

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/320179663>

Gut Microbiota and Role of Dietary Fiber in Chronic Kidney Disease

Article · October 2017

DOI: 10.5262/tndt.2017.1003.03

CITATIONS

0

READS

803

2 authors:



Ebru Melekoğlu

Hacettepe University

8 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Gulhan Samur

Hacettepe University

66 PUBLICATIONS 214 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



koletzko [View project](#)

Kronik Böbrek Hastalığında Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyet Posasının Rolü

Gut Microbiota and Role of Dietary Fiber in Chronic Kidney Disease

ÖZ

Kronik böbrek hastalığında (KBH) görülen üremik durum, metabolik asidoz, kolonik geçiş zamanının uzaması, diyet kısıtlamaları, ilaç tedavilerinin etkisi gibi birçok faktör intestinal mikrobiyota kompozisyonunda ve fonksiyonunda değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler neticesinde kolonda mikrobiyal protein fermentasyonu sonucu oluşan üremik toksinlerin oluşumu da artmaktadır. Sağlıklı bireylerde bu üremik toksinler böbreklerden atılmaktadır. Ancak KBH’da bunlar kanda ve dokularda birikerek inflamasyona ve nefronların fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır. KBH’ın tıbbi beslenme tedavisinde potasyumdan zengin sebze ve meyvelerin diyetle kısıtlanması sonucu, bu besinler aynı zamanda fermente edilebilir posa kaynağı oldukları için simbiyotik intestinal bakterilerinin primer besin kaynağı olan diyet posası kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) dönüştürülemez. Fermente edilebilir diyet posasının azalması KZYA’ni oluşturan bakteri popülasyonunu azaltarak bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis oluşturmaktadır. Aynı zamanda düzenleyici T lenfosit (T-reg) popülasyonu ve fonksiyonunda azalmaya neden olarak sistemik inflamasyona yol açmaktadır. Hastalığın progresyonunu kötüleştiren üremik toksinlerin oluşumunun azaltılmasında prebiyotiklerle bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi bir tedavi seçeneği oluşturabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kronik böbrek hastalığı, Bağırsak mikrobiyotası, Diyet posası, Prebiyotik

ABSTRACT

Alterations of gut microbiota composition and function in CKD may be due to ureamic state, metabolic acidosis, slow colonic transit, dietary restrictions and pharmacological therapies. These alterations induce microbial fermentation of protein in the colon and formation of ureamic toxins. Ureamic toxins can normally be excreted by the kidney, but may contribute to inflammation and impaired nephron function in patients with chronic kidney disease. Dietary restriction of potassium-rich fruits and vegetables which are common sources of fermentable dietary fiber inhibit the conversion of dietary fiber to short chain fatty acids (SCFA) which are the primary nutrient source for the symbiotic gut microbiota. Reduced consumption of fermentable dietary fiber limits the population of SCFA-forming bacteria and causes dysbiosis of the gut microbiota. It may also cause reduction of the regulatory T lymphocyte (T-reg) population and function and result in systemic inflammation. The use of prebiotics may be a therapeutic choice to modulate gut microbiota and reduce ureamic toxin formation that aggravates the progression of chronic kidney disease.

KEY WORDS: Chronic kidney disease, Gut microbiota, Dietary fiber, Prebiotic

GİRİŞ

İnsan vücudunun belirli bir bölümünde bulunan mikroorganizmaların (bakteri, arke, protozoa, fungi, nematod vb.) tamamına “mikrobiyota” denilmektedir (1). Mikroorganizmaların deri, ağız, sindirim

kanalı ve hatta son yapılan çalışmalara göre presentada (2,3) bile kolonize olduğu bilinmektedir (4). Yetişkin bir insanda bulunan toplam hücre sayısı ortalama 10^{13} iken mikrobiyal hücreler ise ortalama 10^{14} olup bunun büyük çoğunluğu (10^{11} - 10^{12}) kalın bağırsakta bulunmaktadır (5).

Ebru MELEKOĞLU
F. Gülhan SAMUR

Hacettepe Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 17.03.2017

Kabul Tarihi : 29.05.2017

Yazışma Adresi:
Ebru MELEKOĞLU
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara, Türkiye
Tel : +90 312 305 10 94
E-posta : ebru.melekoglu@hacettepe.edu.tr

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) finanse ettiği "Human Microbiome Project" (HMP) (6) ve MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) (7) gibi geniş çaplı projelerle insan mikrobiyomunun karakterizasyonuna çalışılmıştır. Yeni nesil dizileme sistemleri kullanılarak bağırsak mikrobiyotasında yedi baskın tür tespit edilmiştir. Bunlar; Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucobacteria, Cyanobacteria, Actinobacteria olup insan bağırsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturmaktadır (8).

Son yıllarda bu konudaki araştırmalarda kullanılan teknolojilerin artmasıyla birlikte bağırsaklarımızdaki mikrobiyal ekosisteminin insan fizyolojisine ve sağlığına son derece etkili olduğu görülmüş ve ayrı bir metabolik aktif organ olarak tanımlanmasına olanak sağlamıştır (9).

İntestinal mikrobiyotanın metabolik işlevlerinden başlıcası sindirilemeyen kompleks karbonhidratların fermantasyonu ile asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerin (KZYA) sentezidir. Bu KZYA'lerinin; enerji eldesi, ortam pH'nın düşürülmesi, potansiyel patojenik bakterilerin azalması, mineral emiliminde artış, safra asidi biyotransformasyonu, toksinlerin detoksifikasyonu, kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi gibi etkileri vardır (10,11). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası; kobalamin (B₁₂ vitamini), pridoksal fosfat (B₆ vitaminin aktif formu), pantotenik asit (B₅ vitamini), biotin, tetrahidrofolat ve K vitamini sentezinde rol oynamaktadır (12).

Sağlıklı bir intestinal mikrobiyotada ekosistemin zenginliği açısından mikrobiyal çeşitlilik ve stabilite önemlidir. Beslenme alışkanlıkları, genetik özellikler, enfeksiyon ya da inflamasyon gibi faktörlerle sağlıklı intestinal mikrobiyota kompozisyonunda ve fonksiyonunda bozulma sonucu "disbiyozis" oluşmaktadır (13). Disbiyozisin hastalığın oluşumundaki etkisinin yanı sıra hastalık durumu da yeme alışkanlığı ve bağırsak fonksiyonlarının değişmesi ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörler neticesinde mikrobiyota kompozisyonu değişebilmektedir (14). Obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, kolorektal kanser, romatoid artrit, nörolojik hastalıklar gibi birçok hastalıkta olduğu gibi böbrek hastalıkları ile mikrobiyota ilişkisi son yıllarda ilgi çeken bir konudur (15-18).

Kronik böbrek hastalığında; intestinal geçişin yavaşlaması, sindirim kapasitesinin azalması, amonyak ve ürenin bağırsaklara sekresyonu gibi birçok faktör disbiyozise katkıda bulunmaktadır (19). Aynı zamanda kronik böbrek hastalığında uygulanan ilaç ve tıbbi beslenme tedavisi de bağırsak mikrobiyotasını değiştiren etmenlerdir (20). Kronik böbrek hastalarında disbiyozisin, özellikle proteine bağımlı üremik toksinlerin oluşumunu artırarak üremik durumu daha da kötüleştirdiği bilinmektedir (21). KBH'lı bireylerde ve hayvan modellerinde bozulan simbiyotik ilişkinin düzeltilmesinde fermente edilebilir diyet posasının proteine bağımlı üremik toksin oluşumunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (22-26). Bu derleme yazısında

KBH'lı bireylerde bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda diyet posasının rolü tartışılmıştır.

DİYET-BAĞIRSAK-BÖBREK AKSI

Genetik, cinsiyet, etnik köken, yaş, ilaç kullanımı, hastalıklar ve en önemlisi diyet intestinal mikrobiyota kompozisyonunda etkilidir (5,12). Anne karnından, neonatal periyoda ve yetişkinliğe kadar mikrobiyomun kompozisyonu ve fonksiyonu üzerinde beslenme tarzının önemi büyüktür (27). Diyet posası, bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA'lere dönüştürülerek spesifik hücre sinyal yolları ve transkripsiyon faktörlerin düzenlenmesi ile intestinal epitelyal bariyer bütünlüğünü korur ve epitelyal hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını artırarak bariyer fonksiyonunu destekler (28). Aynı zamanda KZYA; hem kolonik epitelyal hücreler hem de düzenleyici T hücreleri (T-reg) için çok önemli besin öğeleri olduğundan intestinal immün fonksiyona pozitif etki yapmaktadır (29,30). Fermente edilebilir diyet posası bu olumlu etkilerle epitelyal geçirgenliği azaltarak lipopolisakkaritler, peptidoglikanlar gibi mikroinflamasyona neden olan bileşiklerin dolaşıma geçmesini engellemektedir (31). Amerika Birleşik Devletleri National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerine göre yüksek total diyet posası tüketimi inflamasyon riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Böbrek hastalarında bu ilişkinin sağlıklı bireylere göre daha güçlü olduğu da gösterilmiştir. Aynı zamanda KBH'lı bireylerde yüksek total diyet posası alımı ile mortalite arasında da ters ilişki bulunmuştur (20). Sonuç olarak posa sadece üremiye sebep olan nitrojenli atık ürünlerinin azalmasını değil aynı zamanda inflamasyon, glisemik kontrol, kolesterol ve kan basıncı gibi KVH risk faktörlerini de azaltmaktadır (26).

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik kolonik epitelyumdaki değişikliklerle ilişkili olarak bağırsak kaynaklı üremik toksinlerin birikimine katkıda bulunmaktadır. Toksik gazlar, indoxyl sülfat, p-cresol sülfat, aminler, amonyak ve trimetil amin N-oksit (TMAO), lipopolisakkaritler kan dolaşımına geçerek sistemik inflamasyondan sorumlu olabilmektedirler (32). Bu bileşenler sitotoksik olup kardiyovasküler ve immün değişikliklere yol açmaktadır. Bazı çalışmalarda bu toksinlerin kronik böbrek hastalığında, kardiyovasküler ve inflamatuvar sonuçlarda güvenilir biyomarkerler olduğu gösterilmiştir (33-35). Açıklanan bir başka mekanizma da; üremik toksinlerin NADPH oksidazı da içeren yollarla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini stimüle ettiğidir. ROS üretimi de; proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin üretimi ile sonuçlanan mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK)/nükleer faktör kappa B (NF-κB) yollarını tetiklemektedir (34).

Bakteriyel bölünme ve hücre bölünmesi için temel enerji kaynağı fermente edilebilir karbonhidratlardır. Eğer kolonda yeterli karbonhidrat kaynağı yoksa, nitrojenli bileşikler mikrobiyota tarafından fermente edilerek fenol, indol, amin ve

diğer son ürünlere dönüştürülürler. Kalın bağırsaktaki nitrojenin kaynağı; bağırsağın üst kısımlarında sindirime uğramamış diyet proteinleri, pankreatik -intestinal salgılar, ölü epitelyal hücrelerin oluşturduğu endojen proteinler ve dolaşımdan intestinal içeriğe diffüzyon yoluyla geçen üreden gelir (31). Triptofana sahip bağırsak bakterileri (Lactobacillus, Bifidobacterium longum, Bacteroides fragilis, Parabacteroides distasonis, Clostridium bartlettii, E.hallii) triptofanı kullanarak indole dönüştürürler ve indol intestinal kanaldan emilerek portal dolaşıma geçer ve karaciğere gelir. Burada vasküler hastalıklarla ve renal disfonksiyonla ilişkili üremik toksin olan indoksil sülfata (IS) dönüştürülürler (36). Tirozin aminoasidinin intestinal mikrobiyota (Clostridium difficile, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Subdoligranulum, Lactobacillus) tarafından fermentasyonu sonucu oluşan p-cresol da portal dolaşımla karaciğere gelerek burada sülfatla birleşir ve p-cresol sülfata (PCS) dönüştürülür (37).

Diyetle alınan karnitin (kırmızı et), fosfatidilkolinin (et, balık, yumurta) kolonda bakteriyel metabolizma sonucu oluşan trimetilamin (TMA) portal dolaşımla karaciğere gelerek flavin içeren monoooksijenaz (FMO-3) ile okside olarak trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşür (15). Artmış serum TMAO düzeyi ile bozulmuş renal fonksiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kolorektal kanser ilişkili bulunmuştur (38-42). KBH'lı hastalarda plazma TMAO düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve sağ kalım süreleri ile negatif ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada hayvan modellerinde de artmış diyet kolin alımı veya direkt TMAO uygulamasının progresif renal tubulointerstitial fibrosis ve disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (41).

Diyetle alınan yağların çok büyük bir kısmı ince bağırsaklarda sindirilip emildiği için kolonik mikrobiyotaya ulaşmadığı düşünülmektedir. Ancak yağ asitlerinin sindirimine yardım etmesi için ince bağırsaklara salınan safra asidi kolona gelerek burada mikrobiyota tarafından sekonder safra tuzlarına dönüştürülmektedir (31). Yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının sadece sekonder safra tuzlarının metabolizmasının düzenlenmesinde değil aynı zamanda ileumda nükleer reseptör ailesinden FXR'nin (farnesoid X reseptör) inhibisyonunu önleyerek karaciğerden safra asit sentezini de engellediği gösterilmiştir (43).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE ÜREMİK DURUM

Son yıllarda araştırmacılar bağırsaklar ile kronik böbrek hastalığı (KBH) arasında kompleks ve çift yönlü bir ilişki olduğu üzerinde durmaktadır. Bu çift yönlü ilişki; bir taraftan KBH'daki üremik durumun intestinal mikrobiyota kompozisyonunu etkilemesinden kaynaklanırken; diğer taraftan da intestinal mikrobiyota kompozisyonu, vasküler hasar ve böbrek yetmezliğinde progresyona neden olan (proteine bağlı) üremik toksinlerin artmasına neden olması şeklinde açıklanmaktadır (44).

KBH'da, birçok mekanizma protein fermentasyon süreçlerini artırmaktadır. Bu mekanizmalar; ince bağırsakta protein sindiriminin etkin olmaması sonucu proteinlerin kalın bağırsağa geçmesi, kolonik geçiş zamanının uzaması ve artmış kolonik üre difüzyonu nedeniyle luminal pH'nın artması olarak sayılabilir. Tüm bu etmenler KBH'lı hastalarda mikrobiyotanın bakteriyel kompozisyonunun değişmesine neden olmaktadır (22). Ayrıca KBH tedavisinde antibiyotik ve fosfat bağlayıcı ajanların uzun süreli kullanımı mikrobiyal florayı değiştirebilmektedir (45).

KBH'lı hastalarda bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve fonksiyonundaki değişikliklerin sebeplerinden biri hastaların hiperkalemiden korunması için diyetle potasyumdan zengin meyve ve sebzelerin kısıtlanmasıdır. Beslenme tedavisinde sınırlanan bu besinler aynı zamanda fermente edilebilir diyet posanın da zengin kaynaklarıdır (15,46-48). Bu sindirilemeyen kompleks karbonhidratlar simbiyotik intestinal bakteriler tarafından fermente edilerek kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) dönüştürülürler. KZYA, kolonik epitelyal hücreler ve düzenleyici T lenfositleri (T-reg) için çok önemli besin öğeleridir (29,30). Fermente edilebilir diyet posası tüketiminin azalması hem KZYA'ni oluşturan bakteri popülasyonunu hem de T-reg popülasyonu ve fonksiyonunda azalmaya neden olmaktadır (48-50).

Shi ve ark. yaptığı bir çalışmada (51), hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden alınan fekal ve kan örneklerinden bakteri translokasyonu ve inflamasyon göstergeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda hemodiyaliz tedavisinden bağımsız olarak SDBY'nin bakteriyel translokasyona ve mikroinflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalardan alınan diyalizat mayisi, kan ve fekal örneklerindeki bakteriyel DNA konsantrasyonları karşılaştırıldığında kan örneklerinde tespit edilen bakterilerin yalnızca diyalizattan kaynak almadığı aynı zamanda bağırsak kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan KBH'lı bireyler karşılaştırıldığında diyaliz alanlarda disbiyotik bakteri sayısı daha fazla bulunmuştur (51). Hemodiyaliz sırasında kan volümünün azalarak bağırsakların yetersiz kanlanması ve intestinal mukoza bariyerinde iskemik hasara neden olduğu ileri sürülmektedir (52).

KBH'da bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve intestinal geçirgenliğin arttığı hem insan hem hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46,53-56). KBH'da disbiyotik bakterilerin çoğalması sonucu konakla mikrobiyom arasındaki simbiyotik ilişki bozulmaktadır. Bağırsak bakterileri tarafından protein ve aminoasit fermentasyonu sonucu amonyak, aminler, tioller, fenoller ve indoller gibi potansiyel toksik bileşikler fazla miktarda oluşurken KZYA üretimi azalmaktadır (37). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda indoxyl sülfat, p-cresol sülfat, TMAO gibi proinflamatuvar üremik toksinlerin ana kaynağı kolonik bakterilerdir (45). Yapılan bir çalışmada SDBY olan hastaların mikrobiyotalarının bakteriyel

kompozisyonunda baskın bulunan 19 mikrobiyal türden; 12 tanesinin üreaza, beş tanesinin ürikaza, üç tanesinin ise indol ve p-cresol formundaki enzimlere sahip bakteri türleri olduğu görülmüştür. SDBY'li olan hastaların mikrobiyotalarının bakteriyel kompozisyonunda sınırlı sayıda bulunan dört mikrobiyal türden ise iki tanesinin KZYA (bütirat) formunda enzimlere sahip bakteri türleri olduğu gösterilmiştir (48).

KBH'da hücre içi ve hücre dışı sıvılardaki üre konsantrasyonunun artması ve intestinal kanala artan üre akışı burada üreaza sahip bakteri sayısının artmasına sebep olmaktadır. Üreaza sahip bakteriler üreyi kullanarak amonyak [$\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NH}_3 + \text{CO}_2$] ve amonyum hidroksite [$\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4(\text{OH})$] dönüştürmektedir (57). Bu maddeler intestinal lümen yüzeyinde bulunan sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerine hasar vererek bağırsağın koruyucu epitelyal bariyerinde bozulmaya neden olmaktadır (58). İntestinal bariyer fonksiyonunun bozulması bağırsak kaynaklı üremik toksinlerin sistemik dolaşıma translokasyonuna neden olarak KBH progresyonu, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), insülin direnci, protein-enerji malnütrisyonu ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır (37,44). Yapılan bir çalışmada KBH'sı olan 149 bireyde serum serbest/total indoxyl sülfat ve p-cresol düzeyleri ile inflamatuvar, antioksidan, oksidatif stres ve arteriyel kalınlık markerları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonunda serum serbest ve total indoxyl sülfat düzeyleri ile serum IL-6, TNF- α ve IFN- γ arasında; serum serbest ve total p-cresol düzeyleri ile de IL-6 ve arteriyel sertlik markerı olan nabız dalga hızı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Serbest indoxyl sülfat ve p-cresol düzeyleri ile de plazma glutatyon peroksidaz aktivitesi arasında ise negatif ilişki bulunmuştur (59).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ MODÜLASYONU

KBH'da simbiyozisi sağlamak amacıyla yapılan çalışmalarda probiyotik, prebiyotik ya da simbiyotikler kullanılmış ve üremik toksinler, aterosklerozis ve inflamasyon üzerine etkileri araştırılmıştır (53). Probiyotik kullanımının KBH üzerine etkisi hakkında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ranganathan ve ark. (60) yaptığı diyaliz tedavisi almayan KBH'lı bireylerde yapılan bir pilot çalışmada yaşam kalitesinde artış ve serum ürik asit ve kreatinin düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Peritoneal diyaliz hastalarında yapılan altı aylık probiyotik suplementasyonu çalışması sonrasında ise serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinde azalma rapor edilmiştir (61). Pediatrik diyaliz hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise probiyotik müdahalesinin üremik toksinlerin azaltılmasında önemli bir etkisi bulunamamıştır (62). Bağırsak mikrobiyotası kişinin diyetinden ve fermente edilebilir posa tüketiminden etkilenmektedir. Bu yüzden tek başına probiyotik tedavisi bağırsak mikrobiyotasının biyokimyasal ortamının iyileştirilmesinde yarar sağlamayabilmektedir (47).

Prebiyotikler; tükürük, pankreatik ve intestinal enzimlere dirençli, intestinal mikrobiyota tarafından fermente edilebilir diyet bileşenleridir ve sağlığa yararlı intestinal bakterilerin büyümelerini ve/veya aktivitelerini stimüle edebilmektedirler (63). Fermente edilebilir posadan zengin diyet KZYA üretimini artırarak intestinal epitelyal bariyer bütünlüğünü korumakta ve lokal/iskemik inflamasyonu azaltmaktadır. Ayrıca KZYA oluşturan bakteri popülasyonunun artması kolonizasyonda yarıya girerek üreaza sahip bakterilerin artmasını engelleyebilmektedir. Böylece KBH'lı hastalarda epitelyal bariyere zarar veren amonyak (NH_3) ve amonyum hidroksit (NH_4OH) oluşumu da azalacaktır. Ayrıca KZYA üretiminin artması ile intestinal pH'nın azalması sonucu kolonik bakterilerden proinflamatuvar ve pro-oksidan üremik toksinlerin formasyonu da azalmaktadır (23). Diyet posası ürenin enterohepatik döngüsünü değiştirerek, kalın bağırsak mikroflora proliferasyonu ve mikrobiyal canlılardaki protein-nitrojen tutumunu sağlayarak serum üre düzeylerini düşürebileceği öne sürülmektedir. KZYA'larının ortam pH'sını düşürmesiyle diffüz edilebilir olan amonyak, daha az diffüz edilebilir olan amonyuma dönüştürülerek feçesle amonyum atılımı artmaktadır (64). Kronik böbrek hastalarında yapılan 14 çalışmadan ve 143 katılımcıdan oluşan bir meta-analizde diyete posa desteğinin serum üre ve kreatinin düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Bu 14 çalışmanın 13'ünde fermente edilebilir posa kaynağı (psylum, gum arabic, inülin, laktuloz) kullanılmıştır (26). Meijers ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin dört hafta boyunca katılımcılara verildiğinde serum üre düzeylerinde azalma ve serum p-cresol düzeylerinde %20'lik bir azalma göstermişler; ancak indoxyl sülfat üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir (65). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada KBH'da prebiyotik olarak verilen dirençli nişastanın fekal amonyumu artırarak nitrojenli atık ürünlerinin birikimini azalttığı, KBH progresyonunu yavaşlattığı, oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (23). Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada altı hafta boyunca günlük 15 gram dirençli nişasta tüketen katılımcılarda indoxyl sülfatın serbest plazma düzeyinde %29'luk bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$) (24). Çift-kör plasebo kontrollü randomize çapraz gruplu bir çalışmada KBH derecesi dört veya beş olan 31 hastaya altı hafta boyunca simbiyotik tedavi (prebiyotik: yüksek moleküler ağırlıklı inülin, frukto-oligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler; probiyotik: Lactobacillus, Bifidobacteria ve Streptococcus türleri) uygulanmıştır. Çalışma sonucunda simbiyotik tedavi fekal mikrobiyota kompozisyonunda Bifidobacterium türlerinde artış sağlayarak olumlu etkide bulunmuştur. Çalışma süresince hiç antibiyotik tedavisi almayan hastalarda simbiyotik tedavi sonrasında hem serum p-cresol hem de indoxyl sülfat düzeylerinde %22-28 olmak üzere istatistiksel ve klinik öneme sahip azalma gözlenmiştir. Ancak diğer renal, inflamatuvar, oksidatif stres göstergelerinde, gastrointestinal semptom skorlarında ve diyet alımlarında bir değişiklik gözlenmemiştir (25).

SONUÇ

Kronik böbrek hastalığında bakteriyel protein fermentasyonu sonucu oluşan üremik toksinler hastalığın progresyonu ve mortalite ile ilişkilidir. Bu yüzden bu hastalarda üremik toksinlerin oluşumunu azaltma yönünde tedavi seçenekleri araştırılmalıdır. Son yıllarda KBH'lı bireylerde yapılan çalışmalarda diyet posası suplemantasyonunun mikrobiyal kaynaklı üremik toksinlerin serum düzeylerinin azaltılmasında ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmada yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu doğrultuda kronik böbrek hastalarında düşük potasyum ve fosfor içerikli sebze ve meyve tüketimini artırarak veya potasyum / fosfor eklenmemiş posa suplemanları ile posa alımını artırmak yararlı olabilir. Bu konuda tedavi seçenekleri oluşturabilmek adına örneklem büyüklüğü geniş, uzun süre takipli daha çok randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Quigley EM: Basic Definitions and Concepts: Organization of the Gut Microbiome. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:1-8
2. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J: The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65
3. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S: Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016;6:23129
4. Schwartz A, Rusch V. A short definition of terms. In: Schwartz A (ed). *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Cham: Springer International Publishing, 2016;1-3
5. Maukonen J, Saarela M: Human gut microbiota: Does diet matter? *Proceedings of the Nutrition Society* 2015;74:23-36
6. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howercroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M: The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19:2317-2323
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65
8. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM: Techniques used to characterize the gut microbiota: A guide for the clinician. *Nat Rev Gastro Hepat* 2012;9:312-322
9. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM: Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2015;28:42-66
10. Wong JMW, Kendall CWC, Jenkins DJA: Fermentation of prebiotics and short-chain fatty acid production. In: Cho SS, Finocchiaro T (eds). *Handbook of Prebiotics and Probiotics Ingredients: Health Benefits and Food Applications*. Newyork: CRC Press, 2009
11. Harmsen HJM, de Goffau MC: The Human Gut Microbiota. In: Schwartz A (ed). *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Switzerland: Springer, 2016;95-108
12. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI: Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474:327-336
13. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E: Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219-232
14. Shreiner AB, Kao JY, Young VB: The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:69-75
15. Aron-Wisnewsky J, Clement K: The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:169-181
16. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E: The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol* 2017;81:369-382
17. Iqbal S, Quigley EM: Progress in our understanding of the gut microbiome: Implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:49
18. Lin L, Zhang J: Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 2017;18:2
19. Wing MR, Patel SS, Ramezani A, Raj DS: Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol* 2016;101:471-477
20. Krishnamurthy VMR, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, Greene T, Beddhu S: High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:300-306
21. Liabeuf S, Neirynek N, Drueke TB, Vanholder R, Massy ZA: Clinical studies and chronic kidney disease: What did we learn recently? *Semin Nephrol* 2014;34:164-179
22. Rossi M, Klein K, Johnson DW, Campbell KL: Pre-, pro-, and synbiotics: Do they have a role in reducing uremic toxins? A systematic review and meta-analysis. *Int J Nephrol* 2012;2012:673631
23. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, Kieffer DA, Adams SH, Martin RJ: High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9:e114881
24. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW: Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1603-1610

25. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL: Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): A randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:223-231
26. Chiavaro L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Darling PB: Dietary fiber effects in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:761-768
27. Alverdy J, Gilbert J, DeFazio JR, Sadowsky MJ, Chang EB, Morowitz MJ, Teitelbaum DH: Proceedings of the 2013 A.S.P.E.N. Research workshop: The interface between nutrition and the gut microbiome: Implications and applications for human health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:167-178
28. Kieffer DA, Martin RJ, Adams SH: Impact of dietary fibers on nutrient management and detoxification organs: Gut, liver, and kidneys. *Adv Nutr* 2016;7:1111-1121
29. Zeng H, Chi H: Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol* 2015;36:3-12
30. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS: The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569-573
31. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B: The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol*. 2016 Nov 15. [Epub ahead of print]
32. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D: Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol* 2014;9:399-410
33. Borges NA, Barros AF, Nakao LS, Dolenga CJ, Fouque D, Mafra D: Protein-bound uremic toxins from gut microbiota and inflammatory markers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2016;26:396-400
34. Niwa T, Shimizu H: Indoxyl Sulfate Induces Nephrovascular Senescence. *Journal of Renal Nutrition* 2012;22:102-106
35. Soulage CO, Koppe L, Fouque D: Protein-bound uremic toxins... new targets to prevent insulin resistance and dysmetabolism in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013;23:464-466
36. Zhang LS, Davies SS: Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: Opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med* 2016;8:46
37. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS: Role of the gut microbiome in uremia: A potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis* 2016;67:483-498
38. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL: Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57-63
39. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL: Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-585
40. McCarty MF: L-carnitine consumption, its metabolism by intestinal microbiota, and cardiovascular health. *Mayo Clin Proc* 2013;88:786-789
41. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, Li XS, Levison BS, Hazen SL: Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015;116:448-455
42. Bae S, Ulrich CM, Neuhouser ML, Malysheva O, Bailey LB, Xiao L, Brown EC, Cushing-Haugen KL, Zheng Y, Cheng TY, Miller JW, Green R, Lane DS, Beresford SA, Caudill MA: Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Res* 2014;74:7442-7452
43. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, Jantti S, Marschall HU, Bamberg K, Angelin B, Hyötyläinen T, Orešič M, Bäckhed F: Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013;17:225-235
44. Vanholder R, Glorieux G: The intestine and the kidneys: A bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J* 2015;8:168-179
45. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV: Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:737-746
46. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, Ni Z, Nguyen TH, Andersen GL: Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83:308-315
47. Moraes C, Borges NA, Mafra D: Resistant starch for modulation of gut microbiota: Promising adjuvant therapy for chronic kidney disease patients? *Eur J Nutr* (2016) 55:1813-1821
48. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND: Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014;39:230-237
49. Hendriks TK, van Gorp EA, Mol WM, Schoordijk W, Sewgobind VD, Ijzermans JN, Weimar W, Baan CC: End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+CD25bright+FoxP3+ T-cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1969-1978
50. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K: Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012;22:149-156
51. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, Xie L: Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014;59:2109-2117
52. Ritz E: Intestinal-renal syndrome: Mirage or reality? *Blood Purif* 2011;31:70-76
53. Ramezani A, Raj DS: The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:657-670
54. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS: Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: A likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2686-2693

55. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S: Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:733-738
56. Wang IK, Lai HC, Yu CJ, Liang CC, Chang CT, Kuo HL, Yang YF, Lin CC, Lin HH, Liu YL, Chang YC, Wu YY, Chen CH, Li CY, Chuang FR, Huang CC, Lin CH, Lin HC: Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:1107-1112
57. Vaziri ND, Yuan J, Norris K: Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;37:1-6
58. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, Jellbauer S, Moradi H, Raffatellu M, Kalantar-Zadeh K: Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol* 2012;36:438-443
59. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, Stanton T, Vesey DA, Coombes JS, Weston KS, Hawley CM, McWhinney BC, Ungerer JP, Isbel N: Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: A cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res* 2014;45:309-317
60. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, Tam P, Rao AV, Anteyi E, Musso CG: Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010;27:634-647
61. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC: The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015;6:423-430
62. Hyun HS, Paik KH, Cho HY: p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in pediatric patients on chronic dialysis. *Korean J Pediatr* 2013;56:159-164
63. Morais EC: Prebiotic addition in dairy products: Processing and health benefits. In: Watson RR, Preedy VR (eds), *Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Bioactive Foods in Health Promotion*. San Diego: Academic Press, 2016; 37-46
64. Vince AJ, McNeil NI, Wager JD, Wrong OM: The effect of lactulose, pectin, arabinogalactan and cellulose on the production of organic acids and metabolism of ammonia by intestinal bacteria in a faecal incubation system. *Br J Nutr* 1990;63:17-26
65. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P: p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:219-224