

Kronik Böbrek Hastalığı ve Diet

*Sali CAĞLAR **
*Çetin TURGAN**
*Ünal YASAVUL ***

Değişik nedenlerle oluşan kronik böbrek yetmezliğinde sebep ne olursa olsun hastalık dializ veya transplantasyon tedavisine ihtiyaç duyulan son döneme ulaşır. Çoğu kez hastalığın ilerlemesi, nedenin bulunarak, aktivitesinin durdurulması ile de engellenemez. Bunda kayba uğrayan böbrek fonksiyonu ile diet arasındaki ilişki u/un zamandan beri üzerinde durulan konular olmuştur. 1932 yılında Bischoff tarafından yapılan çalışmalarda kayba uğrayan böbrek fonksiyonu ile diet içeriğinin nefrotoksit otki oluşturma bakımından önemli olduğu üzerinde durulmuştur (1). Ancak sonraki 50 sene konuya ilginin daha az duyulduğu süre olarak görülür.

Daha sonra, diabetes ve polikistik böbrek hastalıklarında dietin kronik böbrek hastalığı sürecine etkin olduğunun anlaşılmasından sonra konu yeniden gün cellik kazanmıştır (2). Bunun yanında post streptokokal glomerulo-nefrit, vesiko-üratreflu v.s. gibi hastalıklarda sorunun düzeltilerek ortadan kaldırılmasına karşın hastalığın ilerleyerek son döneme ulaşması dikkatleri çeken bir başka özellik olmuştur (3). Hatta malign hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olan bir kişide kan basıncının etkili tedavisi bile böbrek hastalığının ilerlemesini engelleyemez.

Konu ile ilgili nedene yönelik deneysel çalışmalarda edinilen bilgileri üç grupta toplamak mümkündür. Bunlar :

1. Belirlenemiyen üremik toksinler,
2. Hasarlı dokunun devre dışı kalmasından sonra glomerulde oluşan hemodinamik adaptasyon
3. Hiperparatiroidizm

Görüleceği gibi bunları dietle değiştirerek kronik böbrek hastalığının gidişini etkilemek mümkündür. Nitekim senelerce önce Addis kronik böbrek yetmezlikli farelerin ve hastaların uygulamadan yararlandığını göstermiştir (3).

1930'lu yıllarda subtotal nefrektomi ile sıçanlarda progressiv hipertansiyon, proteinüri ile birlikte anatomik hasar oluşturmak mümkün olmuştur. Bu tür deney hayvanlarında dietteki proteinin artırılması ili birlikte hipertansiyon proteinüri, azoteminin artması anatomik hasar ve mortalité de artma görülmüştür. Bunun üzerine protein ve metabolitlerinin, böbrekte hem fonksiyonel hem de anatomik bozukluğa neden olduğu üzerinde durulmuştur.

Yakın zamanlarda Heymatın nefritinde, fazla protein alımının immün kompleks depozasyonunu arttırdığı, kısıtlanmasının da azalttığı gösterilmiştir (4). Bu ve daha sonraki çalışmalar dietteki yüksek proteinin böbrekte histolojik hasarla birlikte fonksiyonel kaybı hızlandırdığını göstermiştir (2).

Düşüncelerin ilkinde göre, bozulan böbrek fonksiyonu sonucu nefrotoksik etkili protein metabolitleri birikmeye başlar. Böylece dietteki fazla protein, plasmadaki toksik maddeyi arttırarak, böbrek fonksiyon kaybının artmasına neden olur.

ikinci düşünceye göre, birinci olayın sonunda, dietle alınan fazla protein, kalan nefronlarda GFR'ın artması sonucunu doğurur. Böylece adaptif cevap olarak hiperfiltrasyon meydana gelir. Ancak bu uyum glomerular kapiller basıncın ve akımın artması ve sonunda glomerular hasara neden olduğundan sağlıklı değildir. O nedenle proteini kısıtlamak bu hasarı en aza indirmede etkin bir yöntemdir.

Üçüncü düşünceye göre, böbrek yetmezliğinin oluşmasında değişen kalsiyum metabolizmasının da önemli rolü vardır (5). Nitekim kronik böbrek yetmezliğinde biriken fosfat sonuçta sekonder hiperparatiroidizme neden olarak böbrek hasarını hızlandırır. Bu hasard? dokuda biriken kalsiyumun önemli rolü olduğuna inanılır. Bu tür komplikasyonu dietteki fosforu azaltarak engellemek mümkündür. Deneysel çalışmalar $Ca^{++}XPO$ ürünü yüksekliğinden çok

* Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü Öğretim üyesi

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü Uzmanı

PTH'nın doğrudan etkin olduğunu telkin edici niteliktedir (2). Nitekim paratiroidektomi yapdan sıçanlarda tübül hücre mitokondriumundaki kalsium birikiminin yüksek $Ca^{++}XPO$ ürününe rağmen görülmediğini göstermiştir.

Hastalığın seyri hakkındaki güvenli bilgi sağlıklı değerlendirme ile yapılır. Bu durum kronik böbrek hastalarında değişgenlik nedeni ile daha da önem kazanır. Diet tedavisinin böyle bir hasta grubundaki etkinliğini belirleme daha çok dikkat ve önem taşır. Birçok araştırmacı böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak serum kreatinin değerine önem verir (6). Bu çalışmalarda proteinin dietteki değerinin azaltılması serumdaki birikmeyi de önemli ölçüde azaltmıştır. Mamafih böyle bir sonuç, böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde yalancı bir düzelmenin işareti sayılabilir. Ancak bu etki, kreatinin oluşumu ve klerensinin kalıcı olmasına kadar geçici bir etki şeklindedir. Bu dönemde serum kreatinindeki resiprokal değişiklik böbrek fonksiyonunu gösterir. Zira kreatinin alımını takiben ekskret edilen kreatinin yan ömrü 41 gündür (2, 7). Yani bu dönemden sonra dietteki protein azaltılmasına bağlı görülen etkinlik için 4 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Eğer bu süre içinde serum kreatinininde değişiklik varsa bu olumlu etkiye yorumlanır. Böylece uzun süreli izlemde serum kreatininin resiprokal değerlerini saptamak büyük önem taşır. Bunun yanında serum kreatinin ve değerlerinin 3 - 4 mg/dl'nin üzerinde oluşu hastalığın son döneme ulaşmada kötü prognoza sahip olduğunu gösterir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ SEYRİ VE DİET

1948 yılında Addis o günün var olan bilgilerini topluyarak kronik böbrek hastalığında dietteki proteini kısıtlamanın, daha ileri düzeydeki hasarı engelleyici bir etki oluşturduğunu ileri sürmüştür. Araştırmacı dietteki protein değerinin artması ile sınırlı kapasitesi olan böbreğin Na^+ , K^+ , üre, asid, $PO_4^{=}$ ve diğer katabolitleri ekskret etmede başarılı olamayacağını söylemiştir.

Nitekim 1982 yılında Maschio 75 vakalık bir seriyi 3 gruba ayırarak incelemiştir. 1. grubu serum kreatininini 3 mg/dl'nin altında, 2. grubu 6 mg/dl. altındakiler oluşturmuştur (8). Bunlara 0,6 kg protein, 750 mg/gün'den az fosfor, 1-1,5 mg/gün kalsiyumlu bir diet örneği, uygulamıştır. Serum kreatininini 1,6 - 4,7 mg/dl. arasında değişen 3. grupta kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu gruba diet kısıtlaması uygulanmamıştır. Elde edilen ilginç sonuçta, kısıtlamanın uygulanmadığı kontrol grupta böbrek hasarı kısıtlamanın yapıldığı gruba göre 20 defa daha ileri

düzeyde görülmüştür. Mayo Clinicte yapılan 27 vakalık bir başka seride benzer kısıtlama ile sekonder hiperparatiroidizm önlenmiştir (9). Bir başka çalışmada kronik böbrek hastalığı olan 13 hastaya kısıtlı protein içeren diet, 12 hastaya kısıtlı olmayan diet uygulanarak hastalığın seyri izlenmiştir. Diette kısıntı yapılmayan grupta ortalama dializ ve transplantasyona ulaşma zamanı 16 ay olarak bulunmuşken, kısıtlamanın yapıldığı grupta bu süre 7,6 yıl olarak bulunmuştur (2). Bu etki böbrek hastalığının erken kreatinin döneminde çok dikkat çekicidir. İlerlemiş dönemdekilerde (5 mg/dl olanlarda) kısıntıyı amino-asid ve keto-asid eklenmesi ek yarar getirir. Bu şekilde tedavi uygulanan 11 hastadan sadece birinde kreatinin klerensi ile birlikte residüel böbrek fonksiyonu kaybı beraber görülmüştür.

Böylece dietteki protein ve fosforun kısıtlanmasını, kronik böbrek yetmezliğinin erken ve geç dönemlerinde, böbrek fonksiyon kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir. Kısıtlamanın prensipleri olacağı kuşkusuzdur. Çünkü kısıtlama çoğunlukla kalsium, fosfor, sodium, potassium ve vitaminlerin kısıtlanması ile birliktedir. O nedenle gelişigüzel bir kısıtlama organizma için yararlı birçok maddenin kısıtlanmasıyla birlikte zararlı olabilir (10). Genelde proteinin 0,6 kg/gün altında olmamasına ve bunun yüksek kaliteli protein olmasına özen gösterilmelidir. Kısıtlamanın daha fazla olduğu hallerde aminoasid ya da ketoasidler eklenmelidir. Proteinürinin olduğu hallerde diete bu kaçış 1-1,2 mg/gün olarak eklenir. Böylece düzelebilir nitelikte olmayan hasar, böbrek fonksiyonlarında kritik düzeyde kayba neden olmuş ise, başlatan ya da varolan sebep ortadan kaldırılsa bile hastalık ilerleyerek son döneme ulaşır. İnsanda primer glomerüler hastalığın en sık ve önemli nedeninin immünopatojenik mekanizmalar olduğu kabul edilir. Bununla birlikte glomerüler hasan oluşturan olav ve mediatörler hastalığın seyrini büyük ölçüde etkilerler. Son zamanlardaki deneysel çalışmalarda, protein, fosfor, v.s. kısıtlaması gibi dietteki manüplasyonlarla hastalığın seyrini etkilemenin mümkün olduğu gösterilmiştir. Böylece bu amansız hastalığın, seyrini, etkilemek gibi heyecan verici düşünceler doğmuştur (12).

PROTEİN ALIMININ ETKİSİ

Asrın basına dönüp baktığımızda o dönemdeki gözlemlerde kronik böbrek hastalığında protein alımının klinik tabloyu ağırlaştırdığı saptanmıştır. Gene aynı dönemde üremik hastaların et yemeleri ile durumlarının kötüleşmesine karşın, protein alımının kısıtlanması ile durumlarının düzeldiği gözlenmiştir. Bilindiği gibi Volhard; proteini günde 3-5 mg 'a getirerek olumlu etkinin daha da belirgin olduğunu iddia etmiştir.

Eski literatürün aşırı orotein alımının tabloyu ağırlaştırdığına dair inandırıcı kanıtlarına rağmen, konu üzerinde son 3-4 senedir durulmaya başlanmıştır. Bunlar arasında Brenner, Meyer ve Hostete'nin çalışmalarının özel bir yeri vardır. 1919 ve 1923 yıllarında Newburg tavşanı bol proteinli diyetle beslediğinde böbrekte yapısal hasar oluştuğunu görmüştür. Araştırmacının çalışmadaki sonuçlarının sağlıklı olmadığını söyleyen araştırmacılara karşın, değişik yöntemler uygulanarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. 30 % proteinle beslenen tek taraflı nefrektomize sıçanlarda glomeruler sklerozisin arttığı görülmüştür. 1939 yılında nefrotoksik serumla, nefrit oluşturulan sıçanlar 5 % lik orotein içeren diyetle beslenmeleri halinde lezyonun gerilediği gösterilmiştir. Buna karşın 40 % lik proteinle beslenenlerde lezyon ilerleyerek sıçanlar bir yıl içinde ölmüşlerdir. Ancak bu denli düşük proteinle beslenen sıçanlarda negatif nitrojen ve fosfor balansının gelişmeyi büyük ölçüde engelleyeceği doğaldır.

1972 yılında Duboîn ve Stain SLE modeli farelere diyetle düşük fenilalenin ve trosin vermekle nefropati yönünden yararlı etki oluştuğunu göstermiştir. Hatta bir kısım farelerde düşük proteinli diyetin immün nefritten büyük ölçüde koruduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar doku hasarı ve immünolojik olaylar başlasa bile uygulamanın otoimmün ve immün kompleks birikimine dayalı olayların durdurulabileceğini göstermiştir. 1957 yılında Kennedy; tek taraflı nefrektomide yüksek proteinin glomerular sklerozu hızlandığını göstermiştir. Böylece yüksek proteinli diyetin hasan hızlandığı sonucu diyetin aynı zamanda yüksek sodium, fosfor ve kalsiyum içermesi bakımından tek başına proteine bağlanmasını güçleştirmiştir.

1930lu yıllarda yüksek proteinli diyetin, üre klerensi, GFR, böbrek kan akımını kısa zaman içinde 2-3 misli artırdığı gösterilmiştir. Protein kısıtlaması oluşturmadan azaltılan böbrek dokusunda epitelial ve mesengial hücre proliferasyonu dikkati çekecek düzeyde olurken, protein kısıtlaması ile birlikte, glomeruler plasma akımı, kapiler basınçdaki artma sınırlı düzeyde kalır. Ayrıca ikinci durumda oroteinüri ve yapısal değişiklikler daha azdır. Bu durumda yapısal değişikliklerin glomeruler hiperfiltrasyona bağlı olduğu dikkati çeker. Böylece artan proteinin hiperfiltrasyon, ilerleyici böbrek hasan ve fonksiyon kaybı ile birlikte olduğu anlaşılır. Ancak hastalığın doğrudan diyetteki proteinle ilişkili olduğunun güvenilir kanıtları yoktur.

İNSANDAKİ DURUM

Pulman normal kimselerde yüksek proteinli diyetin GFR ve efektif renal plasma akımını arttırdığını, düşük proteinli diyetin ise azalttığını göster-

miştir. Buna karşın Nielson ve Bank protein alımının inülin klerensini etkilemediğini gösterdiler. Bununla beraber protein malnütrisyonunda GFR ve plasma akımının azaldığı gösterilmiştir. Aynı grupta proteinin yeterli miktarda verilmesi ve eksik giderilmesiyle bu değerler yükselmiştir.

Bu gözlemler yüksek protein alımının deneysel çalışmalarda olduğu gibi hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyona neden olduğunu göstermektedir.

FOSFORUN ROLÜ

Literatürde diyetle alınan yüksek fosforun böbrek fonksiyonlarını bozduğuna dair yeterli bilgi vardır, örneğin 2 % lik fosfor içeren diyetle beslenen sıçanlarda böbrek fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik saptanmazken, aynı diyetin tek taraflı nefrektomize sıçanlarda fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Genel inanış bu durumda önemli faktörün dokuda kalsiyum fosfat birikimi olduğu şeklindedir. Bununla beraber, bazı çalışmalar başka faktörlerinde etkin olabileceğini telkin eder niteliktedir.

Bunlar,

- Kalsiyum - fosfat depozasyonu görüntüsünün intrarenal bir olayı düşündürmesi,
- Böbrekteki kalsifiye görünümünün çoğunlukla plasma fosforunun artmasından önce oluşmasıdır.

Herhangi bir böbrek hastalığında kalan nefronların normalin çok üstünde fosfor ekskretme zorunda kalışı bu anatomik birikime neden olmaktadır. Böylece sonuçta hücresel nekroz ve interstiel inflamasyon oluşmaktadır.

Bu görüşler fosfor alımının artması ile böbrek fonksiyonlarının bozulabileceğini, azalması ile de bu bozukluğun engellenebileceği düşüncesini doğurmuştur. 1978 yılında Ibel 3/4 oranında nefrektomize edilerek üremik hale getirilmiş sıçanları düşük fosforlu diyetle, proteinüri, renal kalsifikasyon, fonksiyonel bozukluğun engellenerek sıçanların daha uzun yaşama sürelerini sağlamıştır. 1982 yılında Moorhead'in yayınladığı bir yazıda kronik böbrek yetmezliğinde lipidlerin hastalığın ilerlemesi yönünde etkili olduklarını dile getirmiştir (13). Nefrotik sendromda, kolesterol, trigliserid, fosfolipidlerin arttığı buna karşın albumin konsantrasyonunun azaldığı bilinir. Ancak nedeni tam belli değildir, karaciğerde lipoproteinlerin artmasına karşın lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülür. Nitelikim idrarda apoprotein C2 artar. Apoproteinler lipidlerin taşıyıcılarıdır. Fibroplast, düz adele hücresi, lenfosit v.s. gibi hücrelerin yüzeyinde reseptörler bulunur. Apoprotein B ve E'ye karşı reseptörü olan hücreler lipoproteinleri hazmederler. Fizyolojik PH ve

ionik güçte glomerul bazel membranın asıl yapısında olan bazı lipoproteinler poliiyonik glikoz amino-glikanlara bağlanırlar. Böylece onun, permeabilitesini değiştirirler. Glomerulonefritde bazal membran'ın lipid içeriği 75 % oranında artar. Nefrotik sendromda filtre olan lipoproteinler mesengial hücrelerdeki reseptörler tarafından alınarak hazmedilirler. Bu da mesengial hücre proliferasyonuna neden olur. Nitekim lesitinkolesterol asetil transferaz yetmezliğinde, anormal LDL düzeylerine neden olarak böbrek yetmezliği oluşturur.

Böylece dietteki lipidin glomerular hastalığın oluşması ve ilerlemesinde etkin olduğu anlaşılır. Hatta bunun immün anormalliklerin oluşumu sirkülasyondaki immün komplekslerin glomerule çöküşüne de yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca esansiyel yağ asitlerinden yoksun diete beslenen sıçanların yaşamının uzadığı, ANA ve anti DNA antipodi değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yukarıdaki çalışmalar ve sonuçlarından anlaşıldığı gibi dietteki lipid miktarlarındaki değişiklikler, böbrek hastalığı diabetik retinopati ve nefropatinin seyrine etkin olabilmektedir. Bu etkinin nasıl oluştuğuna dair bilgiler net

değildir. Prostaglandinler aracılığıyla oluştuğuna dair düşünceler vardır, örneğin arachidonic asid sentezinin artması deneysel lupus'u geriletebilmektedir. Durum böyle olunca kronik böbrek hastalığı ile prostoglandinler arasındaki ilişki önem kazanıyor, iki araştırmacı kronik böbrek hastalığında idrar PGE₀ değerlerinin arttığını göstermiştir. Üremik hastalara siklook-sijenoz inhibitörlerinin verilmesi idrar prostoglandin ekskresyonunu azaltmıştır. Prostaglandin inhibitörlerinin verilmesi hastalık seyrine hız kazandırmıştır. Hali hazır bilgiler, protein alımının değişik deneysel modellerle oluşturulan böbrek hastalığının seyrine etkin olabileceğini göstermiştir. Öte yandan protein alımı ile değişiklikler oluştuğunu düşünen "hiperfiltrasyon" teorisinde fikir birliği sağlanmış değildir. Protein alımı ile immünojenik modifikasyon, kalan nefronlarda hipertrofi ve hiperfiltrasyonda azalma, lipid metabolizması ile anormal koagülasyondan korunma, hormonal sekresyonda ya da etkilerinde değişmeler iç içe olabilir. Bunların tümü ya da biri hastalığın ilerlemesine etken olabilir. Diet uygulamasında negatif balansı oluşturmayan emniyet sınırını belirlemesinin büyük yaran vardır. Dietin etkisi, hastalığın türü, patojenezi, devresi v.s. ile ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bischoff F. The influence of the diet on renal and blood vesiel changes. *Nutr.* 1932; 5:431-450.
2. Mitch WE, Steinman TI. Can the course of chronic renal failure be altered by diet. *The Kidney* 1983; 16 :31 -35.
3. Addis T. 1950 : Glomerular nephritis. Diagnosis and treatment. MacMillan Company, Newvork, PP 265-3 09.
1. Friend ps. Fernandes G, Good RA, Micheal AF, Yunis ET. Dietary restriction early and late: effects on the nephropathy of NZBx NZW mause. *Lab. Invest.* 1978; 38:629 - 632.
- >. Ibels LS, Alfrev AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal diseases by dietary restriction of phosphate. *Nex Engl. J. Med.* 1978; 298:122 - 126.
- Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F, Giovannetti S. Effects on renal function of low nitrogen diet splplemented with essential amino acids and ketoanlogues and of hemodialysis and free protein Supply in patients with chronic renal failure. *Nephron* 198; 27: 113 - 117.
- Mitch WE. Conservative management of chronic renal failure, in contemporary issues in nephrology, chronic renal failure, 1981; Vol 7, Brenner BM. Churcihill Livingstone, PP 116-152.
8. Maschio G, Oldirizzi L, Tessitone N, D'Angelo A, Jolvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammore L, Rueiu C, Panzetta G, Effects of dietary protein and phosphonous restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int.* 1982; 22:371-376.
9. Johnson WJ, Goldsmith RS, Jomsey J, Frohnerd PP, Arnoud CD. In Workshop on vitamin D, 2nd, Wiesbaden, Norman AW, ed. Walterde Gruyter Berlin PP. 561 - 575.
10. Grete N, Meisinger E, Grete T, Korb E, Strauch M. Locu protein diet supnlemerted by ketoacids in chronic renal failure, A prospective controled study, *Kidney Int.* 1982; 22: 145 - 149.
11. Kopple JD, Coburn JW: Metabolik studies of low protein diets in uremia. I Nitrogen and potassium medicine. 1973; 52: 583-595.
12. Newburg LH, Clarkson S : Renal Injury produced in rabbits by diet containing meat. *Arch. Int. Med.* 1923; 32:850- 869.
13. Moorhead JF, El-Nohas M, Chan MK, Vorghese Z, Lipid nephrotoxicity in chronic progressive and tubulo interstitial disease. *Lancet* 1982, 2: 1309-1311.