

Kronik Böbrek Hastalıklarında Prebiyotik Kullanımının Hastalık Progresyonu Üzerine Etkileri

Bahar YALÇIN*, Şebnem ÖZGEN ÖZKAYA**

Öz

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonunun ilerleyici ve geri dönüşsüz kaybıyla karakterize bir klinik sendromdur. KBH ile bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler arasında karşılıklı ve karmaşık bir ilişki bulunmakla birlikte her ikisi de birbirini etkileyebilmektedir. KBH'de intestinal geçişin yavaşlaması, belirli ilaçların tekrarlayan kullanımı, diyet kısıtlamaları, amonyak ve ürenin bağırsağa sekresyonu gibi çeşitli faktörler disbiyozise neden olmaktadır. Bağırsak bariyer geçirgenliğinin artması, üremik toksin öncülerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırabilir. Artan üremik toksin seviyeleri, hafif-orta dereceli KBH ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırabilir. Prebiyotikler, yararlı bakterilerin büyümesini ve aktivitesini artıran sindirilmeyen besin bileşenleridir. Yapılan birçok çalışma, prebiyotiklerin bağırsak bakteri kompozisyonunu modüle edebileceğini ve aynı zamanda inflamasyonu, oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak böbrek hasarı ve işlev bozukluğuna karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle prebiyotikler, KBH olan bireyler için düşük maliyetli, sağlık açısından faydalı ve invazif olmayan bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Bu derlemede, KBH'de prebiyotik kullanımının hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Disbiyozis, inflamasyon, kronik böbrek hastalığı, mikrobiyota, prebiyotik.

Effects of Prebiotic Use on Disease Progression in Chronic Kidney Diseases

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a clinical syndrome characterized by progressive and irreversible loss of kidney function. While there exists a mutual and complex relationship between CKD and changes in the gut microbiota, both can influence each other. Various factors such as slowing of intestinal transit, repeated use of certain medications, dietary restrictions, and secretion of ammonia and urea into the intestine cause dysbiosis in CKD. Increased intestinal barrier permeability may facilitate the entry of uremic toxin precursors into the circulation. Increased uremic toxin levels may increase the risk of all-cause death and cardiovascular disease (CVD) in patients with mild-to-moderate CKD and chronic renal failure. Prebiotics are non-digestible food ingredients that increase the growth and activity of beneficial bacteria. Several

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 13.02.2024 & **Kabul / Accepted:** 05.08.2024

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1351434>

* Arş. Gör., Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: bahar.yalcin@fbu.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-4036-7096](https://orcid.org/0000-0003-4036-7096)

** Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kütahya, Türkiye. E-posta: sebnem.ozgenozkaya@ksu.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0002-4358-8321](https://orcid.org/0000-0002-4358-8321)

studies have shown that prebiotics can modulate intestinal bacterial composition and also exert protective effects against kidney damage and dysfunction by reducing inflammation, oxidative stress and apoptosis. Therefore, prebiotics have emerged as a low-cost, health-beneficial and non-invasive treatment option for individuals with CKD. This review summarizes the effect of prebiotic use in chronic kidney disease on disease progression.

Keywords: Dysbiosis, inflammation, chronic kidney disease, microbiota, prebiotic.

Giriş

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonunun ilerleyici ve geri dönüşsüz kaybı ile karakterize edilen klinik bir sendromdur. Dünya genelindeki popülasyonun yaklaşık %8 ila %16'sını etkileyen bu hastalık, kontrol edilemediğinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler ve sıklıkla KVH gelişimine neden olur¹. KBH'li bireylerde hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve diyabet gibi metabolik sendrom bileşenleri, KVH riskini artıran faktörlerdir. Ayrıca KBH'ye bağlı olarak gelişen kronik sistemik inflamasyon ve disbiyozis, KVH patogenezinde ve ilerlemesinde etkili olabilmektedir². Son yıllarda yapılan çalışmalarda böbrek hastalığı ve intestinal mikrobiyota arasındaki ilişki ilgi odağı olmuştur. Optimal intestinal mikrobiyotanın, bağışıklık sistemini ve fizyolojik homeostazı düzenleyerek konakçıya yararlı etkiler sağladığı gösterilmiştir^{3,4}.

İntestinal mikrobiyota bileşimindeki ve metabolik kapasitesindeki dengesizlik, disbiyozis olarak tanımlanmaktadır³. KBH hastalarında intestinal mikrobiyota disbiyozisi sıkça gözlenen bir durumdur. Disbiyozis, immünosupresyon, enfeksiyon, üremik toksin üretimi, inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direnci gibi çeşitli olumsuz sağlık etkileri ile ilişkilidir. Bu komplikasyonlar son dönem böbrek yetmezliği gelişimine ve KVH'ye neden olabilmektedir. KBH'de üremi, diyet kısıtlamaları, bozulmuş protein emilimi, ilaçlar, yavaş kolon geçişi, metabolik asidoz ve bağırsak duvarı ödemi gibi etkenlerin, bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu hastalarda disbiyozise yol açan ana neden hala bilinmemektedir⁵. Bağırsak epitelyal bariyerin geçirgenliğindeki artışın, sadece KBH'nin bir sonucu olmadığı, aynı zamanda hastalığın ilerlemesine de neden olabileceği belirtilmiştir. Bu artış, bağırsaktan vücuda zararlı maddelerin sızmasına ve sistemik inflamasyonun artmasına yol açabilir. Bu durum hastalığın seyrini daha karmaşık hale getirebilir ve progresyonu olumsuz etkileyebilir⁶. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasını hedef alan terapötik stratejiler, KBH'nin tedavisinde potansiyel olarak etkili olabilir. Bu stratejiler, probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler ve fekal mikrobiyal transplantasyonu (FMT)

gibi çeşitli yöntemleri içerebilir. Bu müdahaleler, bağırsak mikrobiyotasını düzeltebilir ve böylece metabolik, kardiyovasküler ve böbrek sistemlerinin daha iyi düzenlenmesine katkıda bulunabilirler⁷. Son yıllarda yapılan çalışmalar, beslenme müdahalelerinin kronik böbrek hastalığının progresyonunu etkilemede önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir^{8,9}. Bu bağlamda, prebiyotik kullanımının hastalığın seyrine olan potansiyel etkileri önemli bir araştırma alanı olmuştur. Prebiyotiklerin intestinal fermantasyonu ile kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üretiminin artması, intestinal bariyer bütünlüğünün korunmasına katkı sağlar. Böylece disbiyozisin olumsuz etkileri azalır. İn vivo ve in vitro çalışmalar, prebiyotiklerin bağırsak bakteri kompozisyonunu modüle ederek ve/veya inflamasyonu, oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak böbrek hasarına ve işlev bozukluğuna karşı koruyucu etkilerini göstermiştir^{10,11}.

Kronik Böbrek Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, 3 milyondan fazla geni (insan genomundan 150 kat daha fazla) kodlayan binlerce tür ile yaklaşık 1 trilyon mikroorganizmadan oluşur³. Bu mikroorganizmalar besinlerin emilimi, metabolizması ve depolanmasını etkiler. Ek olarak, bağırsak mukozal bariyerinin korunması, immünomodülasyon, kan basıncı kontrolü, ilaç metabolizması ve patojenlere karşı koruma dahil birçok etkiye sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası, cins, aile, düzen ve filuma göre taksonomik olarak sınıflandırılmış farklı bakteri türlerinden oluşur¹². Genel olarak, filum adı verilen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* olmak üzere dört bakteri grubu içerir³. Bağırsak mikrobiyotası insanlar arasında farklılık gösterir ve diyet, çevre, ilaç ve hastalıklar gibi faktörlerin etkisi altında insan ömrü boyunca dönüşür¹². Mikrobiyom kompozisyonundaki değişiklikler, obezite, kanser, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalığı gibi çeşitli sağlık sorunlarının ortaya çıkışıyla ilişkilendirilmektedir¹³.

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile böbrek hastalığı arasında karmaşık bir neden-sonuç ilişkisi vardır. Her iki faktörün de birbirini etkileyebileceği varsayılmaktadır. Bağırsak ve böbrek arasındaki etkileşim, bağırsak mikrobiyotasının vazgeçilmez bir bileşen olduğu 'bağırsak- böbrek eksenini' olarak adlandırılır (Şekil 1)¹⁴. KBH, bağırsak mikrobiyotasını çeşitli şekillerde etkileyebilir. İlk olarak KBH'ye artmış bağırsak geçirgenliği, yani sızdıran bağırsak eşlik eder. Bakteriler ve lipopolisakkarit (LPS) gibi hücre duvarı ürünleri, bağırsak lümeninden kan dolaşımına geçebilir. Dolaşıma geçen bakteri ve LPS, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini, toll benzeri bir reseptör 4 (TLR4) bağımlı mekanizma yoluyla aktive edebilir ve böbrek iltihabına yol

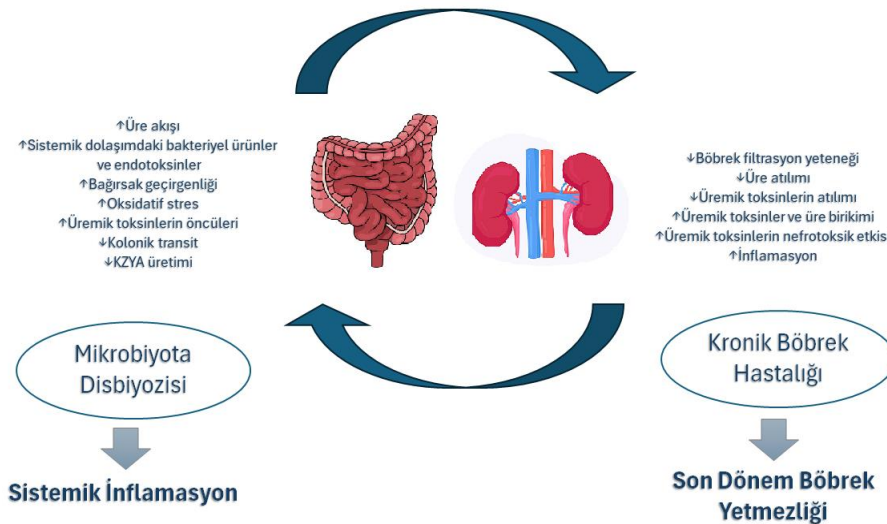
açabilir. Buna göre sızdıran bağırsak inflamasyona, yetersiz beslenmeye ve KBH'nin ilerlemesinin hızlanmasına neden olur¹². Ek olarak disbiyotik bir mikrobiyota, böbrek hastalığının gelişimi üzerinde bir duyarlılık faktörü olarak rol oynar. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybının, KBH hastalarındaki bağırsak disbiyozunun kötüleşmesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu hastalarda bağırsak bariyerinin bozulması ve mikrobiyota bileşiminin modifikasyonları gibi farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan diyet, bağırsak mikrobiyota bileşiminin ve metabolizmasının modifikasyonlarına önemli ölçüde katkıda bulunan bir değişkendir¹⁵. KBH'nin konservatif tedavisinde zorunlu kabul edilen diyet kısıtlamaları, bağırsak disbiyozunun kötüleşmesine neden olmaktadır. Diyet posası, kolonik bakteriyel fermantasyon için birincil substrattır. Bununla birlikte, KBH'li hastalarda potasyum sınırlaması nedeniyle meyve, sebze ve yüksek posalı ürünlerin alımı genellikle sınırlanır. Bu durum, sindirilmeyen karbonhidratların eksikliğine ve mikrobiyal türevli KZYA'ların azalmasına yol açarak kolonositler ve Treg hücreleri için gerekli besinlerin azalmasına neden olur. Öte yandan, karbonhidrat kaynaklarının sınırlanması nedeniyle, proteinlerin ve diğer nitrojen içeren ürünlerin gastrointestinal sistem kanalındaki artan metabolizması, toksik son ürünlerin üretimine ve birikimine neden olur¹⁶. Probiyotik özelliğe sahip peynir ve yoğurt gibi fosfor içeriği yüksek besinlerin sınırlanması da gastrointestinal lümeninde biyokimyasal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler, sakkarolitik ve proteolitik mikrobiyota arasındaki dengesizlikle ve KBH hastalarında zararlı etkilerle ilişkilendirilmiştir⁶. KBH tedavisinde uygulanan diyaliz, fosfat bağlayıcılar, düşük sıvı alımı, hareketsizlik ve eşlik eden komorbiditelerin yanı sıra, posa alımının azalması da gastrointestinal geçiş süresini uzatabilir. Uzamış geçiş süresi, bağırsağın proksimal bölümlerinde karbonhidrat fermentasyonunun artmasına neden olabilir. Böylece kolonik bakteriler için karbonhidrat mevcudiyetini azaltır¹⁵. Bununla birlikte, kan dolaşımından bağırsak lümenine artan üre akışı da bağırsak mikrobiyota profilini değiştirebilir. Protein fermantasyonu yoluyla üretilen indoksil sülfat (IS), p-kresil sülfat (PCS), asetik asit (IAA) ve indol-3 gibi üremik toksinler, idrar yoluyla atılmadıklarında veya diyaliz ile etkin bir şekilde elimine edilemediklerinde birikme eğilimi gösterirler. Bu üremik toksinler, LPS gibi, KVH ve KBH progresyonu riskini artırabilir, yoğun reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve endotel disfonksiyonu yoluyla inflamatuvar kaskadı şiddetlendirerek aterosklerotik süreci kötüleştirir¹.

Bağırsak disbiyozunun KBH ilerlemesine katkıda bulunabileceği başka bir mekanizma, endotel disfonksiyonundaki rolü, vazokonstriktör tepkisi ve hipertansiyon gelişimidir¹⁴.

Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, KBH'yi de etkileyebilen nöroendokrin bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Bağırsak disbiyozu, böbrekteki lokal renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek diyabetik nefropatinin başlamasını tetikleyebilir. Tersine, bağırsak mikrobiyotasından türetilen kısa zincirli yağ asitleri, renal oksidatif stresin neden olduğu kronik hiperglisemiye karşı koruma sağlayan glukagon benzeri peptit-1 sekresyonunu uyarabilir. Bağırsak disbiyozu, sıkı bağlantıları etkiler, kolon epitelinin enerji tedarikini azaltır ve epitelin geçirgenliğini artırır. Sızdıran bağırsak, epitel boyunca immünojenik diyet antijenleri ile birlikte bakteri ve ürünlerinin translokasyonuna izin vererek, lokal ve/veya sistemik inflamasyonu aktive eder¹⁷.

Yapılan çalışmalarda KBH hastaları ile sağlıklı bireylerin bağırsak floralarının farklı olduğu bildirilmektedir^{18,19}. Hida ve arkadaşları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, hemodiyaliz hastalarında enterobakteriler ve enterokoklar dahil olmak üzere aerobik bakterilerin aşırı çoğaldığını saptamışlardır²⁰. Wang ve arkadaşları, diyaliz almayan KBH hastalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında *Klebsiella spp*, *Escherichia spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas spp* ve *Proteus spp*'de nispi bir aşırı büyüme olduğunu saptamışlardır²¹. Farklı bir araştırmada, kronik böbrek hastalığı olan bireylerde normal kolonik mikrobiyotaya dahil edilen *Lactobacillaceae* ve *Prevotellaceae* ailelerinin daha düşük sayıda olduğu ve aynı zamanda normalde daha düşük düzeylerde bulunan *Enterobacteria* ve *Enterococci* türlerinin 100 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir²². Bu bulgular, böbrek hastalığı ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki kompleks ilişkiyi anlamak açısından önemlidir.

Şekil 1. Böbrek Bağırsak Eksenini



Böbrek Hastalıklarında Üremik Toksinler

Kronik böbrek hastalığında mortalite ile ilişkilendirilen beş farklı bağırsak kaynaklı üremik toksin bulunmaktadır. Bu toksinler indoksil sülfat, indol-3 asetik asit, p-kresil sülfat, trimetilamin-oksid (TMAO) ve fenilasetilglutamindir. Indoksil sülfat ve indol-3 asetik asit, *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae* ve *Verrucomicrobiaceae* mikrobiyal ailelerinin triptofanaz adlı enzimleri tarafından üretilen proteine bağlı üremik toksinlerdir. Triptofanaz enzimi, kolondan emilen triptofanı metabolize ederek karaciğerde sülfatlanmış indolik bileşiklere dönüştürür. *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacter* ve *Clostridium* gibi mikroorganizmaların deaminaz enzimleri, tirozin ve fenilalanini fenol adlı bileşiklere dönüştürürler. Bu fenol bileşiklerinden biri olan p-kresol, bağırsakta mikroorganizmalar tarafından p-kresil sülfata dönüştürülür. Fenilasetilglutamin ise, fenilalaninin fermantasyonu sonucu oluşan bir mikrobiyal üründür¹⁶. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda p-kresolün yaklaşık %90'ı ve indoksil sülfatın %85'i proteinlere bağlanır. Sağlıklı bireylerde bu oran %100'e yakındır²³. Normal koşullarda, plazma albümini ile bağlanan üremik toksinler, baskın mekanizma gibi görünen böbrek tübül hücrelerinde bulunan organik anyon ve katyon taşıyıcıları (tübül sekresyon) yoluyla idrarla atılır. Bağlanmamış toksinler glomerüler filtrasyon yoluyla uzaklaştırılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, organik anyon taşıyıcılarının (OAT1 ve OAT3) aracılık ettiği azalmış hücresel taşımanın sonucu olarak toksinler biriktiği düşünülmektedir. Bu durum, daha fazla tübül hasar oluşmasına ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesine yol açabilmektedir. Genellikle üremik toksinler diyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılmazlar. Düzenli hemodiyaliz tedavisi ile IS ve PCS'nin azalma oranı sırasıyla %31,8 ve %29,1'dir. KBH'de artan bağırsak bariyeri geçirgenliği, üremik toksin öncülerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırır, bu da serum toksinlerinin artması ve böbrek hastalığının ağırlaşmasına neden olur. Üremik toksinler, böbrek tübül hücreleri, immünolojik hücreler, endotelial hücreler ve ayrıca kemik hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri üzerinde zararlı etkiler gösterir. Bunların birikimi, protein-enerji kaybı, KBH'nin ilerlemesi, kardiyovasküler hastalık, inflamasyon, nörolojik bozukluklar, vasküler kalsifikasyon ve genel mortalite ile ilişkilidir¹¹. Hayvan modellerinde, oral TMAO uygulamasının ateroskleroza teşvik ettiği ve tubulointerstisyel fibroza ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir²⁴. Bakteriyel üremik toksinler ayrıca iltihaplı böbrek dokularında ROS ve reaktif nitrojen türlerinin üretimini

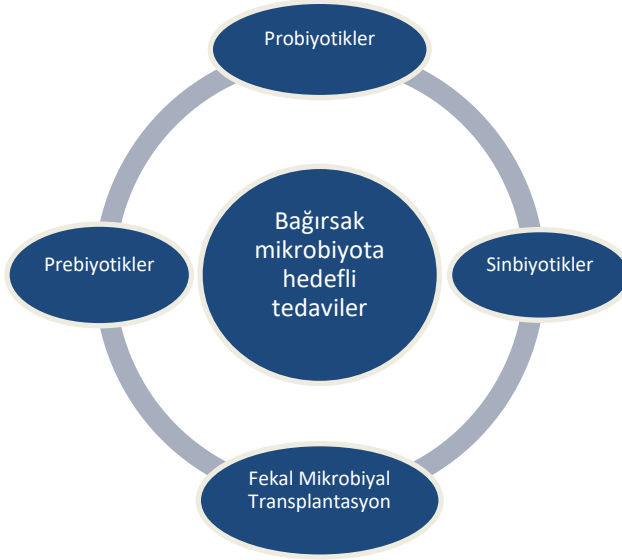
artmasına neden olarak damar sisteminde önemli hasara neden olur, rejenerasyonu ve iyileşmeyi engeller²⁵.

Bağırsak Mikrobiyota Hedefli Tedaviler

Bağırsak mikrobiyota hedefli tedaviler, sağlığı ve hastalık durumlarını düzenlemek için bağırsak mikrobiyotasını hedef alan yöntemleri içerir. Bu tedaviler, probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler ve FMT gibi farklı yaklaşımları içerir (Şekil 2). Bu tedavi seçenekleri, bağırsak mikrobiyotasının dengesini yeniden kurmayı, olumlu etkiler sağlamayı veya patolojik durumları düzeltmeyi amaçlar²⁶.

Probiyotikler, canlı bakteri kültürlerini içeren ürünlerdir ve bağırsak mikrobiyotasına sağlıklı bakteriler eklerler. Bu bakteriler, bağırsakta dengeyi yeniden sağlamaya yardımcı olabilir ve çeşitli sağlık yararları sunabilirler. Örneğin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi probiyotikler, bağırsakta faydalı bakteri popülasyonunu artırarak sindirim sağlığını destekleyebilir, bağışıklık sistemini güçlendirebilir ve inflamasyonu azaltabilirler. Probiyotikler, özellikle sindirim sorunları ve irritabl bağırsak sendromu gibi durumların yönetiminde etkili olabilirler²⁷. Prebiyotikler, sindirilemeyen karbonhidratlar ve liflerden oluşur ve bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı bakterilerin büyümesini ve aktivitesini teşvik ederler. İnülin ve fruktooligosakkaritler (FOS) gibi prebiyotikler, bağırsak sağlığını geliştirmeye ve bağırsak inflamasyonunu azaltmaya katkıda bulunabilirler. Bunun yanı sıra, prebiyotikler bağırsak mukozasının bütünlüğünü artırarak bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebilirler²⁸. Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotiklerden oluşan bir bileşimi ifade eder. Bir araya geldiklerinde probiyotiklerin ve prebiyotiklerin birbirlerinin etkilerini artırdığı ve bağırsak sağlığını desteklediği bir sinerji oluşturur. Bu kombinasyon, bağırsak mikrobiyotasının dengesini korumak ve sağlık yararlarını artırmak için etkili bir strateji olabilir. Ek olarak, bağırsak bakterilerinin metabolizması yoluyla üretilen bileşenlerin, yani postbiyotiklerin kullanımının konakçı üzerinde olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir²⁹. Bağırsak mikrobiyota hedefli başka bir tedavi ise fekal mikrobiyal transplantasyondur. FMT, mikrobiyomla ilişkili patolojilerde geniş çapta çalışılmasına rağmen, KBH tedavisi için potansiyel uygulaması henüz bilinmemektedir²⁶.

Şekil 2. Bağırsak mikrobiyota hedefli tedaviler



Prebiyotikler

Prebiyotikler, “kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konakçıyı olumlu bir şekilde etkileyen ve böylece konakçı sağlığını iyileştiren, sindirilemeyen bir gıda bileşeni” olarak tanımlanır. Prebiyotikler daha çok lif olarak bilinir ancak tüm lifler prebiyotik olarak kabul edilmez. Sindirilemeyen bir karbonhidratın prebiyotik olarak kabul edilebilmesi için bazı nitelikleri karşılaması gerekir: mide asidine ve sindirim enzimlerine karşı dirençli olması, bağırsak bakterileri tarafından fermente edilebiliyor olması ve bağırsak bakterilerinin aktivitesini geliştirmesi. Prebiyotik olma kriterlerini karşılayan lif türleri fruktanlar (FOS, inülin ve oligosakkaritler), laktuloz, soya fasulyesi oligosakkaritleri ve galaktooligosakkaritlerdir. Prebiyotikler, konakçıya yarar sağlamak için probiyotiklerle simbiyotik olarak çalışır³⁰. Prebiyotiklerin bağırsak fermantasyonu, Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1)'in salgılanmasıyla glisemi ve insülin direncinin iyileştirilmesinde rol oynayan KZYA üretimi ile sonuçlanır. Prebiyotik fermantasyonu ve KZYA üretimi, luminal ve fekal pH'ı azaltarak patojenik organizmaların büyümesini engelleyebilir. Ayrıca düşük pH, peptit bozulmasını azaltarak amonyak, aminler ve fenolik bileşikler (üremik toksin öncüleri) gibi bileşiklerin azalmasını sağlayabilir. Ek olarak prebiyotikler, bağırsaktaki yararlı bakterilere besin sağlamanın yanı sıra, geçiş süresini hızlandırabilir (konstipasyonu hafifletebilir), dışkı ağırlığını artırabilir (diyareyi iyileştirir), kalsiyum emilimine yardımcı olur ve bağışıklık fonksiyonunu iyileştirir. Dislipideminin

iyileştirilmesi; peptit YY (PYY) salgısının artmasıyla açlığın azalması ve tokluk hissinin artması, immünomodülatör etkilerin zayıflaması; bağırsak bariyeri bütünlüğünün korunması ve dolayısıyla kan dolaşımına translokasyon yoluyla LPS ve üremik toksin seviyelerinin azaltılması, oksidatif stres ve inflamasyon durumlarını azaltabilir^{1,11,30}.

Kronik Böbrek Hastalığında Prebiyotik Kullanımı

Kronik böbrek hastalığının yönetiminde prebiyotik ve probiyotik takviyelerin etkilerini inceleyen çeşitli araştırmalar, diyet modifikasyonlarının böbrek fonksiyonları ve inflamasyon üzerindeki potansiyel etkilerini ortaya koymaktadır. Kronik böbrek hastalığı modeli oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, prebiyotik (glutamin, diyet lifi ve oligosakkarit) ve probiyotik (*Bifidobacterium longum* suşu) verilen grupta serum kreatinin ve kan üre azotu düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sinbiyotik kullanan KBH'li sıçanlarda tübulointerstisyel hasarın iyileştiği gözlenmiştir³¹. Sıçanlarda kronik interstisyel nefropati modelinde yapılan bir çalışmada, sıçanlar 3 hafta boyunca amilopektin (düşük lifli kontrol) veya amiloz mısır dirençli nişasta ile desteklenmiş yem ile beslenmişlerdir. Düşük lifli beslenen KBH sıçanlarında kreatinin klirensinde azalma, interstisyel fibroz, inflamasyon, tübüler hasar, NFkB aktivasyonu, pro-inflamatuar, pro-oksidan ve pro-fibrotik moleküllerin up-regülasyonu gözlenmiştir. Yüksek dirençli nişasta tüketiminin feçes yoluyla amonyum atımını artırdığı ve böylece nitrojenli atık birikimini azaltarak hastalık progresyonunu iyileştirdiği görülmüştür. Aynı şekilde, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir³². Bir başka araştırmada ise böbrek yetmezliği oluşturulan farelerde, üç haftalık guar gam müdahalesinin ardından intestinal sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunda, *Lactobacillus* türlerinin konsantrasyonunda ve çekumda KZYA konsantrasyonunda artış; serum üre düzeylerinde ve böbrek dokularında inflamatuvar gen ekspresyonunda azalma görülmüştür³³. Adenin kaynaklı KBH olan sıçanlarda, oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin uygulamasının bağırsak kaynaklı üremik toksin seviyeleri, inflamatuvar ve antioksidan parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Dört hafta boyunca içme suyuyla 5 g/kg oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre serum üre, PCS ve interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonunda azalma saptanmıştır. Ayrıca prebiyotik alan KBH'li sıçanlarda kontrol grubuna göre renal süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri önemli ölçüde artış göstermiştir¹⁰. Kieffer ve arkadaşlarının bir çalışmasında adenin ile indüklenen KBH'li sıçanlar, 3 hafta boyunca yüksek amilozlu mısır nişastasası ve yarı saflaştırılmış düşük lifli diyet

tüketmiştir. Yüksek amilozlu mısır nişastası ile beslenen sıçanlarda *Bacteroidetes-Firmicutes* oranında artış, idrar PCS ve IS seviyelerinde azalma gözlenmiştir³⁴. Poesen ve arkadaşları diyaliz tedavisi görmeyen 39 KBH'li hastaya 4 hafta boyunca arabinoksilan oligosakkarit ve maltodekstrin takviyesi yaparak mikrobiyota kaynaklı üremik toksinlerin plazma ve idrar seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmiştir. Bu takviyenin serum ve 24 saatlik idrar PCS, IS, p-cresol glukuronid (PCG) ve fenilasetilglutamin seviyelerinde değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir³⁵.

Brezilya'da randomize çift kör yapılan bir çalışmada, diyaliz almayan KBH hastalarında FOS kullanımının mikrobiyal kaynaklı üremik toksinler, bağırsak geçirgenliği, bağırsak-trofik faktörler, inflamasyon, böbrek fonksiyonu, HOMA-IR, lipid profili ve gastrointestinal semptomların serum belirteçleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Müdahale ve plasebo gruplarına 12 g FOS ve 12 g maltodekstrin verilmiştir. Tüm katılımcılara günlük 0,6-0,8 g/kg protein ve 30-35 kkal/kg enerji içeren, düşük sodyumlu ve potasyum kontrollü bir diyet sürdürmeleri önerilmiştir. 3 aylık FOS takviyesinin serum ve serbest PCS'de anlamlı olmayan bir azalmaya yol açtığı ve diğer belirteçler üzerinde de takviyenin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir⁸. KBH hastalarında endotel fonksiyon ve arteriyel sertlik üzerinde prebiyotik etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, diyabetik olmayan 46 hastaya, 3 ay boyunca 12 g/gün FOS veya plasebo (maltodekstrin) verilmiştir. Prebiyotik verilen grupta IL-6 düzeylerinde ve p-kresil sülfatta anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında, akış aracılı dilatasyon, arteriyel sertlik ve nabız dalga hızında bir fark saptanmamıştır⁹. Ebrahim ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetik olmayan ve diyaliz almayan 50 KBH (evre 3 veya 5) hastasına 12 g/gün β -glukan veya 12 g/gün plasebo (maltodekstrin) verilmiştir. Müdahale grubunun PCS, IS ve PCG düzeylerinde anlamlı derecede azalma ve *Bacteroides* türlerinde artış gözlenmiştir. Gruplar arasında diyet alımında, gastrointestinal semptomlarda, IS, IAA veya diğer ikincil sonuçların değişiminde hiçbir fark gözlenmemiştir³⁶. Bir başka çalışmada 40 KBH hastasına (evre 3 veya 4) 8 hafta boyunca günde 3 kez 30 ml laktuloz verilmiştir. Laktuloz tedavisinden sonra serum β 2-mikroglobulin, serum kreatinin, üre ve ürik asit seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur³⁷. Esgalhado ve arkadaşları, hemodiyaliz alan KBH'li 31 hastanın 4 hafta boyunca dirençli nişasta alımının oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Prebiyotik takviyesinin, plasebo grubuna kıyasla IL-6, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) ve IS plazma seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü saptamışlardır³⁸. KBH'de prebiyotik, probiyotik veya sinbiyotik desteğinin

etkisinin değerlendirildiği bir meta analizde 16 çalışma ve 645 yetişkin bireyin sonuçları değerlendirilmiştir. Düşük kanıt düzeyine sahip bulgular, prebiyotik, probiyotik veya simbiyotik kullanımının serum üre, PCS ve IS seviyelerinde hafif bir azalmaya yol açabileceğini veya herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir³⁹. Kronik böbrek hastalığı olan (evre 3 veya 4) 32 hastada 8 haftalık laktuloz şurubu (8 mm/gün) takviyesinin, dışkı örneklerinde *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* sayısını önemli ölçüde artırdığı ve kreatin plazma düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir⁴⁰.

Sonuç ve Öneriler

Kronik böbrek hastalığında intestinal geçişin yavaşlaması, belirli ilaçların tekrarlayan kullanımı, diyet kısıtlamaları, amonyak ve ürenin bağırsağa sekresyonu gibi çeşitli faktörler disbiyozise katkıda bulunmaktadır. KBH'de protein fermantasyonu sonucu oluşan üremik toksinler, hastalığın progresyonu ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Prebiyotik fermantasyonu ve KZYA üretimi, luminal ve fekal pH'ı düşürerek patojenik organizmaların büyümesini engelleyebilir. Klinik çalışmaların ve hayvan deneylerinin sağladığı bulgular, prebiyotiklerin bağırsak bakteri kompozisyonunu modüle edebileceğini ve aynı zamanda inflamasyonu, oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak böbrek hasarı ve işlev bozukluğuna karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar sınırlı olsa da prebiyotiklerin üremik toksin üretimini ve inflamasyonu azaltarak KBH'nin ilerlemesini kontrol altına alarak olumlu etkiler sağlayabileceği umut vadetmektedir. Sonuç olarak, prebiyotikler, düşük maliyetli, sağlık açısından faydalı ve invazif olmayan bir tedavi seçeneği olarak kronik böbrek hastalığı olan bireyler için değerlendirilebilir. Ancak, önerilen bir prebiyotik dozu konusunda kılavuzlarda kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların hem etkinlik hem de güvenlik açısından belirli dozları incelemesi ve optimal dozaj önerileri sunması gerekmektedir. Daha fazla araştırma yapılması ve özellikle insanlar üzerinde daha fazla klinik çalışmanın yapılması, bu potansiyel tedavi stratejisinin etkinliğini ve güvenliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Esgalhado M, Kemp JA, Damasceno NR, Fouque D, Mafra D. Short-chain fatty acids: A link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. *Future Microbiol.* 2017;12:1413-1425. doi: 10.2217/fmb-2017-0059.

2. Bryniarski MA, Hamarneh F, Yacoub R. The role of chronic kidney disease-associated dysbiosis in cardiovascular disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(6):514-525. doi: 10.1177/1535370219826526.
3. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: Evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch*. 2020;472(3):303-320. doi: 10.1007/s00424-020-02352-x.
4. Huang Y, Xin W, Xiong J, Yao M, Zhang B, Zhao J. The intestinal microbiota and metabolites in the gut-kidney-heart axis of chronic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2022;13:837500. doi: 10.3389/fphar.2022.837500.
5. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):657-670. doi: 10.1681/ASN.2013080905.
6. Lau WL, Vaziri ND. The leaky gut and altered microbiome in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2017;27(6):458-461. doi: 10.1053/j.jrn.2017.02.010
7. Sumida K, Pierre JF, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Demmer RT, Kovesdy CP. Gut microbiota-targeted interventions in the management of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2023;43(2):151408. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151408.
8. Ramos CI, Armani RG, Canziani MEF, et al. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1876-1884. doi: 10.1093/ndt/gfy171.
9. Armani RG, Carvalho AB, Ramos CI, et al. Effect of fructooligosaccharide on endothelial function in CKD patients: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37(1):85-91. doi: 10.1093/ndt/gfaa335.
10. Melekoglu E, Cetinkaya MA, Kepekci-Tekkelı SE, Kul O, Samur G. Effects of prebiotic oligofructose-enriched inulin on gut-derived uremic toxins and disease progression in rats with adenine-induced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258145. doi: 10.1371/journal.pone.0258145.
11. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Olszewski R, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The Impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel)*.

2021;13(4):252. doi: 10.3390/toxins13040252.

12. Tain YL, Hsu CN. Role of the gut microbiota in children with kidney disease. *Children (Basel)*. 2023;10(2):269. doi: 10.3390/children10020269.
13. Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med*. 2019;17(1):5. doi: 10.1186/s12967-018-1756-4.
14. Wehedy E, Shatat IF, Al Khodor S. The human microbiome in chronic kidney disease: A double-edged sword. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:790783. doi: 10.3389/fmed.2021.790783.
15. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, Gesualdo L, Fiaccadori E. Intestinal microbiota in Type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2017;17(3):16. doi: 10.1007/s11892-017-0841-z.
16. Jazani NH, Savoj J, Lustgarten M, Lau WL, Vaziri ND. Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease. *Diseases*. 2019;7(1):21. doi: 10.3390/diseases7010021.
17. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail*. 2021;43(1):102-112. doi: 10.1080/0886022X.2020.1864404.
18. Jiang S, Xie S, Lv D, et al. Alteration of the gut microbiota in Chinese population with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):2870. doi: 10.1038/s41598-017-02989-2.
19. Hu Q, Wu K, Pan W, et al. Intestinal flora alterations in patients with early chronic kidney disease: A case-control study among the Han population in southwestern China. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520926033. doi: 10.1177/0300060520926033.
20. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996;74(2):349-355. doi: 10.1159/000189334.
21. 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(8):733-738. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x.
22. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308-315. doi: 10.1038/ki.2012.345.
 23. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybaïlov BL, Arthur JM. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(6):F1211-F1217. doi: 10.1152/ajprenal.00298.2018.
 24. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, et al. Serum trimethylamine-n-oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):305-313. doi: 10.1681/ASN.2014111063.
 25. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, Glogowski T, Malyszko J. Uremic toxins, oxidative stress, atherosclerosis in chronic kidney disease, and kidney transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6651367. doi: 10.1155/2021/6651367
 26. Hsu CN, Tain YL. Chronic kidney disease and gut microbiota: What is their connection in early life? *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3954. doi: 10.3390/ijms23073954.
 27. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics regulate gut microbiota: An effective method to improve immunity. *Molecules*. 2021;26(19):6076. doi: 10.3390/molecules26196076.
 28. Oniszczyk A, Oniszczyk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1172. doi: 10.3390/molecules26041172.
 29. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8):2189. doi: 10.3390/nu12082189.
 30. Zirker L. Benefit and use of prebiotics in patients with chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2015;25:9-10. doi: 10.1053/j.jrn.2014.12.007.
 31. Iwashita Y, Ohya M, Yashiro M, et al. Dietary changes involving bifidobacterium longum and other nutrients delays chronic kidney disease progression. *Am J Nephrol*. 2018;47(5):325-332. doi: 10.1159/000488947.

32. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114881. doi: 10.1371/journal.pone.0114881.
33. Hung TV, Suzuki T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier. *J Nutr*. 2018;148(4):552-561. doi: 10.1093/jn/nxy008.
34. Kieffer DA, Piccolo BD, Vaziri ND, et al. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(9):F857-F871. doi: 10.1152/ajprenal.00513.2015.
35. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, et al. The influence of prebiotic arabinoxylan oligosaccharides on microbiota derived uremic retention solutes in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153893. doi: 10.1371/journal.pone.0153893.
36. Ebrahim Z, Proost S, Tito RY, et al. The effect of β -glucan prebiotic on kidney function, uremic toxins and gut microbiome in stage 3 to 5 chronic kidney disease (CKD) predialysis participants: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022;14(4):805. doi: 10.3390/nu14040805.
37. Tayebi Khosroshahi H, Habibzadeh A, Khoshbaten M, Rahbari B, Chaichi P, Badiie AH. Lactulose for reduction of nitrogen products in patients with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(5):377-381.
38. Esgalhado M, Kemp JA, Azevedo R, et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. *Food Funct*. 2018;9(12):6508-6516. doi: 10.1039/c8fo01876f.
39. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Ren Nutr*. 2019;29(3):209-220. doi: 10.1053/j.jrn.2018.08.008.
40. Tayebi-Khosroshahi H, Habibzadeh A, Niknafs B, et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease: A randomized clinical trial. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2016;5(3):162-7. doi: 10.15171/jrip.2016.34.