

DERLEME / REVIEW

Kronik Böbrek Hastalığı ve İştah*Chronic Kidney Disease and Appetite*Nural ERZURUM ALİM¹, Uzm. Dyt., Gül KIZILTAN², Prof. Dr.¹T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, Ankara²Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara**Kabul tarihi/Accepted:** 17.06.2016**İletişim/Correspondence:****Nural ERZURUM ALİM**, Taşkent Cd. Bahçelievler Mh. No:16/10 Çankaya/ANKARA**E-posta:** nuralerzurum@hotmail.com**Özet**

Dünya genelinde Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) büyüyen bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan KBH Prevalans Çalışması (CREDIT; Chronic Renal Disease in Turkey) ile ülkemizde genel erişkin popülasyonda KBH prevalansının %15.7 olduğu saptanmıştır. KBH'nı etkileyen faktörleri belirlemek çok önemlidir. Azalan iştah ve negatif enerji dengesi, KBH olan kişilerde yaygın olup, bu semptomlar hastalık ilerledikçe daha da kötüleşmektedir. KBH hastalarında, büyük olasılıkla azalan böbrek klerensinin bir sonucu olarak, leptin seviyeleri azalan böbrek fonksiyonuyla birlikte artmaktadır. Artan leptin seviyeleri düşük serum albümini ve hiperkatabolizma gibi kötü beslenme durumunun belirteçleri ile ilişkilidir. İnflamasyon ve kaşeksi, KBH olan hastalarda yaygındır ve Son Dönem Böbrek Yetmezliğine (SDBY) doğru ilerledikçe kötüleşmektedir. Sonuç olarak; böbrek hastalığı olan kişilerde Protein Enerji Kaybına (PEW) neden olan çok fazla sayıda bozukluk vardır. SDBY hastalarında üremi ve kronik diyaliz ile ilişkili katabolik durum göz önüne alındığında, bu hastaların yeterli protein ve enerji alımını sürdürmek için teşvik edilmesi gerektiği açıktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, İştah, Protein Enerji Kaybı.**Abstract**

Chronic Kidney Disease (CKD) is a growing health problem worldwide. CKD Prevalence Study (CREDIT; Chronic Renal Disease in Turkey) which was made by Turkish Society of Nephrology determined that CKD prevalence of our country in the general adult population was 15.7%. It is very important to identify the factors affecting CKD. Poor appetite and negative energy homeostasis are common in patients with CKD, and these symptoms worsen as the disease progresses. In CKD patients, the leptin levels increase with declining renal function, presumably as a function of reduced renal clearance. Increased leptin levels are associated with markers of poor nutritional status, such as low serum albumin and hypercatabolism. Inflammation and cachexia are prevalent in patients with CKD and worsen as the CKD progresses toward End-Stage Renal Disease (ESRD). Finally, there are a large number of disorders that can cause Protein Energy Wasting (PEW) in patients with kidney disease. Considering the catabolic nature associated with uremia and chronic dialysis, it is clear that ESRD patients should be continually encouraged to maintain adequate protein and energy intake.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Appetite, Protein Energy Wasting.**Giriş**

Dünya genelinde Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) büyüyen bir sağlık sorunudur (Süleymanlar vd., 2011). KBH; görülme sıklığı, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, büyük bir ekonomik yükü, farkındalığı ve erken tanısı düşük olan, önlenemeyen veya geciktirilebilen bir hastalıktır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [THSK], 2014). KBH, böbrek hasarı olarak tanımlanmaktadır (Süleymanlar vd., 2011). KBH, National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre beş aşamada sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (National Kidney Foundation [NKF], 2002).

Prevalans

Ülkemizde ve dünyada KBH'nin görülme sıklığı giderek artmaktadır (Arıcı, 2006). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan KBH Prevalans Çalışması (CREDIT; Chronic Renal Disease in Turkey) ile ülkemizde erişkin popülasyonda KBH prevalansının %15.7 olduğu saptanmış olup, kadınlarda (%18.4), erkeklere (%12.8) göre daha yaygın olduğu belirlenmiştir.

Böbrek hastalığının her 6-7 erişkinden birinde farklı evrelerde olduğu ve her 20 erişkinden birinde kritik GFR azalması (<60 mL/dk) meydana geldiği belirtilmiştir. Bu verilere göre, KBH'nin ülkemizde yaklaşık 7.3 milyon

erisinde görüldüğü ve bunlardan 2.4 milyon kişinin 60 mL/dk'nın altında GFR'ye (evre 3-5) sahip olduğu öngörülmektedir (Süleymanlar vd., 2011). Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt sistemi verilerine göre sayısı 60.000'i bulmuş diyaliz hasta sayısı, yıllık %10'u geçen artış oranları ile birleştirildiğinde; KBH'nin ülkemizdeki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olduğuna işaret edilmektedir (TND, 2011).

Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri (NFK, 2002).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
4	Şiddetli GFH azalması	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification (pp. 43-79). New York, NY: National Kidney Foundation.

Etiyoloji

Kronik Böbrek Hastalığı, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. KBH'ni etkileyen faktörleri belirlemek çok önemlidir (Tanaka vd., 2014). Glomerulonefrit (böbrek iltihapları), doğumsal bazı böbrek hastalıkları, enfeksiyonlar, toksik maddeler, diyabete bağlı gelişen böbrek bozuklukları (diyabetik nefropati), idrar yollarındaki tıkanmalar önemli etiyolojik faktörler arasındadır (Yıldız, 2008).

İştah

Besin alımının düzenlenmesi; sindirim sistemi ile karaciğer, dolaşımdaki besinler, yağ depoları ve metabolize edici hücrelerden elde edilen çeşitli sinyallere sahip heterojen bir geri bildirim sistemi anlamına gelmektedir. Bunların tamamı merkezi sinir sistemine (MSS) bilgi iletimi yapmaktadır. Vagus sinir ve mide reseptörlerini kapsayan periferik sinir sisteminden gelen girdi de aynı şekilde önemlidir. Açlık veya tokluk da dâhil olmak üzere sinyaller, merkezi sinir sistemine entegre olmaktadır. Merkezi sinir sistemindeki hipotalamus; beslenme merkezini (lateral hipotalamus, dopaminerjik aktiviteler) ve tokluk merkezini (ventromedial hipotalamus, serotonerjik ve adrenerjik aktiviteler) içermektedir (Aguilera, Selgas, Codoceo & Bajo, 2000).

Besin alımının düzenlenmesinde dört aşama vardır (Aguilera vd., 2000):

1-Besinlerin gastrik distansiyon ve tokluk peptidi salgılaması yoluyla tokluğu uyardığı "gastrik aşama"

2-Glikoz ve amino asitler dâhil olmak üzere dolaşımdaki bileşiklerin, vagus sinir üzerinden karaciğer reseptörleri vasıtasıyla tokluğa yol açtığı "emilim sonrası aşama"

3-Sitokinlerin ATP üretimini engellemesiyle Adenozin Trifosfat (ATP) miktarının, açlık veya tokluğu uyardığı ana uyarıcı olduğu "hepatik aşama"

4-İştahın periferik (dolaşımdaki plazma maddeleri ile sinir iletilenleri) ve beyin uyarıcı yoluyla düzenlendiği "merkezi aşama" (Aguilera vd., 2000).

Besin alımı kısa süreli tokluk faktörleri (gastrik distansiyon, aminoasitler, peptid hormonları) ve aynı zamanda uzun süreli iştah regülasyonunda yer alan faktörler (leptin, insülin) ile düzenlenmektedir. Çeşitli sinyallerin entegrasyonu merkezi sinir sisteminde meydana gelmektedir (Bergstrom, 1999). Uzun süreli iştah düzenleyicileri olarak adlandırılan insülin ve leptin, pankreas ve yağ hücrelerinde üretilmektedir. Bu düzenleyiciler, vücut yağına orantılı seviyelerde dolaşım yaparak kendilerine ait plazma seviyelerine göre orantılı olarak beyne girmektedirler. Hipotalamusta beslenme ve tokluğun yanı sıra enerji tüketimini entegre eden sinir yollarını da etkilemektedirler (Mitch, 2005).

Leptin veya insülinin yüksek seviyeleri besin alımını azaltmaktadır. Enerji tüketimini arttırırken, düşük seviyeleri iştahı uyararak enerji tüketimini baskılamaktadır. Bununla birlikte insülin ve leptinin etkileri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Düşük leptin seviyeleri, yağ birikimini arttırmakta ve bu da dolaşımdaki leptin seviyelerini yükseltmektedir. Ayrıca leptin, IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir ve bu nedenle, metabolizmadaki sitokin aracılı değişikliklerde payı bulunabilmektedir. Serum leptin seviyeleri KBH'nda kısmen yüksektir. Bunun nedeni leptinin böbrekte parçalanmasıdır ancak, serum leptin seviyeleri, beslenme alışkanlıklarından çok, inflamasyon ile yakın ilişki içerisindedir (Mitch, 2005). Bunun tersine insülin, yağın birikimi için gereklidir. Sonuç olarak, azalmış insülin seviyesi, vücut yağının birikmesini engelleyerek, leptin üretiminin azalmasına yol açmaktadır. Bir diğer uzun etkili anorektik faktör ise nöropeptid Y (NPY) ailesinin bir üyesi olan peptid YY3-36 (PYY3-36)'dır. Yemek yedikten sonra bu hormon, distal ince barsakta ve kolonda yer alan endokrin hücreler aracılığıyla vücuda salınarak iştahı baskılayan sinir yollarını aktive etmektedir. Kandaki PYY3-36 seviyeleri öğünler arasında yüksek düzeyde kalır. İnsanlara PYY3-36 infüze edildiğinde, 24 saatlik bir zaman dilimi içinde besin alımını %33 oranında azalttığı gösterilmiştir (Mitch, 2005).

Barsakta kolesistokininin ve midedeki ghrelin olan periferik organlarda üretilen diğer iki peptidin hipotalamus üzerine direkt etkisi yoktur. Bunun yerine, kolesistokininin iştahı baskılamak için vagus sinir üzerinden etki göstermektedir. Ghrelin aynı zamanda hipotalamusta da üretilmektedir ve her ikisi de iştahı tetikleyen NPY ile agouti bağlı proteini (AGRP) üreten nöronları direkt olarak uyarmaktadır (Mitch, 2005).

Bu çoklu sinyallerin entegrasyonu hipotalamusta meydana gelmektedir. Kilit nokta ise paraventriküler bölgeye ait nöronlarda bulunan melanokortin reseptör 4'tür (MC4-R) (Mak, Cheung, Cone & Marks, 2006). Uyarıldığı zaman MC4-Rs, AMP tarafından aktive edilen protein kinaz (AMPK) aktivitesini ve böylece besin alımını da baskılamaktadır. En az diğer 2 tip nöron MC4-R ilişkili anoreksiyaya neden olmaktadır. Tek bir tip proopiomelanokortini (POMC) üretmektedir ve bunun klevajı ise α -melanosit stimulan hormonu (α -MSH) üreterek karşılığında MC4-R aktivitesini uyarmaktadır. Diğer nöronlar, her ikisi de MC4-R'nin antagonistleri olan NPY ile AGRP üretimlerini azaltmaktadır ve buna göre, leptin, insülin tarafından AMPK aktivitesinin baskılanmasını içeren bir mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir. Bu durumda azalmış olan

NPY ve AGRP yeteri kadar MC4-Rs'leri bloke edemez. Bu da anoreksiyaya neden olmaktadır. Son olarak, iştah azaldığında ve enerji tüketimi arttığında, iştah ve enerji tüketimi hipotalamusta ters bir şekilde düzenlenir (Mitch, 2005).

Kronik Böbrek Hastalarında İştah Durumu

Azalan iştah ve negatif enerji dengesi, KBH olan kişilerde yaygın olup bu semptomlar hastalık ilerledikçe daha da kötüleşmektedir (İyidogan vd., 2011). KBH hastalarında azalmış iştahın, kötü beslenmenin ve protein enerji kaybının kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Adipoz dokularının, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri yüksek miktarlarda eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinlerin SDBY, protein depolarının kaybı, azalan iştah ve kötü beslenme ile ilişkili oldukları bulunmuştur. İnflamasyon, malnütrisyon ve PEW, bu sitokinlerin üretimini tetikleyebileceği için nakli başarısız olmuş hastalarda da fazlalaşabilmektedir. Bu hasta grubunda iştah düzenleyiciler, malnütrisyon ve inflamasyon arasındaki ilişki hakkında herhangi bir veri mevcut değildir (Caliskan vd., 2012).

“Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde iştah azalması yaygın olarak görülmektedir. İştah, mevcut durumu iyi/kötü yönde etkileyebilmektedir.”

Leptin ve Ghrelin

Serum leptin miktarları KBH olan kişilerde yükselmekte olup, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile ilişkilidir. Bu da KBH'de hiperleptinemiye katkıda bulunan inflamasyonun önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. KBH'de hiperleptineminin, inflamasyona bağlı kaşeksinin patogenezinde önemli olabileceği belirtilmektedir (Mak vd., 2006).

Kronik böbrek hastalarında yükselen serum leptin seviyelerinin altında yatan mekanizma obez hastalardaki mekanizmadan farklılık göstermektedir. Leptin, dolaşımdan glomerular filtrasyon ile böbrekler tarafından temizlenmektedir ve bunu böbrek tübüllerindeki metabolik ayrışma izlemektedir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, dolaşımdaki leptinin %12'sinin böbrekler tarafından alımı söz konusu iken KBH hastalarında, leptinin böbrekler tarafından yenilenmesi söz konusu değildir (Mak ve ark., 2006). KBH hastalarında, büyük olasılıkla azalan böbrek klerensinin bir sonucu olarak, leptin seviyeleri azalan böbrek fonksiyonuyla birlikte artmaktadır. Artan leptin seviyeleri düşük serum albümini ve hiperkatabolizma gibi kötü beslenme durumunun belirteçleri ile ilişkilidir. Melanokortin sistemi, leptin gibi sitokinlerin metabolizma üzerindeki etkisine aracılık etmede kritik öneme sahiptir ve arkuat nükleusta AgRP ve NPY üreten hücreler gibi proopiomelanokortin (POMC)'nin belirgin lokal benzerleri mevcuttur. Leptin tarafından POMC nöronlarının aktivasyonu, α -melanosit stimulan hormonun (α -MSH) POMC akson terminalerinden salgılanmasını tetiklemektedir ve bu tip 4 melanokortin reseptör-4 (MC4-R)'ü aktive ederek baskılanmış besin alımına ve artan enerji tüketimine yol açmaktadır. Aynı zamanda leptin, arkuat nükleus NPY/AgRP nöronlarının aktivitesini baskılamaktadır (Cheung, Paik & Mak, 2010).

Serum leptin seviyeleri, vücut yağ içeriğinin miktarı ile ilişkilidir. KBH olan çocuklarda leptin seviyeleri, azalan GFR ile birlikte artmakta olup, bu büyük olasılıkla azalan böbrek klerensinin bir sonucudur. Leptin seviyeleri bu çocuklarda vücut yağına bağlı olarak yükselmektedir ve besin alımı ile ters şekilde ilişkilidir (Mak, Cheung, Cone & Marks 2005).

Bu nedenle leptin, üremik anoreksiya ve kaşeksinin patogenezinde önemli bir faktör olabilir. KBH olan hastalarda vücut yağı miktarından bağımsız olarak serum leptin konsantrasyonları, plazma insülin konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu da insülin direncinin ve hiperinsülineminin, yükselen serum leptin konsantrasyonlarında bir payı olabileceğini veya bunun tam tersi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca SDBY olan hastalarda belirgin şekilde yükselen serum leptin konsantrasyonlarına karşın, çözünebilir leptin reseptörleri normaldir. Bu da düşük biyoaktif leptin seviyelerini veya reseptör yetersizliğinden dolayı leptin direncini düşündürmektedir. KBH olan hastalarda, kan-beyin bariyeri üzerinden leptinin duyurulabilir transportunun, yükselen leptin seviyelerinin potansiyel etkisini sınırlamadaki rolü tartışılmalı olup henüz çok iyi anlaşılmaş değildir (Mak vd., 2005).

İlerlemiş böbrek yetmezliğinde yüksek plazma ghrelin konsantrasyonları görülmektedir. Beden Kütle İndeksi (BKİ), yağ kütlesi, plazma insülin ve serum leptin seviyeleri ile ilişkilidir. Vücut ağırlığı kaybı belirtileri olan ve olmayan SDBY hastaları arasında plazma ghrelin açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Peritoneal diyaliz tedavisi sırasında plazma ghrelin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, vücut kompozisyonundaki değişiklikler ile ilişkilidir (Mak vd., 2005).

Malnütrisyon

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde mortalite için önemli bir risk faktörü olan protein depolarının kaybının, %30-60 oranında bir prevalansa sahip olduğu belirtilmiştir. 25-34 yaşları arasındaki SDBY olan hastalar, genel popülasyona göre 100-200 kat daha fazla mortaliteye sahiptir. KBH hastalarında kötü beslenme durumunun malnütrisyonu veya kaşeksiyi gösterip göstermediğine dair tartışmalar devam etmektedir (Mak & Cheung, 2006).

Malnütrisyon, yetersiz beslenme düzeninin neden olduğu anormallikler olarak tanımlanmakla birlikte bu terim sıklıkla, kas kütlelerinin yağ dokusu ile yer değiştirdiği ve KBH/SDBY olan yetişkin ve çocuklarda azalan serum proteinleri ile birlikte ağırlık kaybı sendromunu açıklamak için kullanılmaktadır. Bu sendrom kaşeksi olarak tanımlanmakta ve KBH olan çocuklarda büyüme yetersizliği olarak kendini göstermektedir (Mak ve ark., 2005). KBH'da kaşeksinin etiyojisi karmaşıktır ve pek çok faktörü içermektedir. Sitokinler ikincil gelişen inflamasyonda önemli bir rol oynayabilir. KBH'da hipotalamik nöropeptitlerin kaşeksi patogenezinde sitokinlerin sinyalizasyonunda önemli olabileceğine dair son zamanlarda bulunan kanıtlar vardır (Mak & Cheung, 2006).

Anoreksiya, asidoz ve inflamasyon kaşeksinin önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte alta yatan moleküler mekanizma henüz tam olarak anlaşılmaşmıştır. KBH'da besin alımı genelde zayıftır ve dinlenme metabolizma hızı artmaktadır. Deneysel KBH'da büyüme için enerji tüketimi artar. Leptin, TNF- α ve interlökin 1 ve 6 gibi dolaşımdaki

sitokin konsantrasyonları, KBH olan hastalarda artar. Bu durum bireylerdeki kaşeksiyin derecesi ile ilişkilidir (Mak vd., 2005).

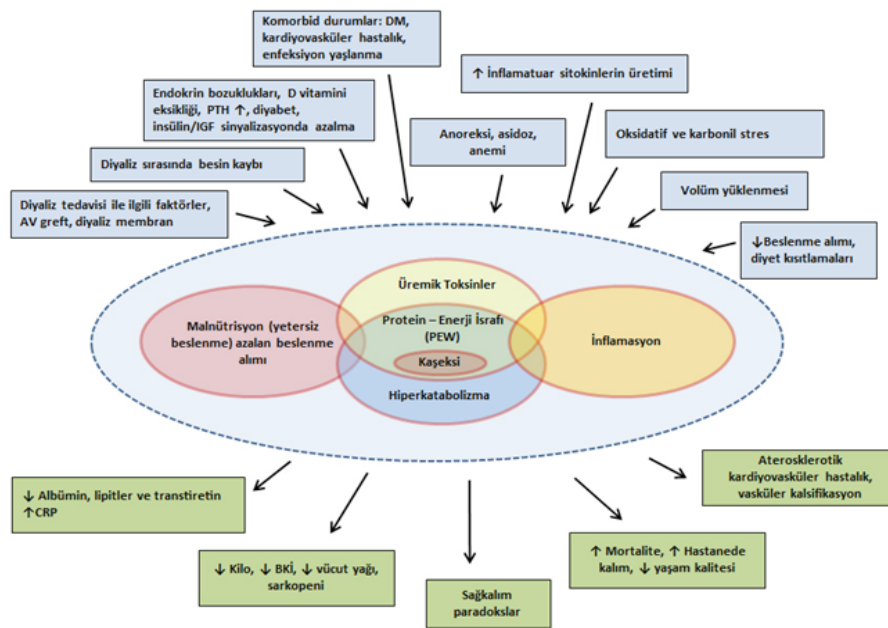
Bir takım nörotransmitterlerin salınımını ve fonksiyonunu değiştirmek için inflamasyon ve kötü huylu tümörden salgılanan sitokinler, merkezi sinir sistemine etki etmektedirler. Bu şekilde hem iştahı ve hem de metabolizma hızını değiştirmektedirler. Sitokinlerin kronik olarak aşırı üretimi, kaşeksiye yol açabilir. IL-1b, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin, çeşitli hayvan kaşeksi modellerinde artış gösterdiği görülmüştür. Genetik veya farmakolojik yöntemlerle bu faktörlerin nötralizasyonu, kaşeksiyin azalmasına neden olur. IL-1b veya TNF-α'nın kronik infüzyonu, anoreksiya, hızlı ağırlık kaybına ve vücut protein depolarının yıkımına yol açar, bu ise kronik hastalıklarda gözlenen duruma benzer bir durumdur (Mak vd., 2005).

Kaşeksi, böbrek hastalığında nadiren meydana gelen PEW'in ağır bir şeklidir. Protein-enerji kaybında üç karakteristik durum olan (düşük serum albümin, transtiretin veya kolesterol seviyeleri), azalan vücut kütleli (azalan protein ve enerji alımı ile birlikte düşük veya azalmış beden veya yağ kütlesi ya da ağırlık kaybı) ve azalan kas kütlesi (kas kaybı veya sarkopeni, azalan orta kol kas çevresi) oluşmuşsa tanı konulabilir. PEW, vücut protein depolarının ve enerji yaktıklarının (vücut protein ve yağ kütlesi) azalmış durumudur. Bu anomali genelde metabolik strese bağlı azalan fonksiyonel kapasite ile ilişkilendirilir. Protein veya enerji alımı yetersiz bir beslenme düzeninden (anoreksiya nevroza) kaynaklanabilir. Ancak anoreksiya nevrozanın aksine böbrek hastalığında, azalan besin alımına bağlı olmayan, yağsız beden kütlelerinde kayba yol açan durumlar mevcuttur. Bunların içinde spesifik olmayan inflamatuvar süreç; katabolik hastalık; diyalizle birlikte besin kayıpları; asidemi; insüline karşı direnç, büyüme hormonu ve insülin

benzeri büyüme faktörü-1 gibi endokrin bozukluklar; hiperglukagonemi; hiperparatiroidizm yer almaktadır (Fouque vd., 2008). Protein enerji kaybının en önemli nedenlerinden biri de hastaların besinsel ihtiyaçlarına göre azalan besin alımıdır. Aynı zamanda diğer bir neden ise üremik toksisite, duygusal depresyon, ilaç tedavileri veya inflamatuvar hastalıklar kaynaklı anoreksiya olabilir. Azalan besin alımının anoreksiyaya bağlı olmayan nedenleri arasında yemek hazırlamak veya satın almak için ekonomik durumun yetersiz olması, kişinin besinleri çiğneme, sindirme, yeteneklerini bozan medikal veya cerrahi hastalıklar; bozulmuş bilişsel fonksiyon; diğer ruhsal veya fiziksel sakatlıklar ve dişlerin kaybedilmesi sayılabilir. Diyaliz tedavileri sırasında veya idrarla birlikte (nefrotik sendrom), asidemi ve hormonal hastalıklar sebebiyle besin maddelerin kaybedilmesi, PEW gelişimine neden olabilir (Dukkipati & Kopple, 2009).

Kaşeksi ile karşılaştırıldığında, PEW'in farkı; kaşeksi metabolik tüketimin sadece şiddetli formlarını kapsarken, PEW orta şiddetli tükenen protein ve enerji kütlelerini gösterir. Orta şiddetli protein veya enerji tüketimini kaşeksi olarak sınıflandırmak bir çelişki gibi görünebilir. "Latent kaşeksi" gibi değiştirilmiş ifadeler ne beden kütlelerini veya bir bireyin kompozisyonunu tanımlamakta, ne de mekanik kurallara göre metabolik süreçleri ifade etmektedir. Kaşeksi PEW'in ağır (şiddetli) şekilleri için kullanılabilir (Şekil 1) (Fouque vd., 2008).

"KBH olan hastalarda sıklıkla karşılaşılan katabolik durum göz önüne alındığında, beslenme durumu değerlendirilmeli, yeterli protein ve enerji alımı sağlanmalıdır."



Şekil 1. Böbrek hastalığı protein-enerji kaybı sendromunun nedenleri (Fouque vd., 2008)

Kronik İnflamasyon

Kronik böbrek hastalarında inflamasyonun görülme sıklığı, çeşitli gruplar arasında belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Bu da genetik faktörlerin etkisinin önemli olduğuna işaret etmektedir. İnflamasyon ve kaşeksi, KBH olan hastalarda yaygındır ve KBH, SDBY'ne doğru ilerledikçe kötüleşmektedir. İnflamasyon fizyolojik bir yanıt olup, canlılardaki savunma mekanizmasına katkı sağlamaktadır. İnflamasyon; enerji metabolizmasını, makro ve mikro besin ögesi dengesini ve vücut kompozisyonunu değiştirmektedir (Cheung vd., 2010).

Kronik inflamatuvar durumlar, CRP, serum amiloid A ve çeşitli sitokinleri içine alan yükselen akut faz protein seviyeleri ile ilişkilidir. Proinflamatuvar sitokinler içinde interlökin (IL)-6'nın, böbrek hastalığı olan kişilerde inflamasyonun olumsuz etkilerinin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığı bildirilmiştir. TNF- α ile IL-6'nın artan serum seviyeleri diyaliz hastalarındaki azalan iştahla ilişkili olabilir. Böbrek yetmezliği, birtakım mekanizmalar yoluyla artan inflamatuvar yanıtlara neden olabilir. Buna karşın albümin veya transferrin gibi "negatif akut reaktanların" serum seviyeleri, inflamatuvar süreç boyunca düşer. Pek çok negatif akut faz reaktanları besin belirteçleri olarak da bilinirler çünkü bunların serum seviyeleri besin alımında görülen azalma ile ilişkilidir (Cheung ve ark., 2010). KBH olan hastalarda kronik inflamasyonun sebepleri birden fazladır (Tablo 2) ve bunlar arasında azalan böbrek klirensi ve artan proinflamatuvar sitokin üretimi yer alır (Cheung, vd., 2010).

Tablo 2. KBH Hastalarında İnflamasyonun Nedenleri (Cheung vd., 2010)

KBH İnflamasyon Nedenleri
Azalmış glomerüler filtrasyon hızı
Azalmış açıklık veya artmış proinflamatuvar sitokin üretimi
Volüm yüklenmesi
Oksidatif stres
Karbonil stres
Beslenme durumu ve besin alımında bozulma
Vücut kompozisyonundaki değişim
Üremik toksin
Enfeksiyon
Genetik ve epigenetik faktörler
KBH diyaliz tedavisi ile ilgili ek inflamatuvar faktörler
Intravenöz kateter, periton diyaliz kateteri ve ilişkili enfeksiyonlar
Kötü biyo-uyumluluk ile diyaliz membranları
Diyaliz suyunda diyalizatta kirlilikler
Kirleticilerin geri filtrasyonu ve geri difüzyonu
Periton diyaliz solüsyonuna sürekli maruz kalma
Peritonit

Cheung, W., Paik, K. H., & Mak, R. H. (2010). Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 25(4), 711-724.

Kronik inflamasyon ile kaşeksi, KBH ve SDBY olan hastalarda artmış mortalite riski ile ilişkilidir. İnflamasyon, iştahı baskılar

ve protein depolarının kaybına yol açar. KBH hastalarında artan serum proinflamatuvar sitokin seviyelerinin sebebi; azalan böbrek fonksiyonu, aşırı hacim yüklenmesi, oksidatif veya karbonil stres, azalan antioksidan seviyeleri, üremide enfeksiyona karşı artan hassasiyet ve eşlik eden durumların varlığı olabilir. Kaşeksinin nedeni iştahta çok belirgin bir azalma ile yağların yıkımında ve yağsız beden kütleindeki bir artışın sinerjistik bir kombinasyonudur. Proinflamatuvar sitokinler iştah ve enerji metabolizmasını değiştirmek ve nükleer faktör-kB ile ATP-ubikitin bağımlı proteolitik yolları boyunca bir sinyal sağlamak üzere merkezi sinir sistemine etki ederler, bu da kas kaybına neden olur (Cheung vd., 2010).

Üremi

İştahın düzenlenmesi oldukça karmaşıktır; bu karmaşıklığın nedenlerinden biri de üremik durumdur. Üremide çoklu faktörler çeşitli Yeme Davranışı Bozukluklarının (YDB) değerlendirilmesine neden olmaktadır. Bu faktörler adipoz doku, gastrointestinal ve nöropeptitlerin ve merkezi sinir sistemindeki bozuklukları içermektedir (Şekil 2). Yeme ve iştah bozuklukları, diyaliz hastalarında malnütrisyona katkıda bulunan üremik sendromun sık görülen komplikasyonlarıdır (Aguilera vd., 2004).



Şekil 2. Gastrointestinal peptidler, yağ dokusu veya merkezi sinir sistemi modülatörlerindeki anormalliklerden kaynaklı yeme davranış bozuklukları (Aguilera vd., 2004).

Son dönem böbrek hastalarında üremik malnütrisyon ve kronik inflamasyon klinik sonucu kötü olan önemli komorbid durumlardır (Caglar, Hakim & İkizler 2002). Üremik anoreksi, azalan besin alımı olmasına rağmen karın ve iç organlarda yağ birikimi ile veya bu birikim olmaksızın görülebilir. Obezitenin bu formu (azalan besin alımı ve malnütrisyon) diyaliz hastalarında, artan besin alımı ile oluşan obeziteye göre daha sık görülmektedir. Yüksek kolesistokin (CCK) düzeyleri karbonhidrat alındığı zaman erken doyma ve tekrar besin alımında nöropeptid Y ile ilişkilendirilmiştir.

Üremik hastalarda (hiperinsülinemi durumu), yağ dağılımının regülasyonundaki bozukluklar (insülin, leptin, IGF-1, yağ asitleri ve insülin reseptörlerindeki bozukluklar, lipoprotein lipaz, mitokondriyal UCP2, ve β 3-adrenoreseptörleri) iştah artışı görülmeden abdominal yağ birikimine neden olabilir.

Son olarak; yağ dokusu, gastrointestinal ve nöropeptitlerin bozuklukları, tutulan veya aşırı üretilen inflamatuvar

son ürünleri ve merkezi sinir sistemi değişikliklerinin tamamı üremide iştah regülasyonunda rol oynayabilir. Üremik anoreksi triptofan ve dallı zincirli aminoasitlerin yüksek konsantrasyonundan türetilmiş bir hipotalamik hiperserotoninerjik durum ile açıklanabilir (Aguilera vd., 2004).

Sonuç

Böbrek hastalığı olan kişilerde protein enerji kaybına neden olan çok fazla sayıda bozukluk vardır; bunlar arasında yetersiz beslenme düzeninin varlığı, inflamasyon varlığı, oksidatif stres, asidemi, diyalizle birlikte besin kaybı, değişen anabolik hormon cevabı, dışarı atılmayan toksinlerin artan seviyeleri ve kan kaybı yer alır. SDBY hastalarında üremi ve kronik diyaliz ile ilişkili katabolik durum göz önüne alındığında, bu hastaların yeterli protein ve kalori alımını sürdürmek için teşvik edilmesi gerektiği açıktır.

Alana Katkı

Kronik böbrek hastalığı ve iştah arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve KBH'de sıklıkla görülen protein enerji kaybının nedenlerinin saptanmasına yardımcı olmaktadır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Aguilera, A., Codoceo, R., Bajo, M., Iglesias, P., Diéz J. J., Barril, G., et al. (2004). Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Seminars in Dialysis*, 17(1), 44-52
- Aguilera, A., Selgas, R., Codoceo, R., & Bajo, A. (2000). Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Peritoneal Dialysis International*, 20(6), 810-816
- Arcı, M. (2006). Chronic kidney disease as a novel epidemic and KDIGO. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*, 15(1), 7-12
- Bergstrom, J. (1999). Mechanisms of uremic suppression of appetite. *Journal of Renal Nutrition*, 9(3), 129-32
- Caglar, K., Hakim, R. M., & İkizler, T. A. (2002). Approaches to the reversal of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nutrition Reviews*, 60(11), 378-387
- Caliskan, Y., Yelken, B., Gorgulu, N., Ozkok, A., Yazici, H., Telci, A., vd. (2012). Comparison of markers of appetite and inflammation between hemodialysis patients with and without failed renal transplants. *Journal of Renal Nutrition*, 22(2), 258-67
- Cheung, W., Paik, K. H., & Mak, R. H. (2010). Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 25(4), 711-724
- Dukkipati, R., & Kopple, J.D. (2009). Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Seminars in Nephrology*, 29(1), 39-49
- Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Cano, N., Chauveau, P., Cuppari, L., et al. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 73, 391-398
- Iyidogan, Y., Gurdol, F., Kocak, H., Oner, P., Cetinalp-Demircan, P., Caliskan, Y., vd. (2011). Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients. *Journal of Renal Nutrition*, 21(4), 316-321
- Mak, R. H., & Cheung, W. (2006). Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 21, 1807-1814
- Mak, R. H., Cheung, W., Cone, R. D., & Marks D. L. (2005). Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 20(3), 427-431
- Mak, R. H., Cheung, W., Cone, R. D., & Marks D. L. (2006). Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney International*, 69(5), 794-797

Mitch, W. E. (2005). Cachexia in chronic kidney disease: a link to defective central nervous system control of appetite. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1476-1478

National Kidney Foundation. (2002). *K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification* (pp. 43-79). New York, NY: National Kidney Foundation.

Suleymanlar, G., Utas, C., Arinsoy, T., Ates, K., Altun, B., Altiparmak, M. R., vd. (2011). A population-based survey of chronic renal disease in Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*, 26(6), 1862-1871

Tanaka, M., Fukui, M., Okada, H., Senmaru, T., Asano, M., Akabame, S., et al. (2014). Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 234(2), 421-425

Türk Nefroloji Derneği. (2011, Aralık). *Türk Nefroloji Derneği 2008-2011 dönemi faaliyet raporu*. TND Web sitesi. http://www.tsn.org.tr/folders/file/turk_nefroloji_dernegi_faaliyet_raporu_son_sekli_30_kasim2011.pdf. Erişim Tarihi: 10.11.2015.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2014) *Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2014-2017)*. Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti.

Yıldız, E. (2008). *Kronik böbrek yetmezliği ve beslenme*. Ankara: Klasmat Matbaacılık.