksek diyet lifi içerir (192). Bitkisel bazlı gıdaların daha yüksek miktarlarda tüketiminin neden olduğu sağlıkla ilişkili faydalar büyük ölçüde yüksek diyet lifi içeriğine atfedilmiştir. Belobrajdic vd.'nin çalışmasında, bitki bazlı kıymanın diyet lifi içeriğinin yaş ağırlığının %6,7'si olduğu bulunmuştur; bu nedenle standart bir porsiyon (125 g) ~8,4 g lif sağlaması beklenir. Ek olarak, incelenen bitki bazlı kıyma hem çözünür hem de çözünmez lif içerir (223). Diyet lifi alımı, genel metabolik sağlıkla (insülin duyarlılığı da dahil olmak üzere temel yollar aracılığıyla) ve kardiyovasküler hastalık, kolon sağlığı, bağırsak hareketliliği ve kolorektal karsinom riski gibi çeşitli diğer patolojilerle ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotası, iştahın düzenlenmesi, metabolik süreçler ve kronik inflamatuvar yollar da dahil olmak üzere diyet lifinin faydalı etkilerinin önemli bir aracısı olarak işlev görür (224).

Bazı PMBA'lara tadı iyileştirmek için önemli miktarda tuz da eklenmektedir (192, 214, 225, 226). Bitkisel bazlı diyetler genellikle düşük sodyum içerirken, PBMA ürünleri işleme nedeniyle yüksek sodyum seviyelerine sahip olabilir (209). Alessandri vd.'nin çalışmasında, PBMA'daki tuz içeriği yüksek bulunmuştur ve ürünlerin yalnızca yaklaşık dörtte biri belirlenen tuz hedeflerini karşılamıştır (225). Bununla birlikte Costa Catala vd.'nin çalışmasında, tuz içeriği, hayvansal kökenli burgerlere göre bitkisel kökenli burgerlerde anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Bitkisel kökenli olanlarda tuz esas olarak organoleptik nedenlerle kullanılır (221). Aşırı diyet tuzu (sodyum klorür) alımı, hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir; bu da özellikle inme ve diğer kardiyovasküler patolojiler ile böbrek hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Bunun yanı sıra, yüksek tuz alımı veya tuzlu yiyeceklerin tercih edilmesi, mide kanseri ile pozitif olarak ilişkilendirilmektedir ve yapılan çalışmalar muhtemelen obezite ile de ilişkili olduğunu

göstermektedir (227). Tuz alımı, ölüm ve hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir ve gıdalardaki tuzun azaltılması, halk sağlığını iyileştirmek için bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (225).

Costa Catala vd.'nin çalışmasında bitki bazlı et ürünlerinin şeker içeriğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Birçok tüketicinin bitki bazlı et alternatiflerinin daha düşük kalori içeriğine sahip olduğu yönündeki algısının aksine, iki türün kalori değerleri birbirine çok benzerdir (221). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızda şeker içeriği her ne kadar p değeri anlamlı olarak ifade edilen değerin üzerinde kalsa da orta düzeyde etki büyüklüğü mevcuttur. Enerji açısından ise herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.14).

Çalışmamız, bitki bazlı et ürünlerini ve hayvansal et ürünlerini protein değerleri ve metabolitleri açısından kapsamlı bir şekilde ele alması bakımından literatüre güncel bir katkı sunmaktadır. Aynı zamanda sürdürülebilirlik kapsamında piyasaya sunulan ürünler için bir bakış açısı sunmaktadır. Ancak çalışmada kullanılan ürün sayısının kısıtlı olması çalışmanın temel sınırlılığıdır. Daha ileri aşamalar için kullanılan bitki bazlı et ürünlerinin türleri ve sayısı genişletilebilir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında sekiz adet ticari bitki bazlı et ürünü ve hayvansal et ürünleri incelenmiş, ürünler paket arkası etiket bilgilerine göre pişirilmiştir. Bu ürünlerin furozin miktarları, in vitro sindirime tabii tutulduktan sonra amino asit, kısa zincirli yağ asitleri ve protein metabolitleri miktarları analiz edilmiş ve karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

- Kısa zincirli yağ asitlerinden asetik asidin miktarı bitki bazlı et ürünlerinde hayvansal et ürünlerine göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Propiyonik asit, isobütirik asit, bütirik asit ve valerik asit açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- Bitki bazlı et ürünlerinde bezelye ve soya içerikleri ayrıca değerlendirilmiş ve kısa zincirli yağ asit değerleri bakımından farklılık gözlenmemiştir.
- Protein metabolitleri bakımından değerlendirildiğinde serotonin ve kynürenin miktarı bitki bazlı et ürünlerinde anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Bu metabolitler, sağlık açısından birçok faydaya sahiptir. Diğer protein metabolitlerinden fenol, I3AA, I3PA, kynürenik asit ve ksantürenik asit açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- Bitki bazlı et ürünlerinden bezelye içerikli olan ve soya içerikli olan ürünlerin protein metabolitleri açısından karşılaştırılması, anlamlı bir sonuç vermese de özellikle serotonin değerinin anlamlılık sınırına yakın olması ve etki büyüklüğünün çok yüksek çıkması, bu ürünlerin potansiyel bir farklılık taşıdığını göstermektedir. Serotonin miktarı bezelye içerikli olan bitki bazlı et ürünlerinde daha yüksektir.
- Gruplar arası amino asit değerlerine baktığımızda hayvansal et ürünlerinin glisin, arjinin, alanin, histidin, treonin, lizin ve triptofan içeriği bitki bazlı et ürünlerinden anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$). Elzem amino asitler açısından değerlendirildiğinde de hayvansal etlerde miktarın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Burada hayvansal et ürünlerinin amino asit miktarları açısından daha avantajlı olabileceği görülmektedir.
- Bitki bazlı et ürünlerinden bezelye içerikli olan ürünlerin glutamik asit ve prolin miktarı soya içerikli olan ürünlere göre anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Diğer amino asitler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

- Furozin, Maillard reaksiyonunun erken aşamasının bir belirteci olarak kabul edilir ve protein kalitesinin bir ölçüsü olan bloke lizin hesabında kullanılır. Bu bağlamda ürünlerin lizin, protein ve furozin içerikleri dikkate alınarak bloke lizin hesabı yapılmış ve bitki bazlı et ürünlerinde bloke lizin miktarının hayvansal et ürünlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
- Yüksek tuz seviyesi de yüksek furozinin nedeni olarak daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda yer alan korelasyon bulguları da bunu doğrulamaktadır.
- Bitki bazlı et ürünleri bezelye ve soya içerikleri bakımından değerlendirildiğinde furozin ve bloke lizin açısından furozin ve bloke lizinin soya bazlı ürünlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Daha önce yapılan çalışmalar da göz önüne alındığında, soya proteinlerinin Maillard reaksiyonuna karşı oldukça duyarlı olduğu söylenebilir.
- Besinlerin etiket bilgileri karşılaştırıldığında bitki bazlı et ürünlerinin tuz içeriği anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Ürünlerin işlenmesinden kaynaklanan bu yüksek tuz miktarı, hipertansiyon vb. hastalıklarla ilişkilidir.

7. ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında hayvansal et ürünleri ve bitki bazlı et ürünleri değerlendirilmiştir. Ancak ileri araştırmalar için çalışmanın kapsamının genişletilmesi, hayvansal et ürünlerinin de beyaz et ve kırmızı et içerikleri ayrı bir şekilde ele alınarak analiz edilmesi, metabolitlerin ve protein içeriklerinin ve bunlara etki eden faktörlerin karşılaştırılmasında daha fazla avantaj sağlayacaktır.

Çalışmamız 16 ürünle sınırlandırılmıştır. Ancak ileri çalışmalarda ürün miktarının daha geniş tutulması, analiz sonuçlarının daha sağlıklı değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Elde edilen bulgular göz önüne alındığında sağlık açısından faydalarının olduğu kynürenin ve serotonin gibi protein metabolitlerinin bitki bazlı et ürünlerinde daha yüksek çıkması, bu ürünlerin, sağlıklı beslenme kapsamında hayvansal et ürünlerine potansiyel bir alternatif olarak katkı sağlayacağı düşünülebilir. Ancak daha fazla metabolitler göz önüne alınarak daha kapsamlı bir çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu ürünler protein kalitesi açısından değerlendirildiğinde, hayvansal et ürünlerinin avantajlı olduğu söylenebilir. Bu nedenle bitki bazlı et ürünleri tüketirken alınan protein ve amino asitlerin miktarı ve protein kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu noktada bezelye proteinleri, soya proteinlerine göre daha çok avantaj sağlar.

Protein kalitesi açısından yapılan değerlendirme, üretim sürecine de entegre edilmeli ve bitki bazlı et ürünlerinin üretiminde protein kalitesini artıracak formülasyonlar geliştirilmelidir.

Bu ürünlerin ultra işlenmiş ürünler olduğu unutulmamalıdır. İçeriğindeki tuz miktarının hayvansal et ürünlerine kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle, bu ürünlerin tüketiminde tuz miktarının dikkate alınması ve satın alırken etiket bilgileri okunarak daha düşük tuz içerikli ürünlerin tercih edilmesi gerekir.

Ürünlerin etiket bilgisi incelendiğinde bitki bazlı et ürünlerinin renklendirici, aroma verici gibi katkı maddeleri içerdiği unutulmamalıdır. Ürünlerin satın alınmasında etiket bilgilerinin okunması bu noktada önem taşır.

Sürdürülebilirlik açısından değerlendirildiğinde hayvansal et ürünlerin sera gazı emisyonunu, karbon ve su ayak izini, arazi kullanımını artırdığı unutulmamalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Stadnik, J. (2024). "Nutritional Value of Meat and Meat Products and Their Role in Human Health." *Nutrients* 16(10).
2. Du, Q., Tu, M., Liu, J., Ding, Y., Zeng, X., & Pan, D (2023). "Plant-based meat analogs and fat substitutes, structuring technology and protein digestion: A review." *Food Research International* 170: 112959. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112959>.
3. Cheon, B. K., Tan, Y. F., & Forde, C. G. (2025). Food essentialism is associated with perceptions of plant-based meat alternatives possessing properties of meat-based products. *Food quality and preference*, 123, 105328. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2024.105328>
4. 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>
5. Portune, K.J., Beaumont, M., Davila, A., 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, ISSN 0924-2244, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.011>.
6. Diether, N. E. and B. P. Willing (2019). "Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction." *Microorganisms* 7(1).
7. de Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71(5), 1020–1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
8. Libera, J., Howiecka, K., Stasiak., D. (2021). "Consumption of processed red meat and its impact on human health: A review." *International Journal of Food Science and Technology* 56(12): 6115-6123.
9. Sivasubramanian, B. P., Dave, M., Panchal, V., Saifa-Bonsu, J., Konka, S., Noei, F., Nagaraj, S., Terpari, U., Savani, P., Vekaria, P. H., Samala Venkata, V., & Manjani, L. (2023). Comprehensive Review of Red Meat Consumption and the Risk of Cancer. *Cureus*, 15(9), e45324. <https://doi.org/10.7759/cureus.45324>
10. Farchi S, De Sario M, Lapucci E, Davoli M, Michelozzi P (2017) Meat consumption reduction in Italian regions: Health co-benefits and decreases in GHG emissions. *PLoS ONE* 12(8): e0182960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182960>
11. Mazumder, M. A. R., Panpipat, W., Chaijan, M., Shetty, K., Rawdkuen, S., (2023). "Role of plant protein on the quality and structure of meat analogs: A new perspective for vegetarian foods." *Future Foods* 8: 100280; 2666-8335, <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2023.100280>.

12. González, N., Marquès, M., Nadal, M., & Domingo, J. L. (2020). Meat consumption: Which are the current global risks? A review of recent (2010-2020) evidences. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 137, 109341. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109341>
13. Kumar, P., Chatli, M. K., Mehta, N., Singh, P., Malav, O. P., & Verma, A. K. (2017). Meat analogues: Health promising sustainable meat substitutes. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(5), 923–932. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.939739>
14. Kołodziejczak, K., Onopiuk, A., Szpicer, A., & Poltorak, A. (2021). Meat Analogues in the Perspective of Recent Scientific Research: A Review. *Foods (Basel, Switzerland)*, 11(1), 105. <https://doi.org/10.3390/foods11010105>
15. Cutroneo, S., Prandi, B., Faccini, A., Pellegrini, N., Sforza, S., & Tedeschi, T. (2023). Comparison of protein quality and digestibility between plant-based and meat-based burgers. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 172, 113183. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113183>
16. Bou, R., Navarro-Vozmediano, P., Domínguez, R., López-Gómez, M., Pinent, M., Ribas-Agustí, A., Benedito, J. J., Lorenzo, J. M., Terra, X., García-Pérez, J. V., Pateiro, M., Herrera-Cervera, J. A., & Jorba-Martín, R. (2022). Application of emerging technologies to obtain legume protein isolates with improved techno-functional properties and health effects. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 21(3), 2200–2232. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12936>
17. Hertzler, S. R., Lieblein-Boff, J. C., Weiler, M., & Allgeier, C. (2020). Plant Proteins: Assessing Their Nutritional Quality and Effects on Health and Physical Function. *Nutrients*, 12(12), 3704. <https://doi.org/10.3390/nu12123704>
18. Wu G. (2016). Dietary protein intake and human health. *Food & function*, 7(3), 1251–1265. <https://doi.org/10.1039/c5fo01530h>
19. Watson, J. 2019. Plant-based meat market to reach USD 30.92 Billion by 2026. Reports and Data. <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/14/1929284/0/en/Plant-based-Meat-Market-To-Reach-USD-30-92-Billion-By-2026-Reports-And-Data.html>/(accessed on December, 2025).
20. van Vliet, S., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Provenza, F. D., Kronberg, S. L., Pieper, C. F., & Huffman, K. M. (2021). A metabolomics comparison of plant-based meat and grass-fed meat indicates large nutritional differences despite comparable Nutrition Facts panels. *Scientific reports*, 11(1), 13828. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93100-3>
21. Wanders, A. J., Heerschop, S. N., Biesbroek, S., & Dötsch-Klerk, M. (2025). Replacing Animal Meat with Plant-Based Meat Alternatives: The Impact of Protein Quality on Protein Adequacy in the Dutch Diet. *Current developments in nutrition*, 9(3), 104562. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2025.104562>
22. Hammer, L., Sägeser, C., Siegrist, A., Arcari, M., Goessler, M., Scheuchzer, P., Müller, M., Denkel, C., Dimpler, J., Mathys, A., Egger, L., Portmann, R., & Moretti, D. (2025). Influence of processing on protein quality and environmental

- impact assessment of soy-based meat analogues. *Food research international* (Ottawa, Ont.), 222(Pt 1), 117636. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.117636>
23. Garza-Caballero, S., Heredia-Olea, E., Tejada-Ortigoza, V., Rivera Del Rio, A., & Espinosa-Ramírez, J. (2025). Development and characterization of texturized vegetable proteins with faba bean, sesame, and amaranth for protein quality improvement. *Food chemistry*, 492(Pt 2), 145381. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.145381>.
 24. Trevisan, A. J., de Almeida Lima, D., Sampaio, G. R., Soares, R. A., & Markowicz Bastos, D. H. (2016). Influence of home cooking conditions on Maillard reaction products in beef. *Food chemistry*, 196, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.008>.
 25. Bayrak Kul, D., Anlar, P., Yılmaz Oral F. Y., Kaya, M., Kaban, G. (2021). "Furosine and Nε-carboxymethyl-lysine in cooked meat product (kavurma): Effects of salt and fat levels during storage." *Journal of Stored Products Research* 93: 101856. ISSN 0022-474X, <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2021.101856>.
 26. Silva Barbosa Correia, B., Drud-Heydary Nielsen, S., Jorkowski, J., Arildsen Jakobsen, L. M., Zacherl, C., & Bertram, H. C. (2024). Maillard reaction products and metabolite profile of plant-based meat burgers compared with traditional meat burgers and cooking-induced alterations. *Food chemistry*, 445, 138705. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.138705>
 27. Yang, Y. C., Wang, Z. H., & Yin, M. C. (2018). Content of nitric oxide and glycative compounds in cured meat products-Negative impact upon health. *BioMedicine*, 8(2), 10. <https://doi.org/10.1051/bmdcn/2018080210>
 28. Zenker, H. E., , van Lieshout, G. A. A., , van Gool, M. P., , Bragt, M. C. E., , & Hettinga, K. A., (2020). Lysine blockage of milk proteins in infant formula impairs overall protein digestibility and peptide release. *Food & function*, 11(1), 358–369. <https://doi.org/10.1039/c9fo02097g>
 29. Mesías, M., Sáez-Escudero, L., Morales, F. J., & Delgado-Andrade, C. (2019). Occurrence of Furosine and Hydroxymethylfurfural in Breakfast Cereals. Evolution of the Spanish Market from 2006 to 2018. *Foods* (Basel, Switzerland), 8(5), 158. <https://doi.org/10.3390/foods8050158>
 30. Saeed, Y., Wang, J. Q., & Zheng, N. (2017). Furosine induces DNA damage and cell death in selected human cell lines: a strong toxicant to kidney Hek-293 cells. *Food science and biotechnology*, 26(4), 1093–1101. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0131-1>
 31. Mehta, B. M. and H. C. Deeth (2016). "Blocked Lysine in Dairy Products: Formation, Occurrence, Analysis, and Nutritional Implications." *Compr Rev Food Sci Food Saf* 15(1): 206-218.
 32. Rodríguez-Romero, J. J., Durán-Castañeda, A. C., Cárdenas-Castro, A. P., Sánchez-Burgos, J. A., Zamora-Gasga, V. M., & Sáyago-Ayerdi, S. G. (2021). What we know about protein gut metabolites: Implications and insights for human health and diseases. *Food chemistry: X*, 13, 100195. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2021.100195>

33. 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.
34. Liu, Y., Pei, Z., Pan, T., Wang, H., Chen, W., & Lu, W. (2023). Indole metabolites and colorectal cancer: Gut microbial tryptophan metabolism, host gut microbiome biomarkers, and potential intervention mechanisms. *Microbiological research*, 272, 127392. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127392>
35. Al Hinai, E. A., Kullamethee, P., Rowland, I. R., Swann, J., Walton, G. E., & Commane, D. M. (2019). Modelling the role of microbial p-cresol in colorectal genotoxicity. *Gut microbes*, 10(3), 398–411. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1534514>
36. Zhang, B., Jiang, M., Zhao, J., Song, Y., Du, W., & Shi, J. (2022). The Mechanism Underlying the Influence of Indole-3-Propionic Acid: A Relevance to Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 841703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.841703>
37. Song, P., Peng, Z., & Guo, X. (2025). Gut microbial metabolites in cancer therapy. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 36(1), 55–69. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.06.016>
38. Saito, Y., Sato, T., Nomoto, K., & Tsuji, H. (2018). Identification of phenol- and p-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites. *FEMS microbiology ecology*, 94(9), fiy125. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy125>
39. Fang, Q., Liu, N., Zheng, B., Guo, F., Zeng, X., Huang, X., & Ouyang, D. (2021). Roles of Gut Microbial Metabolites in Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in endocrinology*, 12, 636175. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.636175>
40. Pedersen, G., Brynskov, J., & 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>
41. 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. *Nutrition and cancer*, 60(2), 259–266. <https://doi.org/10.1080/01635580701649644>
42. 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>
43. McCall, I. C., Betanzos, A., Weber, D. A., Nava, P., Miller, G. W., & Parkos, C. A. (2009). Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization. *Toxicology and applied pharmacology*, 241(1), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.08.002>
44. Iizuka, R., Kawakami, K., Chiba, K. (2009). "Gut bacteria producing phenols disturb keratinocyte differentiation in human skin." *Microbial Ecology in Health and Disease* 21:3-4, 221-227, <https://doi.org/10.3109/08910600903429060>.

45. Iizuka, R., Kawakami, K., Izawa, N., Chiba, K. (2009). "Phenols produced by gut bacteria affect the skin in hairless mice." *Microbial Ecology in Health and Disease* 21(1): 50-56.
46. Zhang, Y., Chen, R., Zhang, D., Qi, S., & Liu, Y. (2023). Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other?. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 160, 114295. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114295>
47. Victoria-Montesinos, D., García-Muñoz, A. M., Mercader-Ros, M. T., Lucas-Abellán, C., González-Monjarás, M., & Barcina-Pérez, P. (2025). The role of microbial-derived p-Cresol in autism spectrum disorder: A systematic review of the gut-brain axis. *Clinical nutrition ESPEN*, 69, 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.08.010>
48. Shiba, T., Kawakami, K., Sasaki, T., Makino, I., Kato, I., Kobayashi, T., Uchida, K., & Kaneko, K. (2014). Effects of intestinal bacteria-derived p-cresyl sulfate on Th1-type immune response in vivo and in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*, 274(2), 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.10.016>
49. Persico, A. M. and V. Napolioni (2013). "Urinary p-cresol in autism spectrum disorder." *Neurotoxicology and Teratology* 36: 82-90.
50. Simeoni, M., Di Paola, R., Abate, M., Zappavigna, S., Caraglia, M., Trevisani, F. (2024). WCN24-804 Intestinal dysbiosis-related uremic toxins and colon cancer: P-cresyl sulphate and Indoxyl sulphate stimulate colon cancer progression in patients with CKD, *Kidney International Reports*, 9;4:621-622, ISSN 2468-0249, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1308>.
51. Rumanli, Z., Vural, İ. M., Alp Avcı, G., (2025). "Chronic kidney disease, uremic toxins and microbiota." *Microbiota and Host* 3(1) <https://doi.org/10.1530/MAH-24-0012>
52. Zhang, Y., Han, X., Feng, T., Li, Z., Yu, H., Chen, Y., Gao, Y., Gao, Q., Zhang, L., Li, S., Shi, L., Zhang, X., Li, Z., Li, Y., & Zhou, H. (2025). Gut-microbiota-derived indole sulfate promotes heart failure in chronic kidney disease. *Cell host & microbe*, 33(10), 1715–1730.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.08.014>
53. Zhao, Y. and Z. Wang (2020). "Gut microbiome and cardiovascular disease." *Current Opinion in Cardiology* 35(3).
54. Han, H., Zhu, J., Zhu, Z., Ni, J., Du, R., Dai, Y., Chen, Y., Wu, Z., Lu, L., & Zhang, R. (2015). p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *Journal of the American Heart Association*, 4(6), e001852. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001852>
55. Rajak, M., Dash, D., Kairi, R.K. (2026). "Microbiota-derived metabolites in cancer: Dual roles in pathogenesis and opportunities for therapy." *Medicine in Drug Discovery* 29: 100245. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2025.100245>
56. Liu, Y., Pei, Z., Pan, T., Wang, H., Chen, W., & Lu, W. (2023). Indole metabolites and colorectal cancer: Gut microbial tryptophan metabolism, host gut microbiome

- biomarkers, and potential intervention mechanisms. *Microbiological research*, 272, 127392. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127392>
57. Siracusa, F., Machicote, A., Huber, S., & Gagliani, N. (2026). Diet-derived microbial metabolites as regulators of immune function. *Current opinion in immunology*, 98, 102713. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2025.102713>
 58. Zhong, L., Boopathi, S., Purushothaman, B., Tu, Q., & Zhang, Y. (2025). Gut microbiota - indole-3-acetic acid axis in cancer: dual functions, mechanistic insights, and therapeutic potential. *Microbiological research*, 300, 128293. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128293>
 59. Jia, D., Kuang, Z., & Wang, L. (2024). The role of microbial indole metabolites in tumor. *Gut microbes*, 16(1), 2409209. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2409209>
 60. Wang, L., Tu, Y. X., Chen, L., Yu, K. C., Wang, H. K., Yang, S. Q., Zhang, Y., Zhang, S. J., Song, S., Xu, H. L., Yin, Z. C., Feng, M. Q., Yue, J. Q., Huang, X. H., Tang, T., Wei, S. Z., Liang, X. J., & Chen, Z. X. (2024). Black rice diet alleviates colorectal cancer development through modulating tryptophan metabolism and activating AHR pathway. *iMeta*, 3(1), e165. <https://doi.org/10.1002/imt2.165>
 61. Megna, B. W., Carney, P. R., Nukaya, M., Geiger, P., & Kennedy, G. D. (2016). Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form. *The Journal of surgical research*, 204(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.021>
 62. Ehrlich, A. M., Pacheco, A. R., Henrick, B. M., Taft, D., Xu, G., Huda, M. N., Mishchuk, D., Goodson, M. L., Slupsky, C., Barile, D., Lebrilla, C. B., Stephensen, C. B., Mills, D. A., & Raybould, H. E. (2020). Indole-3-lactic acid associated with Bifidobacterium-dominated microbiota significantly decreases inflammation in intestinal epithelial cells. *BMC microbiology*, 20(1), 357. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02023-y>
 63. Scott, S. A., Fu, J., & Chang, P. V. (2020). Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(32), 19376–19387. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000047117>
 64. Wu, J., Yang, K., Fan, H., Wei, M., & Xiong, Q. (2023). Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1114424. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1114424>
 65. Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2022). Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Maintain Gut and Systemic Homeostasis. *Cells*, 11(15), 2296. <https://doi.org/10.3390/cells11152296>
 66. de Mello, V. D., Paananen, J., Lindström, J., Lankinen, M. A., Shi, L., Kuusisto, J., Pihlajamäki, J., Auriola, S., Lehtonen, M., Rolandsson, O., Bergdahl, I. A., Nordin, E., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Landberg, R., Eriksson, J. G., Tuomilehto, J., Hanhineva, K., & Uusitupa, M. (2017). Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk

- of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Scientific reports*, 7, 46337. <https://doi.org/10.1038/srep46337>
67. Paeslack, N., Mimmeler, M., Becker, S., Gao, Z., Khuu, M. P., Mann, A., Malinarich, F., Regen, T., & Reinhardt, C. (2022). Microbiota-derived tryptophan metabolites in vascular inflammation and cardiovascular disease. *Amino acids*, 54(10), 1339–1356. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03161-5>
 68. Xue, H., Chen, X., Yu, C., Deng, Y., Zhang, Y., Chen, S., Chen, X., Chen, K., Yang, Y., & Ling, W. (2022). Gut Microbially Produced Indole-3-Propionic Acid Inhibits Atherosclerosis by Promoting Reverse Cholesterol Transport and Its Deficiency Is Causally Related to Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation research*, 131(5), 404–420. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321253>
 69. Zhang, L., Yin, Y., & Jin, S. (2025). Gut microbial metabolites: The bridge connecting diet and atherosclerosis, and next-generation targets for dietary interventions. *Microbiological research*, 292, 128037. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.128037>
 70. Barisione, C., Ghigliotti, G., Canepa, M., Balbi, M., Brunelli, C., & Ameri, P. (2015). Indoxyl sulfate: a candidate target for the prevention and treatment of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Current drug targets*, 16(4), 366–372. <https://doi.org/10.2174/1389450116666141230114500>
 71. Alobaidi S. (2025). The gut-kidney axis in chronic kidney disease: mechanisms, microbial metabolites, and microbiome-targeted therapeutics. *Frontiers in medicine*, 12, 1675458. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1675458>
 72. Tonch-Cerbu, A. K., Boicean, A. G., Stoia, O. M., & Teodoru, M. (2025). Gut Microbiota-Derived Metabolites in Atherosclerosis: Pathways, Biomarkers, and Targets. *International journal of molecular sciences*, 26(17), 8488. <https://doi.org/10.3390/ijms26178488>
 73. Correia, A. S. and N. Vale (2022). "Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways." *Int J Mol Sci* 23(15).
 74. Wang, Y., Wu, W., Zeng, F., Meng, X., Peng, M., Wang, J., Chen, Z., & Liu, W. (2025). The role of kynurenine pathway metabolism mediated by exercise in the microbial-gut-brain axis in Alzheimer's disease. *Experimental neurology*, 384, 115070. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.115070>
 75. Perl, M., Fante, M. A., Herfeld, K., Scherer, J. N., Poeck, H., & Thiele Orberg, E. (2025). Microbiota-derived metabolites: Key modulators of cancer immunotherapies. *Med (New York, N.Y.)*, 6(8), 100773. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100773>
 76. Kelly, J. R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural

- changes in the rat. *Journal of psychiatric research*, 82, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
77. Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A., & Zhu, W. Y. (2020). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(3), 709–723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
 78. Więdołcha, M., Marcinowicz, P., Janoska-Jaździk, M., & Szulc, A. (2021). Gut microbiota, kynurenine pathway and mental disorders - Review. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 106, 110145. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110145>
 79. Liu, N., Sun, S., Wang, P., Sun, Y., Hu, Q., & Wang, X. (2021). The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 7931. <https://doi.org/10.3390/ijms22157931>
 80. Banskota, S., Ghia, J. E., & Khan, W. I. (2019). Serotonin in the gut: Blessing or a curse. *Biochimie*, 161, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.06.008>
 81. Sanidad, K. Z., Rager, S. L., Carrow, H. C., Ananthanarayanan, A., Callaghan, R., Hart, L. R., Li, T., Ravisankar, P., Brown, J. A., Amir, M., Jin, J. C., Savage, A. R., Luo, R., Rowdo, F. M., Martin, M. L., Silver, R. B., Guo, C. J., Krumsiek, J., Inohara, N., & Zeng, M. Y. (2024). Gut bacteria-derived serotonin promotes immune tolerance in early life. *Science immunology*, 9(93), eadj4775. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adj4775>
 82. Ye, D., Xu, H., Tang, Q., Xia, H., Zhang, C., & Bi, F. (2021). The role of 5-HT metabolism in cancer. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 1876(2), 188618. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188618>
 83. Behounek, M., Cochran, D., Motta-Romero, H. A., Yang, Q., Ding, W., Morton, M., Majumder, K., Powers, R., & Rose, D. J. (2024). In Vitro Fermentation of Animal and Plant Protein Isolates by the Human Gut Microbiota Under High and Low Carbohydrate Conditions. *Molecular nutrition & food research*, 68(14), e2300555. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300555>
 84. Macfarlane, G. T. and S. Macfarlane (2012). "Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health." *J AOAC Int* 95(1): 50-60.
 85. Aguirre, M., Eck, A., Koenen, M. E., Savelkoul, P. H., Budding, A. E., & Venema, K. (2016). Diet drives quick changes in the metabolic activity and composition of human gut microbiota in a validated in vitro gut model. *Research in microbiology*, 167(2), 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.09.006>
 86. Le Roy, T., Llopis, M., Lepage, P., Bruneau, A., Rabot, S., Bevilacqua, C., Martin, P., Philippe, C., Walker, F., Bado, A., Perlemuter, G., Cassard-Doulcier, A. M., & Gérard, P. (2013). Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*, 62(12), 1787–1794. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303816>
 87. Cao, X., Ding, L., Xie, Z. Z., Yang, Y., Whiteman, M., Moore, P. K., & Bian, J. S. (2019). A Review of Hydrogen Sulfide Synthesis, Metabolism, and Measurement: Is Modulation of Hydrogen Sulfide a Novel Therapeutic for

- Cancer?. *Antioxidants & redox signaling*, 31(1), 1–38. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7058>
88. Larraufie, P., Haroun, K., Fleury, C., Andriamihaja, M., & Blachier, F. (2023). Regulation of enteroendocrine cell respiration by the microbial metabolite hydrogen sulfide. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1123364. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123364>
 89. Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., & Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(5), 261–273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
 90. Yao, C. K., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2016). Review article: insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(2), 181–196. <https://doi.org/10.1111/apt.13456>
 91. Attene-Ramos, M. S., Nava, G. M., Muellner, M. G., Wagner, E. D., Plewa, M. J., & Gaskins, H. R. (2010). DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 Int cells. *Environmental and molecular mutagenesis*, 51(4), 304–314. <https://doi.org/10.1002/em.20546>
 92. Gao, W., Liu, Y. F., Zhang, Y. X., Wang, Y., Jin, Y. Q., Yuan, H., Liang, X. Y., Ji, X. Y., Jiang, Q. Y., & Wu, D. D. (2024). The potential role of hydrogen sulfide in cancer cell apoptosis. *Cell death discovery*, 10(1), 114. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01868-w>
 93. 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. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 299(5), G1030–G1037. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00149.2010>
 94. Wang, R., Li, B., Huang, B., Li, Y., Liu, Q., Lyu, Z., Chen, R., Qian, Q., Liang, X., Pu, X., Wu, Y., Chen, Y., Miao, Q., Wang, Q., Lian, M., Xiao, X., Leung, P. S. C., Gershwin, M. E., You, Z., Ma, X., ... Tang, R. (2024). Gut Microbiota-Derived Butyrate Induces Epigenetic and Metabolic Reprogramming in Myeloid-Derived Suppressor Cells to Alleviate Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology*, 167(4), 733–749.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.05.014>
 95. Mohsenzadeh, A., Pourasgar, S., Mohammadi, A., Nazari, M., Nematollahi, S., Karimi, Y., Firoozbakhsh, P., Mohsenzadeh, H., Kamali, K., & Elahi, R. (2025). The gut microbiota and cardiovascular disease: Exploring the role of microbial dysbiosis and metabolites in pathogenesis and therapeutics. *Life sciences*, 381, 123981. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123981>
 96. Yang, J., Liu, J., Gu, H., Song, W., Zhang, H., Wang, J., & Yang, P. (2025). Gut microbiota, metabolites, and pulmonary hypertension: Mutual regulation and potential therapies. *Microbiological research*, 299, 128245. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128245>

97. Karoor, V., Strassheim, D., Sullivan, T., Verin, A., Umapathy, N. S., Dempsey, E. C., Frank, D. N., Stenmark, K. R., & Gerasimovskaya, E. (2021). The Short-Chain Fatty Acid Butyrate Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling and Inflammation in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 9916. <https://doi.org/10.3390/ijms22189916>
98. Dang, A. T., Begka, C., Pattaroni, C., Caley, L. R., Floto, R. A., Peckham, D. G., & Marsland, B. J. (2023). Butyrate regulates neutrophil homeostasis and impairs early antimicrobial activity in the lung. *Mucosal immunology*, 16(4), 476–485. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.05.005>
99. Mann, E. R., Lam, Y. K., & Uhlig, H. H. (2024). Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nature reviews. Immunology*, 24(8), 577–595. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01014-8>
100. Li, M., van Esch, B. C. A. M., Wagenaar, G. T. M., Garssen, J., Folkerts, G., & Henricks, P. A. J. (2018). Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *European journal of pharmacology*, 831, 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.003>
101. Cedó, L., Madeira, A., & Caro, P. (2025). From the gut to disease: Microbiota-derived short chain fatty acids and their precursors lactate and succinate in atherosclerosis and cancer. *Seminars in cancer biology*, 117, 69–88. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.10.007>
102. He, Y., Fu, L., Li, Y., Wang, W., Gong, M., Zhang, J., Dong, X., Huang, J., Wang, Q., Mackay, C. R., Fu, Y. X., Chen, Y., & Guo, X. (2021). Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity. *Cell metabolism*, 33(5), 988–1000.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.002>
103. Che, Y., Xu, W., Ding, C., He, T., Xu, X., Shuai, Y., Huang, H., Wu, J., Wang, Y., Wang, C., Wang, G., Cao, L., & Hao, H. (2023). Bile acids target mitofusin 2 to differentially regulate innate immunity in physiological versus cholestatic conditions. *Cell reports*, 42(1), 112011. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112011>
104. Wang, Y., Xu, H., Zhou, X., Chen, W., & Zhou, H. (2024). Dysregulated bile acid homeostasis: unveiling its role in metabolic diseases. *Medical review (2021)*, 4(4), 262–283. <https://doi.org/10.1515/mr-2024-0020>
105. Matacchione, G., Piacenza, F., Pimpini, L., Rosati, Y., & Marcozzi, S. (2024). The role of the gut microbiota in the onset and progression of heart failure: insights into epigenetic mechanisms and aging. *Clinical epigenetics*, 16(1), 175. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01786-9>
106. Rukavina Mikusic, N. L., Prince, P. D., Choi, M. R., Chuffa, L. G. A., Simão, V. A., Castro, C., Manucha, W., & Quesada, I. (2025). Microbiota, mitochondria, and epigenetics in health and disease: converging pathways to solve the puzzle. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 477(5), 635–655. <https://doi.org/10.1007/s00424-025-03072-w>

107. Parker, A., Fonseca, S., & Carding, S. R. (2020). Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut microbes*, 11(2), 135–157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
108. Jaworska, K., Kuś, M., & Ufnal, M. (2025). TMAO and diabetes: from the gut feeling to the heart of the problem. *Nutrition & diabetes*, 15(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41387-025-00377-8>
109. Lin, X., Han, H., Wang, N., Wang, C., Qi, M., Wang, J., & Liu, G. (2024). The Gut Microbial Regulation of Epigenetic Modification from a Metabolic Perspective. *International journal of molecular sciences*, 25(13), 7175. <https://doi.org/10.3390/ijms25137175>
110. Al Theyab, A., Almutairi, T., Al-Suwaidi, A. M., Bendriss, G., McVeigh, C., & Chaari, A. (2020). Epigenetic Effects of Gut Metabolites: Exploring the Path of Dietary Prevention of Type 1 Diabetes. *Frontiers in nutrition*, 7, 563605. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.563605>
111. Lei, J., Wang, X., & Liu, X. (2025). Microbiota-derived metabolites in the epigenetic regulation of the host. *Science bulletin*, 70(21), 3667–3678. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2025.09.030>
112. Guo, X., Li, J., Xu, J., Zhang, L., Huang, C., Nie, Y., & Zhou, Y. (2025). Gut microbiota and epigenetic inheritance: implications for the development of IBD. *Gut microbes*, 17(1), 2490207. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2490207>
113. Yiew, K. H., Chatterjee, T. K., Hui, D. Y., & Weintraub, N. L. (2015). Histone Deacetylases and Cardiometabolic Diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(9), 1914–1919. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305046>
114. Thomas, S. P. and J. M. Denu (2021). "Short-chain fatty acids activate acetyltransferase p300." *Elife* 10.
115. Bridgeman, S., Woo, H. C., Newsholme, P., & Mamotte, C. (2022). Butyrate Lowers Cellular Cholesterol through HDAC Inhibition and Impaired SREBP-2 Signalling. *International journal of molecular sciences*, 23(24), 15506. <https://doi.org/10.3390/ijms232415506>
116. Wachamo, S. and A. Gaultier (2025). "The emerging role of microbiota derived SCFAs in neurodegenerative disorders." *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 46: 101012.
117. Pant, K., Yadav, A. K., Gupta, P., Islam, R., Saraya, A., & Venugopal, S. K. (2017). Butyrate induces ROS-mediated apoptosis by modulating miR-22/SIRT-1 pathway in hepatic cancer cells. *Redox biology*, 12, 340–349. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.006>
118. Eslick, S., Williams, E. J., Berthon, B. S., Wright, T., Karihaloo, C., Gately, M., & Wood, L. G. (2022). Weight Loss and Short-Chain Fatty Acids Reduce Systemic Inflammation in Monocytes and Adipose Tissue Macrophages from Obese Subjects. *Nutrients*, 14(4), 765. <https://doi.org/10.3390/nu14040765>

119. Stein, R. A. and L. Riber (2023). "Epigenetic effects of short-chain fatty acids from the large intestine on host cells." *Microlife* 4: uqad032.
120. Woo, V. and T. Alenghat (2022). "Epigenetic regulation by gut microbiota." *Gut Microbes* 14(1): 2022407.
121. Lu, Y., Fan, C., Liang, A., Fan, X., Wang, R., Li, P., & Qi, K. (2018). Effects of SCFA on the DNA methylation pattern of adiponectin and resistin in high-fat-diet-induced obese male mice. *The British journal of nutrition*, 120(4), 385–392. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001526>
122. Gao, X., Lin, S. H., Ren, F., Li, J. T., Chen, J. J., Yao, C. B., Yang, H. B., Jiang, S. X., Yan, G. Q., Wang, D., Wang, Y., Liu, Y., Cai, Z., Xu, Y. Y., Chen, J., Yu, W., Yang, P. Y., & Lei, Q. Y. (2016). Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nature communications*, 7, 11960. <https://doi.org/10.1038/ncomms11960>
123. Nshanian, M., Gruber, J. J., Geller, B. S., Chleilat, F., Lancaster, S. M., White, S. M., Alexandrova, L., Camarillo, J. M., Kelleher, N. L., Zhao, Y., & Snyder, M. P. (2025). Short-chain fatty acid metabolites propionate and butyrate are unique epigenetic regulatory elements linking diet, metabolism and gene expression. *Nature metabolism*, 7(1), 196–211. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01191-9>
124. Gerhauser, C. (2018). "Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 373(1748).
125. Hu, S., Liu, L., Chang, E. B., Wang, J. Y., & Raufman, J. P. (2015). Butyrate inhibits pro-proliferative miR-92a by diminishing c-Myc-induced miR-17-92a cluster transcription in human colon cancer cells. *Molecular cancer*, 14, 180. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0450-x>
126. Ha, S., Wong, V. W., Zhang, X., & Yu, J. (2024). Interplay between gut microbiome, host genetic and epigenetic modifications in MASLD and MASLD-related hepatocellular carcinoma. *Gut*, 74(1), 141–152. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332398>
127. Kaye, D. M., Shihata, W. A., Jama, H. A., Tsyganov, K., Ziemann, M., Kiriazis, H., Horlock, D., Vijay, A., Giam, B., Vinh, A., Johnson, C., Fiedler, A., Donner, D., Snelson, M., Coughlan, M. T., Phillips, S., Du, X. J., El-Osta, A., Drummond, G., Lambert, G. W., ... Marques, F. Z. (2020). Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(17), 1393–1403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081>
128. Yang, W., Yu, T., Huang, X., Bilotta, A. J., Xu, L., Lu, Y., Sun, J., Pan, F., Zhou, J., Zhang, W., Yao, S., Maynard, C. L., Singh, N., Dann, S. M., Liu, Z., & Cong, Y. (2020). Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nature communications*, 11(1), 4457. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18262-6>
129. Du, J., Zhang, P., Luo, J., Shen, L., Zhang, S., Gu, H., He, J., Wang, L., Zhao, X., Gan, M., Yang, L., Niu, L., Zhao, Y., Tang, Q., Tang, G., Jiang, D.,

- Jiang, Y., Li, M., Jiang, A., Jin, L., ... Zhu, L. (2021). Dietary betaine prevents obesity through gut microbiota-driven microRNA-378a family. *Gut microbes*, 13(1), 1–19. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1862612>
130. Cong, J., Zhou, P., & Zhang, R. (2022). Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*, 14(9), 1977. <https://doi.org/10.3390/nu14091977>
131. Yerlikaya, F. H. (2024). Mikrobiyota Metaboliti: Kısa Zincirli Yağ Asitleri. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 5(3), 393-419. <https://doi.org/10.70813/ssd.1521172>
132. Zhou, D., Chen, Y. W., Zhao, Z. H., Yang, R. X., Xin, F. Z., Liu, X. L., Pan, Q., Zhou, H., & Fan, J. G. (2018). Sodium butyrate reduces high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis through upregulation of hepatic GLP-1R expression. *Experimental & molecular medicine*, 50(12), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0183-1>
133. Ma, H., Yang, L., Liang, Y., Liu, F., Hu, J., Zhang, R., Li, Y., Yuan, L., & Feng, F. (2024). *B. thetaiotaomicron*-derived acetic acid modulate immune microenvironment and tumor growth in hepatocellular carcinoma. *Gut microbes*, 16(1), 2297846. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2297846>
134. Ge, X., Zheng, M., Hu, M., Fang, X., Geng, D., Liu, S., Wang, L., Zhang, J., Guan, L., Zheng, P., Xie, Y., Pan, W., Zhou, M., Zhou, L., Tang, R., Zheng, K., Yu, Y., & Huang, X. F. (2023). Butyrate ameliorates quinolinic acid-induced cognitive decline in obesity models. *The Journal of clinical investigation*, 133(4), e154612. <https://doi.org/10.1172/JCI154612>
135. Xie, A., Ensink, E., Li, P., Gordevičius, J., Marshall, L. L., George, S., Pospisilik, J. A., Aho, V. T. E., Houser, M. C., Pereira, P. A. B., Rudi, K., Paulin, L., Tansey, M. G., Auvinen, P., Brundin, P., Brundin, L., Labrie, V., & Scheperjans, F. (2022). Bacterial Butyrate in Parkinson's Disease Is Linked to Epigenetic Changes and Depressive Symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(8), 1644–1653. <https://doi.org/10.1002/mds.29128>
136. Paciolla, C., Manganelli, M., Di Chiano, M., Montenegro, F., Gallone, A., Sallustio, F., & Guida, G. (2025). Valeric Acid: A Gut-Derived Metabolite as a Potential Epigenetic Modulator of Neuroinflammation in the Gut-Brain Axis. *Cells*, 14(22), 1823. <https://doi.org/10.3390/cells14221823>
137. Wang, X., Sun, Z., Yang, T., Lin, F., Ye, S., Yan, J., Li, T., & Chen, J. (2023). Sodium butyrate facilitates CRHR2 expression to alleviate HPA axis hyperactivity in autism-like rats induced by prenatal lipopolysaccharides through histone deacetylase inhibition. *mSystems*, 8(4), e0041523. <https://doi.org/10.1128/msystems.00415-23>
138. Abe, I., Suzuki, K., Kimura, Y., Tamaki, S., Endo, Y., Ichida, K., Muto, Y., Watanabe, F., Saito, M., Konishi, F., & Rikiyama, T. (2022). Enhancement of DNA hypomethylation alterations by gastric and bile acids promotes

- chromosomal instability in Barrett's epithelial cell line. *Scientific reports*, 12(1), 20710. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25279-y>
139. Akare, S., Jean-Louis, S., Chen, W., Wood, D. J., Powell, A. A., & Martinez, J. D. (2006). Ursodeoxycholic acid modulates histone acetylation and induces differentiation and senescence. *International journal of cancer*, 119(12), 2958–2969. <https://doi.org/10.1002/ijc.22231>
 140. Hullar, M. A., & Fu, B. C. (2014). Diet, the gut microbiome, and epigenetics. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 20(3), 170–175. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000053>
 141. Luo, W., Li, R., Pan, C., & Luo, C. (2025). Gut microbiota-derived metabolites in immunomodulation and gastrointestinal cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 16, 1710880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1710880>
 142. Qiu, X., Gao, Q., Wang, J., Zhang, Z., & Tao, L. (2025). The microbiota-m⁶A-metabolism axis: Implications for therapeutic strategies in gastrointestinal cancers. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 1880(3), 189317. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189317>
 143. Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., Ha, S., Nelson, B. N., Kelly, S. P., Wu, L., Zheng, Y., Longman, R. S., Rastinejad, F., Devlin, A. S., Krout, M. R., Fischbach, M. A., Littman, D. R., & Huh, J. R. (2019). Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation. *Nature*, 576(7785), 143–148. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1785-z>
 144. Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2023). Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, 12(5), 793. <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
 145. Rubas, N. C., Torres, A., & Maunakea, A. K. (2025). The Gut Microbiome and Epigenomic Reprogramming: Mechanisms, Interactions, and Implications for Human Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 26(17), 8658. <https://doi.org/10.3390/ijms26178658>
 146. Szabo, Z., Koczka, V., Marosvolgyi, T., Szabo, E., Frank, E., Polyak, E., Fekete, K., Erdelyi, A., Verzar, Z., & Figler, M. (2021). Possible Biochemical Processes Underlying the Positive Health Effects of Plant-Based Diets-A Narrative Review. *Nutrients*, 13(8), 2593. <https://doi.org/10.3390/nu13082593>
 147. Erny, D., Dokalis, N., Mezö, C., Castoldi, A., Mossad, O., Staszewski, O., Frosch, M., Villa, M., Fuchs, V., Mayer, A., Neuber, J., Sosat, J., Tholen, S., Schilling, O., Vlachos, A., Blank, T., Gomez de Agüero, M., Macpherson, A. J., Pearce, E. J., & Prinz, M. (2021). Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease. *Cell metabolism*, 33(11), 2260–2276.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.10.010>
 148. Zhang, Q., Zhao, Q., Li, T., Lu, L., Wang, F., Zhang, H., Liu, Z., Ma, H., Zhu, Q., Wang, J., Zhang, X., Pei, Y., Liu, Q., Xu, Y., Qie, J., Luan, X., Hu, Z., & Liu, X. (2023). Lactobacillus plantarum-derived indole-3-lactic acid

- ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity. *Cell metabolism*, 35(6), 943–960.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.04.015>
149. Liu, H., Xiong, X., Zhu, W., Wang, S., Huang, W., Zhu, G., Xu, H., & Yang, L. (2025). Gut microbial metabolites in cancer immunomodulation. *Molecular cancer*, 25(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02521-5>
 150. Chen, Y., Zhang, L., Zhang, L., Jiang, Q., & Zhang, L. (2021). Discovery of indole-3-butyric acid derivatives as potent histone deacetylase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 425–436. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1870457>
 151. Verma, A., & Lindroth, A. M. (2025). The emerging intertwined activities of metabolism and epigenetics unveils culprits and prospects in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 57(9), 1928–1939. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01537-7>
 152. Luo, W., Meng, J., Yu, X. H., Zhang, Z. Z., Wang, G., & He, J. (2024). Indole-3-Carboxaldehyde Inhibits Inflammatory Response and Lipid Accumulation in Macrophages Through the miR-1271-5p/HDAC9 Pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, 28(24), e70263. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70263>
 153. Elmansi, A. M., Hussein, K. A., Herrero, S. M., Periyasamy-Thandavan, S., Aguilar-Pérez, A., Kondrikova, G., Kondrikov, D., Eisa, N. H., Pierce, J. L., Kaiser, H., Ding, K. H., Walker, A. L., Jiang, X., Bollag, W. B., Elsalanty, M., Zhong, Q., Shi, X. M., Su, Y., Johnson, M., Hunter, M., ... Hill, W. D. (2020). Age-related increase of kynurenine enhances miR29b-1-5p to decrease both CXCL12 signaling and the epigenetic enzyme Hdac3 in bone marrow stromal cells. *Bone reports*, 12, 100270. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100270>
 154. Romano, K. A., Martinez-Del Campo, A., Kasahara, K., Chittim, C. L., Vivas, E. I., Amador-Noguez, D., Balskus, E. P., & Rey, F. E. (2017). Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. *Cell host & microbe*, 22(3), 279–290.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.021>
 155. Díez-Ricote, L., Ruiz-Valderrey, P., Micó, V., Blanco-Rojo, R., Tomé-Carneiro, J., Dávalos, A., Ordovás, J. M., & Daimiel, L. (2021). Trimethylamine *n*-Oxide (TMAO) Modulates the Expression of Cardiovascular Disease-Related microRNAs and Their Targets. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 11145. <https://doi.org/10.3390/ijms222011145>
 156. Díez-Ricote, L., Ruiz-Valderrey, P., Micó, V., Blanco, R., Tomé-Carneiro, J., Dávalos, A., Ordovás, J. M., & Daimiel, L. (2022). TMAO Upregulates Members of the miR-17/92 Cluster and Impacts Targets Associated with Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12107. <https://doi.org/10.3390/ijms232012107>

157. Wolfson, J. A., Willits-Smith, A. M., Leung, C. W., Heller, M. C., & Rose, D. (2022). Cooking at Home, Fast Food, Meat Consumption, and Dietary Carbon Footprint among US Adults. *International journal of environmental research and public health*, 19(2), 853. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020853>
158. Springmann, M., Clark, M., Mason-D'Croz, D., Wiebe, K., Bodirsky, B. L., Lassaletta, L., de Vries, W., Vermeulen, S. J., Herrero, M., Carlson, K. M., Jonell, M., Troell, M., DeClerck, F., Gordon, L. J., Zurayk, R., Scarborough, P., Rayner, M., Loken, B., Fanzo, J., Godfray, H. C. J., ... Willett, W. (2018). Options for keeping the food system within environmental limits. *Nature*, 562(7728), 519–525. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0594-0>
159. Ferrari, L., Panaite, S. A., Bertazzo, A., & Visioli, F. (2022). Animal- and Plant-Based Protein Sources: A Scoping Review of Human Health Outcomes and Environmental Impact. *Nutrients*, 14(23), 5115. <https://doi.org/10.3390/nu14235115>
160. Nájera Espinosa, S., Hadida, G., Reuzé, A., Lindberg, L., Green, R., & Scheelbeek, P. (2026). Plant-based analogues to meat and dairy for sustainable food systems. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 1–38. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0029665126102237>
161. Kyriakopoulou, K., Dekkers, B., van der Goot, A.J., (2019). Chapter 6 - Plant-Based Meat Analogues. Sustainable Meat Production and Processing. C. M. Galanakis, Academic Press: 103-126. ISBN 9780128148747, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814874-7.00006-7>.
162. El Sadig, R., & Wu, J. (2024). Are novel plant-based meat alternatives the healthier choice?. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 183, 114184. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114184>
163. Alexander, P., Brown, C., Arneith, A., Finnigan, J., Rounsevell, M.D.A. (2016). "Human appropriation of land for food: The role of diet." *Global Environmental Change* 41: 88-98. ISSN:0959-3780, <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2016.09.005>.
164. Lindberg, L., Woodside, J. V., & Nugent, A. P. (2026). Are plant-based meat alternatives the stepping stone to healthier and more sustainable diets? A review of the literature. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 85(1), 93–104. <https://doi.org/10.1017/S0029665125100608>
165. Yan, Z., Liu, C., Zhang, X., Wen, C., Olatunji, O. J., Lee, C. C., & Ashaolu, T. J. (2024). Plant-based Meat Analogs: Perspectives on Their Meatiness, Nutritional Profile, Environmental Sustainability, Acceptance and Challenges. *Current nutrition reports*, 13(4), 921–936. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00575-3>
166. Van Mierlo, K., et al. Rahmer, S., Gerdessen J.C. (2017). "A model for composing meat replacers: Reducing the environmental impact of our food consumption pattern while retaining its nutritional value." *Journal of Cleaner Production* 165: 930-950. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.07.098>

167. Smetana, S., Mathys, A., Knoch, A. Heinz, V. (2015). Meat alternatives: life cycle assessment of most known meat substitutes. *Int J Life Cycle Assess* 20(9): 1254–1267. <https://doi.org/10.1007/s11367-015-0931-6>
168. Poore, J., & Nemecek, T. (2018). Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6392), 987–992. <https://doi.org/10.1126/science.aag0216>
169. Lynch, H., Johnston, C., & Wharton, C. (2018). Plant-Based Diets: Considerations for Environmental Impact, Protein Quality, and Exercise Performance. *Nutrients*, 10(12), 1841. <https://doi.org/10.3390/nu10121841>
170. Picasso, V. D., Modernel, P. D., Becoña, G., Salvo, L., Gutiérrez, L., & Astigarraga, L. (2014). Sustainability of meat production beyond carbon footprint: a synthesis of case studies from grazing systems in Uruguay. *Meat science*, 98(3), 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.07.005>
171. Vitali, A., Grossi, G., Martino, G., Bernabucci, U., Nardone, A., & Lacetera, N. (2018). Carbon footprint of organic beef meat from farm to fork: a case study of short supply chain. *Journal of the science of food and agriculture*, 98(14), 5518–5524. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9098>
172. Mercês, Z. D. C. D., Salvadori, N. M., Evangelista, S. M., Cochlar, T. B., Strasburg, V. J., da Silva, V. L., & Oliveira, V. R. (2024). Effectiveness, Challenges, and Environmental Impacts of New Food Strategies with Plant and Animal Protein Products. *Foods (Basel, Switzerland)*, 13(20), 3217. <https://doi.org/10.3390/foods13203217>
173. P.J. Gerber, H. Steinfeld, B. Henderson, A. Mottet, C. Opio, J. Dijkman, A. Falcucci, G. Tempio (2013) Tackling climate change through livestock — A global assessment of emissions and mitigation opportunities FAO, Rome, 115 (Retrieved from <http://www.fao.org/docrep/018/i3437e/i3437e.pdf>)
174. Feng, S., Lakshmanan, P., Zhang, Y., Zhang, T., Liang, T., Zhang, W., Chen, X., Wang X. (2023). "A comprehensive continental-scale analysis of carbon footprint of food production: Comparing continents around the world." *Journal of Cleaner Production* 426: 138939. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.138939>
175. Mason-D'Croz, D., Barnhill, A., Bernstein, J., Bogard, J., Dennis, G., Dixon, P., Fanzo, J., Herrero, M., McLaren, R., Palmer, J., Rieder, T., Rimmer, M., & Faden, R. (2022). Ethical and economic implications of the adoption of novel plant-based beef substitutes in the USA: a general equilibrium modelling study. *The Lancet. Planetary health*, 6(8), e658–e669. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00169-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00169-3)
176. Thrane, M., Krieger, T.M., Zhang, X., Braun, M., Hwang, D.C, Paulsen, P.W., Orcutt, M.W. (2024). Chapter 2 - Soy Protein: Environmental Impacts, Production, Applications and Nutrition. *Sustainable Protein Sources (Second Edition)*. S. Nadathur, J. P. D. Wanasundara and L. Scanlin, Academic Press: 31-54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91652-3.00003-4>

177. Rockström, J., Thilsted, S. H., Willett, W. C., Gordon, L. J., Herrero, M., Hicks, C. C., Mason-D'Croz, D., Rao, N., Springmann, M., Wright, E. C., Agustina, R., Bajaj, S., Bunge, A. C., Carducci, B., Conti, C., Covic, N., Fanzo, J., Forouhi, N. G., Gibson, M. F., Gu, X., ... DeClerck, F. (2025). The EAT-Lancet Commission on healthy, sustainable, and just food systems. *Lancet (London, England)*, 406(10512), 1625–1700. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01201-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01201-2)
178. Food and Agriculture Organization. (2013). Dietary protein quality evaluation in human nutrition: Report of an FAO Expert Consultation (FAO Food and Nutrition Paper, No. 92). <http://www.fao.org/ag/humannutrition/35978-02317b9d9a6d133030b5c46a81b16603a.pdf>
179. Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., Garnett, T., Tilman, D., DeClerck, F., Wood, A., Jonell, M., Clark, M., Gordon, L. J., Fanzo, J., Hawkes, C., Zurayk, R., Rivera, J. A., De Vries, W., Majele Sibanda, L., Afshin, A., ... Murray, C. J. L. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet (London, England)*, 393(10170), 447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
180. Balan, I. M., & Trasca, T. I. (2025). Reducing Agricultural Land Use Through Plant-Based Diets: A Case Study of Romania. *Nutrients*, 17(1), 175. <https://doi.org/10.3390/nu17010175>
181. Lee, S.J., et al. (2016). Development of novel in vitro human digestion systems for screening the bioavailability and digestibility of foods. *J. Funct. Foods* 22, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.005>.
182. Sargin, H., et al. (2021). Amino Acid Profile and In Vitro Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score (PDCAAS) of Ready-To-Eat Breakfast Cereals: An Assessment of Protein Quality. *Latin American Applied Research*, 51(3), 203–210. <https://doi.org/10.52292/j.laar.2021.739>
183. Çevikkalp, S.A. et al. (2016) A simplified HPLC method for determination of tryptophan in some cereals and legumes. *Food Chemistry*. 193, 26-29
184. Pilipczuk, T., et al. (2015). Simultaneous Determination of Indolic Compounds in Plant Extracts by Solid-Phase Extraction and High-Performance Liquid Chromatography with UV and Fluorescence Detection. *Food Anal. Methods* 8, 2169–2177. <https://doi.org/10.1007/s12161-015-0106-x>
185. Calaf, R., Cerini, C., Génovésio, C., Verhaeghe, P., Jourde-Chiche, N., Bergé-Lefranc, D., Gondouin, B., Dou, L., Morange, S., Argilés, A., Rathelot, P., Dignat-George, F., Brunet, P., & Charpiot, P. (2011). Determination of uremic solutes in biological fluids of chronic kidney disease patients by HPLC assay. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 879(23), 2281–2286. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.06.014>
186. Badawy, A. A., & Morgan, C. J. (2010). Rapid Isocratic Liquid Chromatographic Separation and Quantification of Tryptophan and Six

- kynurenine Metabolites in Biological Samples with Ultraviolet and Fluorimetric Detection. *International journal of tryptophan research : IJTR*, 3, 175–186. <https://doi.org/10.4137/IJTR.S6225>
187. Fu, Z., Zhang, H., Zeng, Z., Ning, F., Xu, Z., Liu, C., Zhang, M., & Hu, P. (2023). A pre-column derivatization high-performance liquid chromatography method for simultaneous determination of short-chain and medium-chain fatty acids in a fecal sample. *Journal of separation science*, 46(1), e2200671. <https://doi.org/10.1002/jssc.202200671>
 188. Chiang, G. H. (1983). A simple and rapid high-performance liquid chromatographic procedure for determination of furosine, a lysinereducing sugar derivative. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 31(6): 1373-1374.
 189. Resmini, P., Pellegrino, L., & Battelli, G. (1990). Accurate quantification of furosine in milk and dairy products by a direct HPLC method. *Italian Journal of Food Science*, 2(3): 173-183
 190. Li, Y., Wu, Y., Quan, W., Jia, X., He, Z., Wang, Z., Adhikari, B., Chen, J., & Zeng, M. (2021). Quantitation of furosine, furfurals, and advanced glycation end products in milk treated with pasteurization and sterilization methods applicable in China. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 140, 110088. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110088>
 191. World Health Organization. (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition: Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series, No. 935). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43411/WHO_TRS_935_eng.pdf
 192. Boachie, R. T. and Aluko, R. E. (2025). "Plant-Based Meat Analogues: Processing, Product Safety, Protein Quality, and Contributions to Environmental Sustainability." *Sustainable Food Proteins* 3(2): e70018. <https://doi.org/10.1002/sfp2.70018>.
 193. Zilić, S., Mogol, B. A., Akilhoğlu, G., Serpen, A., Delić, N., & Gökmen, V. (2014). Effects of extrusion, infrared and microwave processing on Maillard reaction products and phenolic compounds in soybean. *Journal of the science of food and agriculture*, 94(1), 45–51. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6210>
 194. Yamaguchi, K., Nomi, Y., Homma, T., Kasai, M., Otsuka, Y. (2012). Determination of Furosine and Fluorescence as Markers of the Maillard Reaction for the Evaluation of Meat Products during Actual Cooking Conditions. *Food Sci. Technol. Res.*, 18 (1), 67–76. <https://doi.org/10.3136/fstr.18.67>.
 195. Roldan, M., Loebner, J., Degen, J., Henle, T., Antequera, T., & Ruiz-Carrascal, J. (2015). Advanced glycation end products, physico-chemical and sensory characteristics of cooked lamb loins affected by cooking method and addition of flavour precursors. *Food chemistry*, 168, 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.100>
 196. Rodríguez, C., Frías, J., Vidal-Valverde, C., & Hernández, A. (2007). Total chemically available (free and intrachain) lysine and furosine in pea, bean,

- and lentil sprouts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(25), 10275–10280. <https://doi.org/10.1021/jf0720761>
197. Sinha, A. K., Laursen, M. F., Brinck, J. E., Rybtke, M. L., Hjørne, A. P., Procházková, N., Pedersen, M., Roager, H. M., & Licht, T. R. (2024). Dietary fibre directs microbial tryptophan metabolism via metabolic interactions in the gut microbiota. *Nature microbiology*, 9(8), 1964–1978. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01737-3>
 198. Meiners, F., Ortega-Matienzo, A., Fuellen, G., & Barrantes, I. (2025). Gut microbiome-mediated health effects of fiber and polyphenol-rich dietary interventions. *Frontiers in nutrition*, 12, 1647740. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1647740>
 199. Xie, Y., Wang, C., Zhao, D., Wang, C., & Li, C. (2020). Dietary Proteins Regulate Serotonin Biosynthesis and Catabolism by Specific Gut Microbes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(21), 5880–5890. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00832>
 200. Abubaker, S., Miri, S., Hammami, R. (2026). "Serotonin and the gut microbiome: Pathways, functions, and health implications." *The Microbe 10*: 100668. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2026.100668>.
 201. Buey, B., Forcén, A., Grasa, L., Layunta, E., Mesonero, J. E., & Latorre, E. (2023). Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids: Novel Regulators of Intestinal Serotonin Transporter. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(5), 1085. <https://doi.org/10.3390/life13051085>
 202. Sadok, I., Jędruchiewicz, K., & Staniszevska, M. (2022). Quantification of nicotinic acid, kynurenine, and kynurenine acid in poultry meat by validated liquid chromatography-single quadrupole mass spectrometry method. *LWT*, 163, 113582. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113582>
 203. Vitalini, S., Dei Cas, M., Rubino, F. M., Vigentini, I., Foschino, R., Iriti, M., & Paroni, R. (2020). LC-MS/MS-Based Profiling of Tryptophan-Related Metabolites in Healthy Plant Foods. *Molecules*, 25(2), 311. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/2/311>
 204. Sadok, I., & Jędruchiewicz, K. (2023). Dietary Kynurenine Pathway Metabolites—Source, Fate, and Chromatographic Determinations. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16304. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/22/16304>
 205. Bartlett, A., & Kleiner, M. (2022). Dietary protein and the intestinal microbiota: An understudied relationship. *iScience*, 25(11), 105313. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105313>
 206. Ede-Çintesun, E., & Yaman, M. (2026). Targeted Profiling of Tryptophan- and Tyrosine-Derived Metabolites in Traditionally Fermented Foods. *Plant Foods for Human Nutrition*, 81(1), 29. <https://doi.org/10.1007/s11130-026-01476-2>
 207. Khamzaeva, N., Kunz, C., Schamann, A., Pferdmenges, L., & Briviba, K. (2024). Bioaccessibility and Digestibility of Proteins in Plant-Based Drinks and Cow's Milk: Antioxidant Potential of the Bioaccessible Fraction. *Journal of*

- agricultural and food chemistry*, 72(4), 2300–2308.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c07221>
208. Bhattacharjee, S. and P. Bhadra (2024). Mathematical Modeling of Genistein's Inhibitory Effects on the Tryptophan Pathway: Enzyme Blockage and NAD Dynamics. 2024 2nd International Conference on Signal Processing, Communication, Power and Embedded System (SCOPES).
<https://doi.org/10.1109/SCOPES64467.2024.10991038>
 209. Jang, J., & Lee, D. W. (2024). Advancements in plant based meat analogs enhancing sensory and nutritional attributes. *NPJ science of food*, 8(1), 50.
<https://doi.org/10.1038/s41538-024-00292-9>
 210. Zhou, Z., Amer, H., Sultani, A., Nasr, P., Wang, Y., Corradini, M. G., Douglas Goff, H., LaPointe, G., & Rogers, M. A. (2023). The digestive fate of beef versus plant-based burgers from bolus to stool. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 167, 112688. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112688>
 211. Toribio-Mateas, M. A., Bester, A., & Klimenko, N. (2021). Impact of Plant-Based Meat Alternatives on the Gut Microbiota of Consumers: A Real-World Study. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(9), 2040.
<https://doi.org/10.3390/foods10092040>
 212. Aslam, H., Lotfaliany, M., So, D., Berding, K., Berk, M., Rocks, T., Hockey, M., Jacka, F. N., Marx, W., Cryan, J. F., & Staudacher, H. M. (2024). Fiber intake and fiber intervention in depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Nutrition reviews*, 82(12), 1678–1695.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad143>
 213. Furukawa, N., Kobayashi, M., Ito, M., Matsui, H., Ohashi, K., Murohara, T., Takeda, J. I., Ueyama, J., Hirayama, M., & Ohno, K. (2024). Soy protein β -conglycinin ameliorates pressure overload-induced heart failure by increasing short-chain fatty acid (SCFA)-producing gut microbiota and intestinal SCFAs. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 43(12), 124–137.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.09.045>
 214. Curtain, F., & Grafenauer, S. (2019). Plant-Based Meat Substitutes in the Flexitarian Age: An Audit of Products on Supermarket Shelves. *Nutrients*, 11(11), 2603. <https://doi.org/10.3390/nu11112603>
 215. Ahmad, S. S., Khalid, M., Younis, K. (2020). "Interaction study of dietary fibers (pectin and cellulose) with meat proteins using bioinformatics analysis: An In-Silico study." *LWT* 119: 108889. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108889>
 216. Yang, Y., Zheng, Y., Ma, W., Zhang, Y., Sun, C., Fang, Y. (2023). "Meat and plant-based meat analogs: Nutritional profile and in vitro digestion comparison." *Food Hydrocolloids* 143: 108886.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.108886>
 217. Pham, T., Knowles, S., Bermingham, E., Brown, J., Hannaford, R., Cameron-Smith, D., & Braakhuis, A. (2022). Plasma Amino Acid Appearance and Status of Appetite Following a Single Meal of Red Meat or a Plant-Based

- Meat Analog: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Current developments in nutrition*, 6(5), nzac082. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzac082>
218. Kouw, I. W. K., Pinckaers, P. J. M., Le Bourgot, C., van Kranenburg, J. M. X., Zorenc, A. H., de Groot, L. C. P. G. M., Verdijk, L., Snijders, T., & van Loon, L. J. C. (2021). Ingestion of an ample amount of meat substitute based on a lysine-enriched, plant-based protein blend stimulates postprandial muscle protein synthesis to a similar extent as an isonitrogenous amount of chicken in healthy, young men. *The British journal of nutrition*, 1–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0007114521004906>
 219. De Marchi, M., Costa, A., Pozza, M., Goi, A., & Manuelian, C. L. (2021). Detailed characterization of plant-based burgers. *Scientific reports*, 11(1), 2049. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81684-9>
 220. Gorissen, S. H. M., Crombag, J. J. R., Senden, J. M. G., Waterval, W. A. H., Bierau, J., Verdijk, L. B., & van Loon, L. J. C. (2018). Protein content and amino acid composition of commercially available plant-based protein isolates. *Amino acids*, 50(12), 1685–1695. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2640-5>
 221. Costa-Catala, J., Toro-Funes, N., Comas-Basté, O., Hernández-Macias, S., Sánchez-Pérez, S., Latorre-Moratalla, M. L., Veciana-Nogués, M. T., Castell-Garralda, V., & Vidal-Carou, M. C. (2023). Comparative Assessment of the Nutritional Profile of Meat Products and Their Plant-Based Analogues. *Nutrients*, 15(12), 2807. <https://doi.org/10.3390/nu15122807>
 222. Del Bo', C., Chehade, L., Tucci, M., Canciani, F., Riso, P., & Martini, D. (2024). Impact of Substituting Meats with Plant-Based Analogues on Health-Related Markers: A Systematic Review of Human Intervention Studies. *Nutrients*, 16(15), 2498. <https://doi.org/10.3390/nu16152498>
 223. Belobrajdic, D. P., Osborne, S., Conlon, M., Brook, H., Addepalli, R., & Muhlhausler, B. S. (2024). Assessing the Protein Quality, In Vitro Intestinal Iron Absorption and Human Faecal Microbiota Impacts of Plant-Based Mince. *Nutrients*, 16(14), 2339. <https://doi.org/10.3390/nu16142339>
 224. Barber, T. M., Kabisch, S., Pfeiffer, A. F. H., & Weickert, M. O. (2020). The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*, 12(10), 3209. <https://doi.org/10.3390/nu12103209>
 225. Alessandrini, R., Brown, M. K., Pombo-Rodrigues, S., Bhageerutty, S., He, F. J., & MacGregor, G. A. (2021). Nutritional Quality of Plant-Based Meat Products Available in the UK: A Cross-Sectional Survey. *Nutrients*, 13(12), 4225. <https://doi.org/10.3390/nu13124225>
 226. Ketelings, L., Benerink, E., Havermans, R. C., Kremers, S. P. J., & de Boer, A. (2023). Fake meat or meat with benefits? How Dutch consumers perceive health and nutritional value of plant-based meat alternatives. *Appetite*, 188, 106616. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2023.106616>

227. Rust, P., & Ekmekcioglu, C. (2017). Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*, 956, 61–84. https://doi.org/10.1007/5584_2016_147



9. ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı:** Kübra DEMİR

2. **Alınan Eğitimler:**

Eğitimler	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Kırıkkale Üniversitesi	2013-2017
Yüksek Lisans	Beslenme (İç Hastalıkları)	İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa	2020-2022
Doktora	Beslenme ve Diyetetik	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi	2022-2026

3. **Görev Yapılan Kurumlar**

Kurum	Görev/Unvan	İş Başlangıç Tarihi	İşten Ayrılış Tarihi
Medipan Tıp Merkezi	Diyetisyen	2018	2019
Palmiye Yemek Üretim Tem. Tur. San. Ve Tic. Ltd. Şti.	Diyetisyen	2019	2020
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	Araştırma Görevlisi	2021	-

4. **Eserler**

- Demir Kübra, Turgut Rana, Şentürk Karagülle Selcen, Işıklar Handan, Günalan Elif (2024). The Therapeutic Effects of Bioactive Compounds on Colorectal Cancer via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway: A Critical Review. Food Science & Nutrition, 12(12), 9951-9973., Doi: 10.1002/fsn3.4534 (Yayın No: 9176248)
- Demir Kübra, Aslanhan Sultan, Çatak Jale, Ede Çintesun Elif, Yaman Mustafa, Mızrak Ömer Faruk (2024). Malondialdehyde Levels And Bioaccessibility İn Healthy Diet Bars: A Gastrointestinal Digestion Model. Food And Chemical Toxicology, 188, 1-6., Doi: 10.1016/J.Fct.2024.114683 (Yayın 1 uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler: No: 8972304)
- Demir Kübra, Ertekin Tezcan Elanur, Aslanhan Sultan, Uğur Halime, Yaman

- Mustafa, Çatak Jale (2023). Riboflavin Cooking Losses And Bioaccessibility İn Red Meats. *Journal Of Culinary Science & Technology*, 21(6), 1-15., Doi: 10.1080/15428052.2023.2272636 (Yayın No: 8579816)
4. Türkdoğan Kürşad, Koçyiğit Abdürrahim, Güler Eray Metin, Özer Ömer Faruk, Demir Kübra, Uğur Halime (2023). Oleuropein Exhibits Anticarcinogen Effects Against Gastric Cancer Cell Lines. *Molecular Biology Reports*, 50(11), 1-7., Doi: 10.1007/S11033-023-08773-Y (Yayın No: 8482507)
 5. Kesik Sultan, Çatak Jale, Ada Kübra, Demir Kübra, Uğur Halime, Yaman Mustafa (2023). Determination Of Riboflavin Bioaccessibility İn Legumes By İn Vitro Digestion Using Different Cooking Methods. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 61(3), 303-315., Doi: 10.23893/1307-2080.Aps6120 (Yayın No: 8398742)
 6. Demir Kübra, Ertekin Tezcan Elanur, Uğur Halime, Yaman Mustafa, Çatak Jale (2023). Determination Of Content, Cooking Loss, And Bioaccessibility Of Thiamine İn Red Meats Using İn Vitro Simulated Human Gastrointestinal Digestion System. *Latin American Applied Research-An İnternational Journal*, 53(3), 271-278., Doi: 10.52292/J.Laar.2023.1076 (Yayın No: 8381579)
 7. Demir Kübra, Mutlu Hayrettin, Gastrointestinal sistemde protein fermentasyonu ve metabolitlerinin sağlık üzerine etkileri, *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. ISSN: 2636-7572. 12(4), 692-703. <https://dx.doi.org/10.52880/sagakaderg>.

