

Dr. Bülent ALTUN

BÖBREK ve YAŞLANMA KIDNEY and AGING

ÖZET

Yaşlanma böbreklerde hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur. Hastalık ya da stres anında, yaşlılarda değişen koşullara böbreğin adaptasyonu azalmaktadır. Bu nedenle genç bireyler tarafından kolaylıkla tolere edilebilen koşullar yaşlılarda sıvı-elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Klinisyenin yaşlanma ile ortaya çıkan bu değişikliklerden haberdar olması yaşlılarda daha sık rastlanan klinik sorunların engellenmesini ve daha iyi tedavi edilmesini sağlar. Bu yazıda yaşlanma ile böbrek morfolojisinde ve fizyolojisinde ortaya çıkan değişiklikler ve bunların klinik önemi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, Böbrek, Sıvı-Elektrolit.

ABSTRACT

Aging is associated with structural and functional changes in the kidney. The adaptive capacity of kidney to stress and disease in the elderly is restricted. So elderly people may develop fluid and electrolyte disorders and renal failure under the conditions that would be tolerated by younger individuals. The clinician should be aware of these alterations in order to anticipate and better treat the clinical conditions that occur in great frequency in elderly. In this manuscript age related changes in renal morphology and renal physiology and their clinical importance has been reviewed.

Key Words: Aging, Kidney, Fluid-Electrolyte.

Geliş: 22.10.1998 Kabul: 09.11.1998

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi-ANKARA

İletişim: Dr Bülent ALTUN: Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi-ANKARA
Tel: (0312) 3103545

Yaşlanma böbreklerde hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin klinisyen tarafından bilinmesi hastalık ya da stres anında yaşlılarda böbrek fonksiyonlarında veya sıvı-elektrolit dengelerinde ortaya çıkabilecek bozuklukların engellemesi açısından önem taşır.

ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER

İlerleyen yaşla beraber böbrek kitlesinde azalma ortaya çıkar. Otuz yaşında 200-270 gr olan böbrek kitlesi, 90 yaşında %20-%30 oranında azalarak 180-200 gr'a düşer (1). Bu kitle kaybı sırasında medulla dokusu korunmakta ve kayıp esas olarak korteks dokusundan olmaktadır. Böbrek kitlesinde değişikliklerle beraber, glomerül sayısı da yaşlanma ile azalmaktadır (2,3). Glomerüllerde skleroz veya hiyalinizasyon 30 yaşından itibaren başlamaktadır. Işık mikroskopisinde tamamen skleroze olmuş glomerül oranı 30 yaşında %1-2 iken 70 yaşında bu oran ortalama %10-%12'ye ulaşmaktadır (4,5). Yaşla artan glomerülosklerozun nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak diyetdeki protein ve lipid içeriğine, toksik maddelere, immünolojik ve hemodinamik mekanizmalara dayandırılan teoriler öne sürülmüştür (6,7,8). Glomerül yapısı mikroskopik olarak incelendiğinde yaşlanma ile bazal membranın kalınlaştığı ve glomerül yüzey kesit alanının küçüldüğü görülmektedir (9,10). Tübül hücre membranında da kalınlaşma ile beraber tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis yaşlanma ile ortaya çıkan diğer anatomik değişikliklerdir (II). Hipertansiyon veya böbreği etkileyen diğer sistemik hastalıklar olmaksızın yaşlanma ile arteriyel ve büyük damar duvarlarında intimal kalınlaşma ve buna eşlik eden sklerotik değişiklikler oluşur (12).

FIZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ve KLİNİK ÖNEMİ

Yaşlanma ile böbrek fizyolojisinde de önemli değişiklikler meydana gelir. Renal plazma akımı 30 yaşında 600 ml/dk iken her on yılda %10 azalarak 80 yaşında 30ml/dk'ya iner (13). Böbrek vericilerinde yapılan çalışmalarda kan akımının kortekste daha belirgin olarak azaldığı ve medüller kan akımının korunduğu görülmüştür (14). Bu azalmaya hem afferent hem de efferent arteriyel rezistanslarındaki artış eşlik eder. Muhtemelen artmış efferent arteriyel rezistansının ve filtrasyon fraksiyonu yüksek olan juktamedüller nefronların kan akımının rölatif olarak korunduğu ve bunun sonucunda da yaşlanma ile filtrasyon fraksiyonunun arttığı bildirilmiştir (13,14). Bu bilgilerin ışığında yapılan çalışmalarda, yaşlı bireylerde gençlere göre asetilkoline karşı böbreğin vazodilatör cevabının azaldığı ancak anjiyotensinin vazokonstriktör etkisinin farklı olmadığı saptanmıştır (14,15). Bunun yanısıra glomerül filtrasyon hızının (GFH) 30 yaşından itibaren her yıl 0,8 ml/dk/yıl azaldığı gösterilmiştir (16). Bu azalmanın siyah ırkta daha belirgin olduğu bildirilmiştir (17). Başlangıçta yaşlanma ile azalan nefronlarda oluşabilecek glomerül hiperfiltrasyonun ilerleyici tarzda böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olduğu düşünülmüştür. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında tek nefrondaki glomerül filtrasyon hızının yaşlanma ile değişmediği gösterilmiştir (18). Bu nedenle glomerül filtrasyon hızındaki azalma sadece oluşan anatomik değişikliklere ikinci azalan nefron sayısı ile ilintili olduğu konmuştur. Serum kreatinin değeri yaşla azalan glomerül

filtrasyon hızının sağlıklı göstergesi olmamaktadır. Çünkü kas kitlesi de glomerül filtrasyon hızına benzer şekilde yaşlanma ile azalmaktadır. 25 yaşında kas kitlesi vücut ağırlığının %19'u iken 70 yaşında bu oran 512'sine inmektedir(19). Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda ilaç dozu ayarlaması sırasında bu noktaya dikkat edilmeli ve serum kreatinin konsantrasyonunda bir yükselme olmaksızın glomerül filtrasyon hızında belirgin düşme olabileceği aklıda tutulmalıdır(20). Yaş gözönüne alınarak serum kreatinin değerinden glomerül filtrasyon hızının hesaplanması için sıklıkla kullanılan formüller Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasında kullanılan formüller

Kreatinin klirensi (ml/dk/1.73 m ²)=	133- (0,64 x yaş)
	140-yaş x Vucut ağırlığı (kg)
Kreatinin klirensi (ml/dk) =	72 X Serum kreatinine(mg/l)

Azalmış glomerül filtrasyon ve kan akımı yaşlılarda gençlere göre prerenal akut böbrek yetmezliği tablosunun daha sık görülmesine neden olur (21). Konjestif kalp yetmezliği, kusma, ishal, gastrointestinal sistem kanamaları, majör cerrahiler, bilinçsizce diüretik kullanımı yaşlı bireylerde prerenal akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenleridir. Bu tabloya erken müdahale edilmezse akut tübüler nekroz sıklıkla gelişebilir. İskemik akut tübüler nekrozun yanı sıra yaşlılarda aminoglikozit ve radiokontrast maddeye bağlı akut böbrek yetmezliği riskinin arttığı da bildirilmiştir. Yaşlılarda efektif plazma volümünün azaldığı koşullarda veya ateromatöz iskemik böbrek hastalığının varlığında bu yaş grubunda sık kullanılan non steroid antiinflamatuar ilaç ve anjiyotensin converting enzim inhibitörleri böbrek fonksiyon bozukluğuna ve akut böbrek yetmezliğine neden olurlar.

SIVI ELEKTROLİT DENGESİ

Yaşlanma ile beraber böbreklerin önemli rol oynadığı sıvı ve elektrolit dengelerinde bazı değişiklikler ortaya çıkar. Yetmiş yaşında vücuttaki su miktarı vücut ağırlığının %53'üne kadar düşer (22), Serum elektrolit konsantrasyonlarında yaşlanma ile herhangi bir değişiklik olmamakla beraber sıvı veya diyet değişikliklerine organizmanın adaptasyonu yaşlanma ile bozulmaktadır. Tübül fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Yaşlanma ile tübül fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklikler

Sodyum emiliminde ve atılımında bozukluk
Konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesinde azalma
İdrarın asidifikasyonunda bozukluk
Potasyum atılımında bozukluk
Fosfat geri emiliminde azalma

Sağlıklı bireylerde diyetle sodyum kısıtlanması yapıldığında buna cevaben ortaya çıkan idrardaki sodyum atılımındaki azalmanın yaşlılarda daha yavaş olduğu saptanmıştır (23). Klirens çalışmalarında yaşlanma ile distal tübül sodyum emiliminin azaldığı gösterilmiştir (24). Bu bulgunun yaşlanma ile ortaya çıkan interstisiyel fibrozis, artmış modüller kan akımı ile ilintili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca yaşlı bireylerde %10 ila %30 oranında azalan bazal renin aktivitesinin ve aldosteron düzeylerinin azalmış distal tübül sodyum reabsorpsiyonunda rol oynayabileceği de düşünülmektedir (25). Benzer şekilde sağlıklı bireylerde parenteral yolla tuz yüklenmesini takiben ilk 24 saat içinde böbreklerden atılan sodyum miktarının 40 yaşın üstündeki bireylerde gençlere göre azaldığı gösterilmiştir (26). Yaşlanma ile azalan GFH, sodyum yüklenmesine böbreklerin cevabının körelmesinde en önemli faktördür. Bunun yanı sıra sodyum atılımında önemli rolü olduğu bilinen atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyleri hayvan ve insan çalışmalarında yaşlanma ile yüksek saptanmıştır (27). Ancak insanlarda ANP infüzyonuna natriüretik cevabın muhtemelen end organ cevabının körelmesine ikincil yaşlılarda genç bireylere göre azaldığı saptanmıştır (28).

Benzer şekilde böbreğin konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği yaşlanma ile azalmaktadır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda 12 ila 24 saat su kısıtlaması sonrası ölçülen idrar osmolalitesi ile bireyin yaşı arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (29). Maksimum idrar osmolalitesi 40 yaşın altındaki bireylerde ortalama 1109 mOsm/kg H₂O iken 60 yaşın üzerinde ortalama 882 mOsm/kg H₂O'ya kadar düşmektedir. Su yüklemesini takiben yapılan dilüsyon çalışmalarında ise minimum idrar osmolalitesinin 40 yaşın altında 52 mOsm/kg H₂O iken 70 yaş üstünde bu değer ancak 92 mOsm/kg H₂O'ya kadar indiği görülmüştür (30). Yaşlanma ile azalan distal tübül sodyum emilimi, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve artmış medüller kan akımı böbreğin azalmış konsantrasyon ve dilüsyon yeteneğinden sorumlu tutulmaktadır. Antiüretik hormon düzeylerinin ise yaşlanma ile yükseldiği ancak ANP'e benzer şekilde bu hormona da end organ cevabının yaşlanma ile azaldığı hayvan çalışmalarında saptanmıştır (31,32).

Su ve tuz alımındaki değişikliklere karşın böbreğin adaptasyon mekanizmalarında yaşlanma ile ortaya çıkan bozulmalar, yaşlı bireylerde hipernatremi riskini artırmaktadır (33). Yapılan çalışmalarda 24 saat sıvı kısıtlamasından sonra vücudun sıvı kaybına karşı en önemli koruyucu mekanizması olan susama hissinin ve ağız kuruluğunun gençlere göre 65 yaş üstündeki bireylerde körelendiği saptanmıştır (34). Bunun yanı sıra susama ile alınan sıvı miktarının yaşlı bireylerde daha az olduğu gösterilmiştir. Hipernatremi akut olarak geliştiğinde ve plazma sodyum değeri 160 mEq/l üstüne çıktığında yaşlılarda mortalitenin %75'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (33). Öte yandan özellikle tiazid grubu diüretik ve non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı da yaşlı bireylerde hiponatremi riskini artırmaktadır (35).

Yaşlı kişilerde kan pH'sı ve HCO₃ konsantrasyonu normal sınırlarda olmasına karşın akut asid yüklenmelerinde gençlere göre böbreğin cevabının bozulduğu gösterilmiştir. Amonyum klorid verilmesi sonrası yaşlılarda ulaşılan mini-

mal idrar pH'sının daha yüksek ve ilk 8 saatte idrarla atılan asid yükün ise daha düşük olduğu saptanmıştır (36). Bu bozukluk muhtemelen yaşlanma ile tübüllerde ortaya çıkan anatomik veya fonksiyonel değişikliklerin sonucu olarak NH₄⁺ atılımındaki azalmadan kaynaklanmaktadır.

Yaşlanma ile kas kitlesinin azalması sonucunda total vücut ve değişebilen potasyum miktarı azalmaktadır (37). Hayvan çalışmalarında uzun süreli potasyumdan zengin diyet sonrası parenteral potasyum infüzyonuna kaliüretik cevabın yaşlanma ile azaldığı ve plazma potasyum değerlerinin daha fazla yükseldiği gösterilmiştir (38). Bu bulguların azalmış Na-K ATPaz aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda potasyum tutucu diüretik, beta bloker, ACE inhibitörü, ketokanazol ve siklosporin kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek hiperkalemi riskinin yaşlı bireylerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (39). Bunun yanı sıra yaşlılarda diüretiklerle hipokalemi daha sık gözlenmektedir.

Yaşlanma ile böbrekteki 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin azaldığı bilinen bir gerçektir (40). Kalsiyum ve fosforun diyetle kısıtlanması sonrasında yaşlanma ile böbreklerden kalsiyum geri emiliminde herhangi bir değişiklik olmadığı, ancak fosfor geri emiliminin azaldığı saptanmıştır (41). Başlangıçta fosfor geri emilimindeki bozukluğun artmış paratiroid hormon düzeylerinin bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Ancak paratiroidektomi yapılan ratlarda da fosfor geri emiliminin düzelmemesi bu bulgunun yaşlanma ile tübül fonksiyonlarında ortaya çıkan bir değişiklik olduğunu göstermiştir (42).

Sonuç olarak yaşlanma, değişen koşullara böbreğin adaptasyonunun etkinliğini ve hızını azaltmaktadır. Yaşlılarda ortaya çıkan bu fonksiyonel değişiklikler gözüne alınmadan yapılacak tıbbi yaklaşımlar istenmeyen ve kişinin yaşamını tehlikeye sokabilecek derecede ciddi klinik sonuçlar doğurabilir.

KAYNAKLAR

1. Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J: Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 1971; 17:87-97.
2. McLachlan M, Guthrie J, Anderson C, Fulker M: Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol* 1977; 121: 65-78.
3. Moore RA: The total number of glomeruli in the normal human kidney. *Anat Rec* 1958; 48:153-168.
4. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G: Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80:227-234.
5. Kappel B, Olsen S: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch A* 1980; 387:271-277.
6. Brenner B, Meyer T, Hostetter T: Dietary protein intake and the progressive nature of renal disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
7. Lindeman RD: Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:275-282.

8. Maeda H, Gleiser CA, Masoro EU: Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats; II. Pathology. *J Gerontol* 1985; 40:671-688.
9. Bloom PM, Hartmann JF, Vernier RL; An electron microscope evaluation of the width of normal glomerular basement membrane at various age. *Anat Rec* 1959; 133:251-252.
10. Mc Lachlan MSF, Guthrie JC, Anderson CK, Fulker MJ: Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol* 1977; 121:65-72,
11. Dermady EM, Offer J, Woodhouse MA: The parameters of the aging kidney. *J Pathol* 1977; 109:193-207.
12. Takazakura E, Sawabu N, Handa A: Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972; 2:224-230.
13. Davies D, Shock N: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29:496-507.
14. Hollenberg N, Adams D, Solomon H; Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974; 34:309-316.
15. McDonald R, Solomon D, Shock N: Aging as a factor in the renal hemodynamic changes induced by a standardized pyrogen. *J Clin Invest* 1951; 30:457-462,
16. Rowe J, Andres R, Tobin J: The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31:155-163.
17. Luft F, Fineberg N, Miller J; The effects of age, race, and heredity on glomerular filtration rate following volume expansion and contraction in normal man. *Am J Med Sci* 1980; 279:15-24.
18. Corman B, Roinel N: Single nephron function rate and proximal tubular reabsorption in aging rats. *Am J Physiol* 1991; 260:F75-F80.
19. Rowe J, Andres R, Tobin J: Age adjusted standards for creatinine clearance. *Ann Intern Med* 1976; 31:155-163.
20. Gral T, Young M: Measured versus estimated creatinine clearance in the elderly as an index of renal function. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28:492-496,
21. Rodgers H, Staniland JR, Lipkin GW, Turney JH: Acute renal failure; A study of elderly patients. *Age Ageing* 1990; 19:36-42.
22. Edelman IS, Leibman J: Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 1959; 27:256-260.
23. Epstein M, Hollenberg N: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 1976; 411-417.
24. Macias Nunez J, Garcia Islesias C, Bonda Roman A: Renal handling of sodium in old people: A functional study. *Age Ageing* 1978; 7:178-181.
25. Crane MG, Harris JJ: Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 1976; 87:947-959.
26. Luft F, Weinberger M, Fineberg M: Effects of age on renal sodium homeostasis and its relevance to sodium sensitivity. *Am J Med* 1987; 82(suppl 1B):9-15.
27. Haller B, Züst H, Shaw S: Effects of posture and aging on circulating atrial natriuretic peptide levels in man, *J Hypertens* 1987; 5:551-556,
28. Or K, Richards A, Espiner EA: Effect of low dose infusions of atrial natriuretic peptide in healthy elderly males: Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1271-1274.
29. Rowe I, Shock N, DeFronzo R: The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976; 17:270-278,
30. Crowe M, Forsling M, Rolls B: Altered water excretion in healthy elderly man. *Age Ageing* 1987; 16:285-293.
31. Helderman J, Vestal R, Rowe J: The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: The impact of aging. *J Gerontol* 1978; 33:39-47.
32. Bengel H, Mathias S, Perkins J, Alexander E; Urinary concentrating defect in the aged rat. *Am J Physiol* 1981; 240: F147-F150.
33. Sonnenblick M, Algur N: Hyponatremia in acutely ill elderly patients: Role of impaired arginine-vasopressin secretion. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19:32-35.
34. Phillips P, Phil D, Rolls B: Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 311:753-759.
35. Booker JA: Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: The role of thiazide therapy and stress. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32:108-113.
36. Adler S, Lindeman RD, Yiengst MJ: Effect of acute acid loading on urinary acid excretion by the aging human kidney. *J Lab Clin Med* 1968; 72:278-289.
37. Allen TH, Anderson EC, Langham WH: Total body potassium and gross body composition in relation to age. *J Gerontol* 1960; 15:348-357.
38. Bengel HH, Mathias R, Perkins JH: impaired renal and extra-renal potassium adaptation in old rats. *Kidney Int* 1983; 23:684-690.
39. Walmsley RN, White GH, Cain M: Hyperkalemia in the elderly. *Clin Chem* 1984; 30:1409-1412.
40. Ambrecht HJ, Forte LR, Halloran BP: Effect of age and dietary calcium on renal 25(OH)D metabolism, serum 1,25(OH)D, and PTH. *Am J Physiol* 1984; 246:E266-E270.
41. Ambrecht HJ, Gross CJ, Zenser TV: Effect of dietary calcium and phosphorus restriction on calcium and phosphorus balance in young and old rats. *Arch Biochem Biophys* 1981; 210: 179-185.
42. Kiebzak GM, Sacktor B: Effect of age on renal conservation of phosphate in the rat. *Am J Physiol* 1986; 251 :F399-F407.