

## KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE ENDOTOKSEMİ

### GUT MICROBIOTA AND ENDOTOXEMIA IN CHRONIC KIDNEY FAILURE

Hacer ALATAŞ<sup>1</sup>, Mendane SAKA<sup>2</sup>

#### ÖZET

Gastrointestinal sistemdeki bakteri türü ve konsantrasyonu fetal hayattan yaşlılığa kadar birçok etkenin etkisiyle değişime uğramaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) görülen bireylerde artan üremi, metabolik asidoz, verilen diyet kısıtlamaları, uygulanan tıbbi tedavilerin etkisi, kolonik geçiş zamanının uzaması gibi birçok neden intestinal mikrobiyota florasında ve fonksiyonunda değişimlere neden olmaktadır. Bu değişiklikler kolonun mikrobiyal protein fermantasyonunu değiştirmekte ve üremik toksinlerin oluşumunu arttırmaktadır. Bu toksik maddeler intestinal lümendeki sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerine zarar vermekte ve bağırsağın koruyucu epitelyal bariyerini bozmaktadır. Sonuçta bağırsak kaynaklı üremik toksinler sistemik dolaşıma geçmekte KBY progresyonuna, kardiyovasküler hastalıklara (KVH), insülin direncine, inflamasyona ve protein-enerji malnütrisyona katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** kronik böbrek yetmezliği, mikrobiyota, endotoksemi, tıbbi beslenme tedavisi (TBT)

#### ABSTRACT

The type and concentration of bacteria in the gastrointestinal tract changes with the effect of many factors from fetal life to old age. Many reasons such as increased uremia, metabolic acidosis, dietary restrictions, the effect of medical treatments applied, and prolongation of colonic transit time in individuals with chronic renal failure (CRF) cause changes in intestinal microbiota flora and function. These changes alter the microbial protein fermentation of the colon and increase the formation of uremic toxins. These toxic substances that cannot be excreted damage the tight junction proteins in the intestinal lumen and disrupt the protective epithelial barrier of the intestine. As a result, intestinal-derived uremic toxins enter the systemic circulation and contribute to CRF progression, cardiovascular diseases (CVD), insulin resistance, inflammation, and protein-energy malnutrition.

**Key Words:** chronic renal failure, microbiota, endotoxemia, medical nutrition therapy

<sup>1</sup> Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Beslenme Ve Diyetetik, Malatya.

ORCID: 0000-0002-6441-0362

hacer\_alatas@hotmail.com

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme Ve Diyetetik, Ankara.

ORCID: 0000-0002-5516-426X

## 1.GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmanın sonucu gelişen kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarda kronik ve ilerleyici bozulmalara neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hemen hemen bütün organ ve sistemleri olumsuz etkilemektedir (Akpolat & Utas, 1997).

Yeni nesil dizileme sistemleri kullanılarak insan mikrobiyomunun karakterizasyonunun belirlenmeye çalışıldığı geniş çaplı projelerde bağırsak mikrobiyotasında yedi baskın tür tespit edilmiştir (Qin et al., 2010; Res & Group, 2009). Buna göre sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotası; Firmicutes (Clostridium, Ruminococcus, Eubacterium, Butyrivibrio, Roseburia, Anaerostipes, Faecalibacterium gibi Gram pozitif cinsleri), Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella gibi Gram negatif cinsleri), Actinobacteria (Gram pozitif Bifidobacterium cinsini), Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi Gram negatif cinsleri), Cyanobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia (Akkermansia gibi cinsleri) olarak 7 bakteriyel gruba ayrılabilir. İnsan gastrointestinal sistemindeki baskın bakteri grupları ise Bacteroidetes, Firmicutes ve Actinobacter'dir (Fraher, O'toole, & Quigley, 2012).

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasında mikrobiyal çeşitlilik ve stabilite önemlidir. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, beslenme şekilleri, genetik farklılıklar, enfeksiyon ve inflamasyon gibi nedenlerle bozulmasıyla “disbiyozis” oluşmaktadır (Levy, Kolodziejczyk, Thaiss, & Elinav, 2017). Çeşitli faktörler sonucunda mikrobiyota kompozisyonunun değişmesiyle oluşan disbiyozis aynı zamanda bir hastalığın oluşumuna da katkıda bulunmaktadır. Bu durum hastalık ve bağırsak mikrobiyotası arasında çift yönlü bir etkileşim oluşturmaktadır (Shreiner, Kao, & Young, 2015).

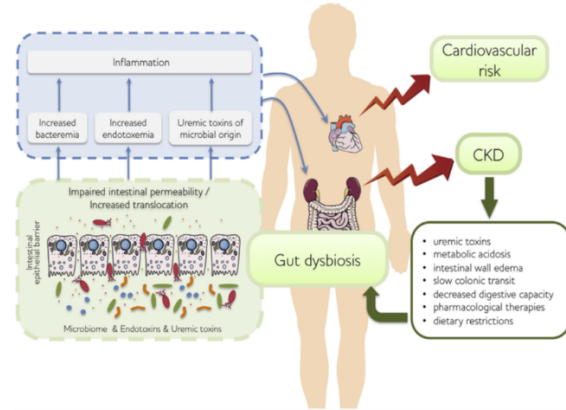
Mikrobiyotanın kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, kolorektal kanser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, irritabl bağırsak sendromu, nörolojik hastalıklarla ilişkisi olduğu gibi böbrek hastalıkları ile arasında da yakın bir ilişki bulunmaktadır (Aron-Wisnewsy & Clément, 2016; Iqbal & Quigley, 2016; Lin & Zhang, 2017; Tremlett, Bauer, Appel-Cresswell, Finlay, & Waubant, 2017).

### **Kronik Böbrek Yetmezliğinde Disbiyozis ve Endotoksemi**

Kronik böbrek yetmezliğinde toksik olan amonyak ve ürenin bağırsaklara sekresyonu,

besinlerin intestinal geçişindeki yavaşlama, sindirim kapasitesindeki azalma, diyetdeki kısıtlamalar, kullanılan ilaçlar disbiyozise katkıda bulunmaktadır (Krishnamurthy et al., 2012; Wing, Patel, Ramezani, & Raj, 2016). Kronik böbrek yetmezliği olan insan ve hayvan modellerinden elde edilen veriler, Enterobacteriaceae ailesi üyelerinden Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae familyalarındaki fazla büyüme ve Prevotellaceae ve Bacteroidaceae familyalarındaki azalma ile kanıtlanan bağırsak disbiyozisinin ilişkili olduğunu göstermiştir (Sampaio-Maia, Simões-Silva, Pestana, Araujo, & Soares-Silva, 2016).

Kronik böbrek yetmezliğinde disbiyozis, özellikle proteine bağımlı üremik toksinlerin oluşumunu artırarak üremiyi daha da kötüleştirir (Liabeuf, Neirynek, Drüeke, Vanholder, & Massy, 2014). Kronik böbrek yetmezliğindeki bu çift yönlü ilişki üreminin bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkilemesiyle böbrek yetmezliğinde progresyona neden olan üremik toksinlerin artmasına ve vasküler hasarlara neden olmaktadır (Vanholder & Glorieux, 2015). Bu ikili ilişki Şekil 1’de gösterilmiştir (Sampaio-Maia et al., 2016).



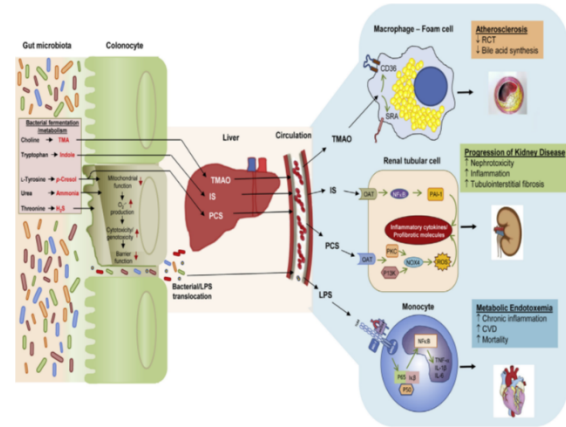
Şekil 1. Bağırsak disbiyozisi ve kronik böbrek hastalığında (KBH) artmış kardiyovasküler (KV) risk arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar (Sampaio-Maia et al., 2016).

Kronik böbrek yetmezliği süresince tedavide kullanılan antibiyotik ve fosfat bağlayıcı ajanlar mikrobiyal florayı değiştirebilmektedir (Vaziri, Zhao, & Pahl, 2016). Ayrıca hastaları hiperkalemiden korumak için uygulanan tıbbi beslenme tedavisinde diyetdeki potasyumdan zengin meyve ve sebzelerin kısıtlanması da mikrobiyal florayı olumsuz etkilemektedir. Beslenme

tedavisinde kısıtlanan bu besinler aynı zamanda fermente edilebilir diyet posanın da zengin kaynaklarıdır (Moraes, Borges, & Mafra, 2016; Vaziri, Wong, et al., 2013; Wong et al., 2014). Simbiyotik bağırsak bakterileri tarafından sindirilemeyen bu kompleks karbonhidratlar fermente edilerek kısa zincirli yağ asitlerini (KZYA) oluştururlar. Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitelyal hücreleri ve düzenleyici T lenfositleri (T-reg) için önemli besin öğeleri olup fermente edilebilir diyet posasının tüketimindeki azalma KZYA'ni oluşturan bakteri florasında ve T-reg fonksiyonunda azalmaya sebep olmaktadır (Hendrikx et al., 2009; Smith et al., 2013; Vaziri, Pahl, Crum, & Norris, 2012; Zeng & Chi, 2015).

Yapılan birçok çalışmada KBY'de bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir (Ramezani & Raj, 2014; Vaziri, Wong, et al., 2013; Vaziri, Yuan, et al., 2012; F. Wang et al., 2012; I.-K. Wang et al., 2012). KBY'de konakla mikrobiyom arasındaki simbiyotik ilişkinin bozulması sonucu disbiyotik bakteriler çoğalmaktadır. Üremiye neden olan bu bağırsak bakterileri protein ve aminoasitleri fermente ederek amonyak, amin, tiol, fenol ve indol gibi üremik toksik bileşikleri fazla miktarda oluşturmakta, KZYA üretimini de azaltmaktadır (Ramezani et al., 2016). SDBY olan bireylerde proinflatuvar üremik toksinlerin ana kaynağını; indoxyl sülfat, p-cresol sülfat, trimetilamin oksidaz gibi kolonik bağırsak bakterileri oluşturmaktadır (Vaziri et al., 2016).

Kronik böbrek yetmezliğinde bağırsakta üreaza sahip bakteri sayısının artması, hücre içi ve hücre dışı sıvılardaki üre konsantrasyonunu ve intestinal kanala üre geçişini arttırmaktadır. Bağırsak üreaz bakterileri üreyi kullanarak amonyak ve amonyum hidroksite dönüştürmektedir (Vaziri, Yuan, & Norris, 2013). Bu toksik ürünler intestinal lümen yüzeyindeki tight junction proteinlerine zarar vermekte bağırsağın koruyucu intestinal bariyerinin bozulmasına sebep olmaktadır (Vaziri, Goshtasbi, et al., 2012). Bağırsak bariyer fonksiyonun bozulması ile intestinal kaynaklı üremik toksinler sistemik dolaşıma geçmekte KBY progresyonuna, kardiyovasküler hastalıklara (KVH), insülin direncine, inflamasyona ve protein-enerji malnütrisyona katkıda bulunmaktadır (Vanholder & Glorieux, 2015). Bu ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir (Ramezani et al., 2016).



Şekil 2. Bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması ile proinflatuvar toksinlerin sistemik dolaşıma katılması (Ramezani et al., 2016).

Yapılan bir çalışmada 149 KBY'ne sahip hastanın serum antioksidan, oksidatif stres, serbest ve total indoxyl sülfat, p-cresol, inflamatuvar parametreleri ve arteriyel kalınlıkları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda serum serbest ve total indoxyl sülfat seviyesi ile serum TNF- $\alpha$ , IL-6, ve IFN- $\gamma$  arasında pozitif yönlü; serum serbest ve total p-cresol seviyesi ile IL-6 ve arteriyel sertlik göstergesi olan nabız dalga hızı arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Serbest serum indoxyl sülfat ve p-cresol seviyeleri ile plazma glutasyon peroksidaz aktivitesi arasında ise negatif yönlü ilişki saptanmıştır (Rossi et al., 2014). Shi ve ark. (Shi et al., 2014) yaptığı çalışmada ise SDBY olan hastalarda hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan grup ile sağlıklı kontrol grubundaki gönüllü bireylerden alınan fekal ve kan numunelerindeki bakteri translokasyonu ve inflamatuvar parametreler karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda SDBY'nin hemodiyaliz tedavisinden bağımsız bir şekilde bakteriyel translokasyonun ve mikroinflamasyonun nedeni olduğu gösterilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalardan alınan diyalizat sıvısı, fekal ve kan numunelerindeki bakteri DNA konsantrasyonları karşılaştırıldığında, tespit edilen bakterilerin yalnızca diyalizat sıvısı kaynaklı olmadığı aynı zamanda bağırsak kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca disbiyotik bakteri sayısı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda almayan hasta grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeni hemodiyaliz sırasında bağırsaklara giden kan akımının azalarak bağırsakların yetersiz kanlanması ve bağırsak epitel bariyerinde iskemiye neden olmasıdır (Ritz, 2011).

### **Kronik Böbrek Yetmezliğinde Diyet İçeriği ve Bağırsak Mikrobiyotası**

#### ***Diyet karbonhidratlarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi***

Karbonhidratlar sindirilebilen ve sindirilemeyen karbonhidratlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Sindirilebilen karbonhidratlar ince bağırsakta enzimatik olarak yıkılmakta ve buradan emilmektedir. Bağırsak mikrobiyomunu değiştirme yeteneği en iyi olan diyet bileşeni karbonhidratlardır (Caesar, Tremaroli, Kovatcheva-Datchary, Cani, & Bäckhed, 2015; Duncan et al., 2007; Jeffery & O'Toole, 2013). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek miktarda glukoz, fruktoz ve sukroz tüketiminin Bifidobacteria miktarını arttırdığı, Bacteroides miktarını ise azalttığı gösterilmiştir (Caesar et al., 2015). Laktoz eklenerek tekrarlanmış başka bir çalışmada ise bakteriyel değişim benzer şekilde olurken, Clostridia türlerinde azalış görülmüştür (Jeffery & O'Toole, 2013). Ayrıca bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun değişiminde diyet karbonhidrat miktarı da önemli rol oynamaktadır. Düşük karbonhidrat içeren diyetlerin Roseburia, Eubacterium rectale ve Bifidobacterium gibi bütirat üreten bakterilerin kolonizasyonunu önemli oranda azalttığı ve sonuçta bütirat üretiminin de azaldığı gösterilmiştir (Duncan et al., 2007).

Sindirilemeden kolona ulaşan karbonhidratlar diyet posasını oluşturmaktadırlar. Bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA'lere dönüştürülen diyet posası, spesifik hücre sinyalizasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ile intestinal epitelyal bariyer bütünlüğünü korumakta ve epitelyal hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını artırmaktadır (Kieffer, Martin, & Adams, 2016). Bağırsak kolonik epitelyal hücreleri ve T-reg hücreleri için önemli besin ögesi olan KZYA intestinal immün fonksiyon için önemlidir (Smith et al., 2013; Zeng & Chi, 2015). Fermente edilebilir diyet posası bu olumlu etkilerle intestinal epitelyal geçirgenliği azaltarak lipopolisakkaritler, peptidoglikanlar gibi mikroinflamasyona neden olan bileşiklerin sistemik dolaşıma geçmesini önlemektedir (Evenepoel, Poesen, & Meijers, 2017). Yüksek total diyet posası tüketimi ile inflamasyon riski ters ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin böbrek hastalarında sağlıklı bireylere göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda KBY'li bireylerde yüksek total diyet posası tüketimi ile mortalite arasında da ters ilişki gösterilmiştir (Krishnamurthy et al., 2012). Posa tüketimi üremiye sebep olan nitrojenli atık ürünlerini azaltmasının yanı sıra kolesterol, kan basıncı, inflamasyon, glisemik kontrol gibi KVH risk faktörlerini de

azaltmaktadır (Chiavaroli, Mirrahimi, Sievenpiper, Jenkins, & Darling, 2015).

Sindirilemeyen karbonhidratlar bağırsak mikrobiyotasında bulunan Bacteroides, Bifidobacterium, Enterobacteria, Faecalibacterium, Roseburia, ve Clostridium clusters IV ve XIV tarafından fermente edilerek KZYA'lerini oluşturmaktadırlar (Macfarlane & Macfarlane, 2003). Düşük miktarda alınan diyet posasının mikrobiyota çeşitliliğini azalttığı, posa alımının artmasının ise mikrobiyota çeşitliliğini arttırdığı gösterilmiştir (Sonnenburg et al., 2016; Tap et al., 2015). İnülin tipi fruktanın diyet eklendiği bir çalışmada düşük diyet lifi tüketen bireylere fruktan eklenmesi ile Bifidobacterium miktarı artmıştır. Yüksek diyet lifi tüketen bireylere inülin eklenmesi ise Bifidobacterium, Faecalibacterium, Coprococcus, Dorea ve Ruminococcus' da azalmaya neden olmuştur (Healey et al., 2018). Uzun dönem posa alımının incelendiği çalışmalarda ise yüksek posa alımının Prevotella enterotipini şekillendirdiği bulunmuştur (De Filippo et al., 2010).

#### ***Diyet proteinlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi***

Proteinlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini inceleyen bakteri kültür temelli yapılan ilk çalışmada, kırmızı et tüketimi az olan bireylere kıyasla yüksek kırmızı et tüketen bireylerde bağırsak mikrobiyotasında azalmış Bifidobacterium adolescentis ise artmış Bacteroides ve Clostridia gösterilmiştir (Reddy, Weisburger, & Wynder, 1975). 16S rRNA dizilemesiyle yapılan diğer çalışmalarda whey ve bezelye protein ekstresinin Bifidobacterium ve Lactobacillus miktarını arttırdığı, ek olarak whey protein ekstresinin Bacteroides fragilis ve Clostridium perfringens patojenlerini azalttığı bulunmuştur (Dominika, Arjan, Karyn, & Henryk, 2011; Meddah et al., 2001). Ayrıca hayvansal kaynaklı protein tüketimi Bacteroides, Alistipes ve Bilophila gibi safraya dirençli bakterilerin miktarını artırmaktadır (Cotillard et al., 2013; De Filippo et al., 2010).

Farklı protein kaynaklarının bağırsak mikrobiyotasını nasıl etkilediği ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. On dört gün boyunca, tavuk kaynaklı protein ile beslenen genç farelerin bağırsak mikrobiyotasında Lactobacillus'da artış bulunurken, orta yaşlı farelerde bu bakteride azalma saptanmıştır (Zhu, Li, Xu, Li, & Zhou, 2016). Kolit farelerde kazein ile whey tüketimi karşılaştırıldığında, whey proteini alımının Lactobacilli ve Bifidobacteria seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (Sprong, Schonewille, & Van der Meer, 2010). Soya fasüyesinin mikrobiyota üzerindeki etkisini araştıran insan ve hayvan çalışmalarında ise genel olarak soya tüketiminin, Bifidobacteria ile

Lactobacilli seviyelerini arttırdığı ve Firmicutes/Bacteroidetes oranını azalttığı bildirilmiştir (Huang, Krishnan, Pham, Yu, & Wang, 2016). Farelere dallı zincirli amino asit suplementasyonunun yapıldığı bir diğer çalışmada ise, farelerin mikrobiyotasında Akkermansia ve Bifidobacterium yüksek miktarda bulunmuştur. Akkermansia muciniphilia'nın diyet kaynaklı obeziteye karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Everard et al., 2013). Farelerde taurin takviyesinin mikrobiyota kompozisyonuna etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise taurin takviyesinin, Proteobacteria ve özellikle Helicobacter bolluğunu azalttığı ve gaitada KZYA'lerinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (Yu, Guo, Shen, & Shan, 2016). Bitkisel ve hayvansal kaynaklı protein tüketimi mikrobiyotada farklı etkiler yaratmaktadır. Bitkisel kaynaklı protein tüketimi Bifidobacterium, Lactobacillus'u arttırırken, Bacteroides ve Clostridium perfringens'i azalmaktadır. Bitkisel kaynaklı protein alımı KZYA'lerinin miktarını arttırmakta dolayısıyla bağırsak bariyer bütünlüğünü ve otoimmünitede görevli T-reg hücrelerini olumlu etkilemektedir. Hayvansal kaynaklı protein tüketimi ise Bacteroides, Alistipes, Bilophila, Ruminococcus'u arttırırken, Bifidobacterium'u azaltmaktadır. Ek olarak hayvansal kaynaklı protein tüketimi KZYA'lerini azaltmakta, trimetilamine-N-oksit seviyelerini arttırmaktadır (Singh et al., 2017).

Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan bireylerin mikrobiyotalarının incelendiği çalışmalarda yüksek protein tüketiminin Bacteroides enterotipi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ou et al., 2013; Ramírez-Pérez, Cruz-Ramón, Chinchilla-López, & Méndez-Sánchez, 2018). Fazla miktarda hayvansal kaynaklı protein tüketen İtalyan çocuklar ile kırsal Afrikalı çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada İtalyan çocukların gaitada KZYA miktarı daha az bulunurken, bağırsak mikrobiyotalarında Bacteroides ve Alistipes'in arttığı rapor edilmiştir (De Filippo et al., 2010). Yapılan bir çalışmada yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetin bağırsak mikrobiyotasında Roseburia ile Eubacterium rectale'de ve gaitada bütirat miktarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek proteinli diyet ile dallı zincirli N-nitroz bileşik konsantrasyonunun 3-5 kat arttığı ve gaitada bütirat düzeyinin önemli oranda azaldığı bulunmuştur (Russell et al., 2011).

Kolonda yeterli fermente edilebilir posa kaynağı yoksa, mikrobiyota tarafından nitrojenli bileşikler fermente edilerek fenol, indol, amin gibi son ürünler oluşturulur. Kalın bağırsaktaki nitrojenin kaynağını ise dolaşımdan intestinal içeriğe difüzyon yoluyla geçen üre, sindirilmemiş diyet proteinleri,

pankreatik-intestinal salgılar, ölü epitel hücrelerinin oluşturduğu endojen proteinler oluşturmaktadır (Evenepoel et al., 2017). Bacteroides fragilis, Bifidobacterium longum, Clostridium bartlettii, E.hallii Lactobacillus, Parabacteroides distasonis, gibi triptofanaza sahip bağırsak bakterileri triptofanı kullanıp indole dönüştürürler. İntestinal kanaldan emilerek portal dolaşıma geçen indol, karaciğerde üremik toksin olan indoksil sülfata (IS) dönüşüp vasküler hastalıklara ve renal disfonksiyona neden olmaktadır (Zhang & Davies, 2016). Bifidobacterium, Clostridium difficile, Faecalibacterium prausnitzii, Lactobacillus, Subdoligranulum, tarafından tirozin aminoasidinin fermentasyonu sonucu oluşan p-cresol da karaciğerde sülfatla birleşerek p-cresol sülfata (PCS) dönüştürülmektedir. Kırmızı et ürünlerinden alınan karnitin; et, balık, yumurtadan alınan fosfatidilkolinin bakteriyel metabolizma sonucu oluşan trimetilamin de (TMA) karaciğerde flavin içeren monooksijenaz (FMO-3) ile okside olarak trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşmektedir (Nallu, Sharma, Ramezani, Muralidharan, & Raj, 2017). Yüksek serum TMAO seviyeleri ise kolorektal kanser, bozulmuş renal disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir KBY'li hastalarda serum TMAO düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve mortalite ilişkili olduğu belirtilmiştir (Bae et al., 2014; Koeth et al., 2013; McCarty, 2013; Tang et al., 2015; Wang et al., 2011).

#### ***Diyet yağlarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi***

Hayvansal kaynaklı diyetler genellikle yüksek protein ve yağ ile düşük miktarda kompleks karbonhidrat içermektedir. Bağırsak mikrobiyotası, çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA) diaçilgliserol üreten diyet yağlarını metabolize etmektedir ve primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürmektedir (Fava et al., 2013). Yüksek miktarda doymuş yağ içeren domuz yağıyla beslenen farelerde Bacteroides, Turicibacter ve Bilophila cinslerinde artış bulunurken, balık yağıyla beslenen farelerde Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus ve Akkermansia muciniphila cinslerinde artış bulunmuştur (Caesar et al., 2015). Akkermansia inflamatuvar gelişimin potansiyel bir mediyatördür ve diyet kaynaklı obeziteye karşı koruyucudur (Everard et al., 2013). İnsan müdahalesi çalışması diyet yağının safra asidi sekresyonu üzerindeki etkisine bağlı olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu dolaylı olarak modüle ettiğini göstermektedir (Ramírez-Pérez et al., 2018). Yüksek yağlı diyet Bilophila wadsworthia, Alistipes putredinis ve Bacteroides gibi safraya dirençli bakterileri arttırmaktadır (David et al., 2014). ÇDYA

ile ilgili olarak, farelerde bağırsak bakterilerinin in vivo ortamda diyet ÇDYA'lerini metabolize etme yeteneği gösterilmiştir (Druart et al., 2015). Diyet n-3 yağ asitleri alımı, Lactobacillus ve Bifidobacteria bolluğu ile pozitif ilişkilidir (Robertson et al., 2017). Farelerde doymuş, n-6 ve n-3 yağ asitlerinin mikrobiyota üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, Bilophila ve Desulfovibrio'nun (hidrojen sülfid üreten bir tür) doymuş yağ tüketimi ile arttığı, n-6 yağ asitlerini tüketen farelerde stabil kaldığı ve n-3 yağ asidi tüketen farelerde ise ılımlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (Lam et al., 2015). Bilophila kolonositler üzerinde hidrojen sülfürün zararlı etkisine bağlı olarak bağırsak bariyerinin bozulmasının bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır (Hulin et al., 2002).

Yüksek yağlı diyet anaerobik mikrobiyotayı ve Bacteroides miktarını da arttırmaktadır (Jantchou, Morois, Clavel-Chapelon, Boutron-Ruault, & Carbonnel, 2010). Düşük yağlı diyetin gaita Bifidobacterium miktarını, yüksek doymuş yağ tüketiminin ise Faecalibacterium prausnitzii miktarını artırdığı bulunmuştur. Yüksek miktarda tekli doymamış yağ tüketen bireylerde ise bakteriyel değişiklik gözlenmemiştir (Jantchou et al., 2010). Benzer şekilde yirmi dört hafta boyunca tekli ve çoklu doymamış yağları içeren somon balığı tüketen bireylerin mikrobiyotasında değişiklik gözlenmemiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde Lactobacillus intestinalis önemli ölçüde az bulunurken, propiyonat ve asetat üreten türler olan Clostridiales, Bacteroides ve Enterobacteriales orantısız bir biçimde fazla bulunmuştur. Ayrıca Lactobacillus zenginliği farelerin yağ kütlesi ve vücut ağırlıkları ile negatif korelasyon göstermektedir (Urwin et al., 2014). On altı hafta boyunca yüksek oranda n-3 çoklu doymamış yağ asidi içeren balık yağı ve yüksek oranda doymuş yağ içeren domuz yağı ile beslenen farelerin kıyaslandığı bir başka çalışmada ise, domuz kaynaklı yağ tüketen farelerde artmış Bacteroides ve Bilophila bulunurken, balık kaynaklı yağ ile beslenen farelerde de artmış Actinobacteria (Bifidobacterium ve Adlercreutzia), laktik asit bakterileri (Lactobacillus ve Streptococcus) ve Verrucomicrobia (Akkermansia muciniphila) bulunmuştur. Domuz kaynaklı yağ tüketen farelerde, balık kaynaklı yağ tüketen farelere kıyasla sistemik artmış toll like receptors aktivasyonu ve beyaz adipoz doku

inflamasyonu ile bozulmuş insülin duyarlılığı da rapor edilmiştir (Lecomte et al., 2015).

Yüksek yağlı diyet tüketimi birçok mekanizma aracılığı ile doku, organ ve sistemleri etkilemektedir. Öncelikli olarak yüksek yağlı diyet bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes miktarını yükseltirken, Bifidobacterium sayısını ise azaltmaktadır. Yüksek yağ tüketimi ile ilişkili olarak adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinazın düşük ekspresyonu adipoz, kas ve karaciğerde yağ asit oksidasyonunun azalmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda bu dokularda açlıkla indüklenen adipoz faktör (FIAF) ekspresyonu, trigliserit birikimine neden olan lipoprotein lipaz (LPL) 'ın aktivasyonuna neden olmaktadır. Yüksek yağlı diyetle azalmış glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) görülmektedir. Azalan GLP-1 insülin direncini artırmakta ve karaciğerden safra asit sekresyonunu azaltmaktadır. Obez bireylerde PYY azalması ise doyunluk hissini azaltmaktadır. Diğer yandan yüksek yağlı diyet asetil CoA karboksilaz ve yağ asit sentaz enzimleri aracılığı ile lipogenesisi artırmaktadır. Ayrıca yüksek yağlı diyet bakteriyel lipopolisakkaritler ve inflamatuvar sitokinler tarafından sistemik inflamasyona sebep olmaktadır (Dahiya et al., 2017).

#### SONUÇ

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasında mikrobiyal çeşitlilik ve stabilite önemlidir. Kronik böbrek yetmezliğinde disbiyozis, proteine bağımlı üremik toksinlerin oluşumunu artırarak üremik durumu daha da kötüleştirmekte, uygulanan ilaç ve tıbbi beslenme tedavisi de disbiyozisin daha da kötüleşmesine sebep olmaktadır. Sonuçta üremiye bağlı gelişen intestinal bariyer fonksiyonun bozulması ile üremik toksinlerin sistemik dolaşıma katılması; inflamasyona, insülin direncine, kardiyovasküler hastalıklara, protein-enerji malnütrisyonuna katkıda bulunarak metabolik endotoksemiye sebep olmaktadır. Bu yüzden bu hastalarda üremik toksinlerin oluşumunu azaltma, disbiyozisi önlemeye yönelik tedavi seçenekleri araştırılmalıdır. Bu amaçla kronik böbrek yetmezliği olan hastaların düşük potasyum ve fosfor içerikli meyve ve sebze tüketimini artırarak veya potasyum/fosfor eklenmemiş posa suplemanları ile posa alımını artırmanın fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

**KAYNAKÇA**

- Akpolat, T., & Utas, C. (1997). Hemodiyaliz hekimi el kitabı. Türk Nefroloji Derneği Yayını, Erciyes Üniv mat. Kayseri.
- Aron-Wisnewsky, J., & Clément, K. (2016). The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nature Reviews Nephrology*, 12(3), 169-181.
- Bae, S., Ulrich, C. M., Neuhauser, M. L., Malysheva, O., Bailey, L. B., Xiao, L., . . . Cheng, T.-Y. D. (2014). Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer research*, 74(24), 7442-7452.
- Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P. D., & Bäckhed, F. (2015). Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell metabolism*, 22(4), 658-668.
- Chiavaroli, L., Mirrahimi, A., Sievenpiper, J., Jenkins, D., & Darling, P. (2015). Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European journal of clinical nutrition*, 69(7), 761-768.
- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., . . . Galleron, N. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *nature*, 500(7464), 585-588.
- Dahiya, D. K., Puniya, M., Shandilya, U. K., Dhewa, T., Kumar, N., Kumar, S., . . . Shukla, P. (2017). Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. *Frontiers in microbiology*, 8, 563.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., . . . Fischbach, M. A. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *nature*, 505(7484), 559-563.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., . . . Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.
- Dominika, Š., Arjan, N., Karyn, R. P., & Henryk, K. (2011). The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *International journal of food microbiology*, 145(1), 267-272.
- Druart, C., Bindels, L. B., Schmaltz, R., Neyrinck, A. M., Cani, P. D., Walter, J., . . . Delzenne, N. M. (2015). Ability of the gut microbiota to produce PUFA-derived bacterial metabolites: Proof of concept in germ-free versus conventionalized mice. *Molecular nutrition & food research*, 59(8), 1603-1613.
- Duncan, S. H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A. M., Flint, H. J., & Lobley, G. E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and environmental microbiology*, 73(4), 1073-1078.
- Evenepoel, P., Poesen, R., & Meijers, B. (2017). The gut-kidney axis. *Pediatric Nephrology*, 32(11), 2005-2014.
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., . . . Delzenne, N. M. (2013). Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(22), 9066-9071.
- Fava, F., Gitau, R., Griffin, B. A., Gibson, G., Tuohy, K., & Lovegrove, J. (2013). The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *International journal of obesity*, 37(2), 216-223.
- Fraher, M. H., O'toole, P. W., & Quigley, E. M. (2012). Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(6), 312-322.
- Healey, G., Murphy, R., Butts, C., Brough, L., Whelan, K., & Coad, J. (2018). Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *British Journal of Nutrition*, 119(2), 176-189.
- Hendriks, T. K., van Gorp, E. A., Mol, W. M., Schoordijk, W., Sewgobind, V. D., IJzermans, J. N., . . . Baan, C. C. (2009). End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+ CD25bright+ FoxP3+ T-cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(6), 1969-1978.
- Huang, H., Krishnan, H. B., Pham, Q., Yu, L. L., & Wang, T. T. (2016). Soy and gut microbiota: interaction and implication for human health. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(46), 8695-8709.
- Hulin, S., Singh, S., Chapman, M., Allan, A., Langman, M., & Eggo, M. (2002). Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(2), 325-331.
- Iqbal, S., & Quigley, E. M. (2016). Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Current gastroenterology reports*, 18(9), 1-7.
- Jantchou, P., Morois, S., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., & Carbonnel, F. (2010). Animal protein intake and risk of inflammatory

- bowel disease: The E3N prospective study. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 105(10), 2195-2201.
- Jeffery, I. B., & O'Toole, P. W. (2013). Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*, 5(1), 234-252.
- Kieffer, D. A., Martin, R. J., & Adams, S. H. (2016). Impact of dietary fibers on nutrient management and detoxification organs: gut, liver, and kidneys. *Advances in Nutrition*, 7(6), 1111-1121.
- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., . . . Li, L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, 19(5), 576-585.
- Krishnamurthy, V. M. R., Wei, G., Baird, B. C., Murtaugh, M., Chonchol, M. B., Raphael, K. L., . . . Beddhu, S. (2012). High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*, 81(3), 300-306.
- Lam, Y. Y., Ha, C. W., Hoffmann, J. M., Oscarsson, J., Dinudom, A., Mather, T. J., . . . Holmes, A. J. (2015). Effects of dietary fat profile on gut permeability and microbiota and their relationships with metabolic changes in mice. *Obesity*, 23(7), 1429-1439.
- Lecomte, V., Kaakoush, N. O., Maloney, C. A., Raipuria, M., Huinao, K. D., Mitchell, H. M., & Morris, M. J. (2015). Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PloS one*, 10(5), e0126931.
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 219-232.
- Liabeuf, S., Neiryneck, N., Drücke, T. B., Vanholder, R., & Massy, Z. A. (2014). Clinical studies and chronic kidney disease: what did we learn recently? Paper presented at the Seminars in nephrology.
- Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology*, 18(1), 1-25.
- Macfarlane, S., & Macfarlane, G. T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62(1), 67-72.
- McCarty, M. F. (2013). L-carnitine consumption, its metabolism by intestinal microbiota, and cardiovascular health. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Meddah, A. T. T., Yazourh, A., Desmet, I., Risbourg, B., Verstraete, W., & Romond, M. (2001). The regulatory effects of whey retentate from bifidobacteria fermented milk on the microbiota of the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME). *Journal of applied microbiology*, 91(6), 1110-1117.
- Moraes, C., Borges, N. A., & Mafra, D. (2016). Resistant starch for modulation of gut microbiota: Promising adjuvant therapy for chronic kidney disease patients? *European journal of nutrition*, 55(5), 1813-1821.
- Nallu, A., Sharma, S., Ramezani, A., Muralidharan, J., & Raj, D. (2017). Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Translational Research*, 179, 24-37.
- Ou, J., Carbonero, F., Zoetendal, E. G., DeLany, J. P., Wang, M., Newton, K., . . . O'Keefe, S. J. (2013). Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *The American journal of clinical nutrition*, 98(1), 111-120.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., . . . Yamada, T. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.
- Ramezani, A., Massy, Z. A., Meijers, B., Evenepoel, P., Vanholder, R., & Raj, D. S. (2016). Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), 483-498.
- Ramezani, A., & Raj, D. S. (2014). The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(4), 657-670.
- Ramírez-Pérez, O., Cruz-Ramón, V., Chinchilla-López, P., & Méndez-Sánchez, N. (2018). The role of the gut microbiota in bile acid metabolism. *Annals of hepatology*, 16(1), 21-26.
- Reddy, B. S., Weisburger, J. H., & Wynder, E. L. (1975). Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *The Journal of nutrition*, 105(7), 878-884.
- Res, G., & Group, N. H. W. (2009). The NIH Human Microbiome Project.
- Ritz, E. (2011). Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood purification*, 31(1-3), 70-76.
- Robertson, R. C., Oriach, C. S., Murphy, K., Moloney, G. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., . . . Stanton, C. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. *Brain, behavior, and immunity*, 59, 21-37.
- Rossi, M., Campbell, K. L., Johnson, D. W., Stanton, T., Vesey, D. A., Coombes, J. S., . . . Ungerer, J. P. (2014). Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Archives of medical research*, 45(4), 309-317.
- Russell, W. R., Gratz, S. W., Duncan, S. H., Holtrop, G., Ince, J., Scobbie, L., . . . Wallace, R.



- J. (2011). High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American journal of clinical nutrition*, 93(5), 1062-1072.
- Sampaio-Maia, B., Simões-Silva, L., Pestana, M., Araujo, R., & Soares-Silva, I. (2016). The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. *Advances in applied microbiology*, 96, 65-94.
- Shi, K., Wang, F., Jiang, H., Liu, H., Wei, M., Wang, Z., & Xie, L. (2014). Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Digestive diseases and sciences*, 59(9), 2109-2117.
- Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69.
- Singh, R. K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., . . . Zhu, T. H. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-17.
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-y, M., . . . Garrett, W. S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569-573.
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *nature*, 529(7585), 212-215.
- Sprong, R., Schonewille, A., & Van der Meer, R. (2010). Dietary cheese whey protein protects rats against mild dextran sulfate sodium-induced colitis: Role of mucin and microbiota. *Journal of dairy science*, 93(4), 1364-1371.
- Tang, W. W., Wang, Z., Kennedy, D. J., Wu, Y., Buffa, J. A., Agatista-Boyle, B., . . . Hazen, S. L. (2015). Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circulation research*, 116(3), 448-455.
- Tap, J., Furet, J. P., Bensaada, M., Philippe, C., Roth, H., Rabot, S., . . . Corthier, G. (2015). Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environmental microbiology*, 17(12), 4954-4964.
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Annals of neurology*, 81(3), 369-382.
- Urwin, H. J., Miles, E. A., Noakes, P. S., Kremmyda, L.-S., Vlachava, M., Diaper, N. D., . . . Yaqoob, P. (2014). Effect of salmon consumption during pregnancy on maternal and infant faecal microbiota, secretory IgA and calprotectin. *British Journal of Nutrition*, 111(5), 773-784.
- Vanholder, R., & Glorieux, G. (2015). The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clinical kidney journal*, 8(2), 168-179.
- Vaziri, N. D., Goshtasbi, N., Yuan, J., Jellbauer, S., Moradi, H., Raffatellu, M., & Kalantar-Zadeh, K. (2012). Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *American journal of nephrology*, 36(5), 438-443.
- Vaziri, N. D., Pahl, M. V., Crum, A., & Norris, K. (2012). Effect of uremia on structure and function of immune system. *Journal of Renal Nutrition*, 22(1), 149-156.
- Vaziri, N. D., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y. M., Yuan, J., DeSantis, T. Z., . . . Andersen, G. L. (2013). Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney international*, 83(2), 308-315.
- Vaziri, N. D., Yuan, J., & Norris, K. (2013). Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*, 37(1), 1-6.
- Vaziri, N. D., Yuan, J., Rahimi, A., Ni, Z., Said, H., & Subramanian, V. S. (2012). Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(7), 2686-2693.
- Vaziri, N. D., Zhao, Y.-Y., & Pahl, M. V. (2016). Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(5), 737-746.
- Wang, F., Jiang, H., Shi, K., Ren, Y., Zhang, P., & Cheng, S. (2012). Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology*, 17(8), 733-738.
- Wang, I.-K., Lai, H.-C., Yu, C.-J., Liang, C.-C., Chang, C.-T., Kuo, H.-L., . . . Liu, Y.-L. (2012). Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Applied and environmental microbiology*, 78(4), 1107-1112.
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., . . . Chung, Y.-M. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *nature*, 472(7341), 57-63.
- Wing, M. R., Patel, S. S., Ramezani, A., & Raj, D. S. (2016). Gut microbiome in chronic kidney disease. *Experimental physiology*, 101(4), 471-477.
- Wong, J., Piceno, Y. M., DeSantis, T. Z., Pahl, M., Andersen, G. L., & Vaziri, N. D. (2014). Expansion of urease-and uricase-containing, indole-and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal

- microbiota in ESRD. American journal of nephrology, 39(3), 230-237.
- Yu, H., Guo, Z., Shen, S., & Shan, W. (2016). Effects of taurine on gut microbiota and metabolism in mice. Amino Acids, 48(7), 1601-1617.
- Zeng, H., & Chi, H. (2015). Metabolic control of regulatory T cell development and function. Trends in immunology, 36(1), 3-12.
- Zhang, L. S., & Davies, S. S. (2016). Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. Genome medicine, 8(1), 1-18.
- Zhu, Y., Li, H., Xu, X., Li, C., & Zhou, G. (2016). The gut microbiota in young and middle-aged rats showed different responses to chicken protein in their diet. BMC microbiology, 16(1), 1-9.