

Böbrek ve Üriner Sistem

Munise YILDIZ

Giriş

Yaşlanan böbrek, geriatrik tıp ve klinik nefrolojinin büyük ilgi alanıdır. Yaşlanma, hücresel fonksiyonun kademeli olarak azalması ve birçok organ sisteminde yapısal değişiklikler ile karakterize doğal, ilerleyici ve kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir. Diğer organ sistemleri gibi, böbrekler de hem anatomik hem de fizyolojik değişikliklerle yaşlanma sürecinden geçer. Yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler arteriollerde hiyalinoz ve arterlerde fibröz intimal kalınlaşma sonucu skleroz, nefron sayısında azalma, sklerotik glomerül sayısında artma, ilerleyici interstisyel fibroz, renal vasküler dirençte artma, glomerüler filtrasyon hızında azalma, filtrasyon basıncında artma, podosit hasarı, konsantrasyon yeteneği azalması ve hiporeninemik hipoaldosteronizmdir. Bu değişikliklerin başlıca klinik yansımaları ise; genel olarak azalmış böbrek fonksiyonları, hafif proteinüri ile hafif poliüri, hiponatremi ve hiperkalemi şeklindeki sıvı-elektrolit dengesi bozukluğudur. Yaşlı popülasyonda artmış kronik böbrek hastalığı tanısı oranının çoğu, yaşlanma ile böbreklerde meydana gelen normal yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin, böbreklerin kronik bir hastalığının etkisi olarak yorumlanmasından kaynaklanmaktadır. Bu bölümde normal yaşlanma ile böbrekteki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik önemi açıklanmaktadır.

I. Normal Yaşlanma

Yaşlanma, hücrelerden organlara kadar tüm yapılarda fonksiyonların giderek azaldığı oldukça karışık bir süreçtir. Bu süreç böbrekteki glomerüller, tübüller ve interstisyel ve vasküler yapılar da değişikliklerle ilişkilidir. Bu sürecin bir parçası olarak, zamanla ilerleyici skarlaşma ile böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşüş meydana gelir (1). Hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, anormal lipid düzeyleri ve D vitamini eksikliği gibi klinik faktörler de yaşla artan böbrek sklerozuna neden olur. Ek olarak anjiyotensin II, ileri glikasyon son ürünleri, oksidatif stres ve

Bazı çalışmalarda nabız basıncının, yaşlı bireylerdeki sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) veya ortalama basıncından daha güçlü bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (56).

Yaşlanma ile ilişkili böbrek ve damar değişiklikleri, bu bireylerdeki yüksek hipertansiyon sıklığından sorumludur. Yaşlı bireylerde yaşın ilerlemesiyle birlikte kalp debisi ve kalp atım hızında azalma olmakta ve sistemik vasküler direnç artış göstermektedir. Yaşlılarda ortaya çıkan hipertansiyonun altında farklı hemodinamik mekanizmalar bulunmaktadır. 50 yaşından önce hipertansiyon ortaya çıkan bireylerde kombine sistolik ve diastolik hipertansiyon görülmektedir. 50 yaşından sonra hipertansiyon gelişen bireylerin çoğunluğunda ise izole sistolik hipertansiyon tabloya hakimdir. Genç bireylerde temel hemodinamik mekanizma arteriyoller düzeyinde vazokonstriksiyon iken, yaşlılarda ise büyük arterlerin esneklik yeteneğinde azalma temel mekanizmadır (57).

Yaşla ilişkili hipertansiyona neden olabilen mekanizmalardan biri de, büyük arterlerdeki kollajen birikimine bağlı damar kompliyans kaybıdır. Endotelial disfonksiyonun (belki de oksidatif stresin neden olduğu) yaşlı bireylerde artmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum kan basıncı yükselmesine katkıda bulunabilir (58). Renal arter stenozu (RAS) bulunan hastaların demografik verileri, hastalığın daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaya başladığını ve ciddi bir komorbid bir hastalık olduğunu göstermektedir. RAS'nun insidensi yaşla birlikte artmakta ve böbrek fonksiyon bozukluğu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. RAS renal arter kan akımında anlamlı azalmaya (>%70), glomerül içi basıncın azalmasına, RAAS'nin uyarılmasına ve böbrek boyutunda küçülmeye neden olur. Plazma AII düzeylerindeki artış, vazokonstriksiyon ve kan basıncı artışı ile sonuçlanır (59).

Sonuçta; epidemiyolojik, biyokimyasal ve moleküler kanıtlar, böbreğin yaşlanmasının, basit bir "aşınma ve yıpranma" sürecinin çok ötesine geçen farklı moleküler mekanizmaların karmaşık bir etkileşimi olduğunu göstermektedir. Normal şartlar altında, bu değişikliklerin büyük klinik etkileri yoktur ve rezidüel böbrek fonksiyonu sıvı regülasyonunu uygun şekilde düzenlenmesini sağlar. Önemli olan, yaşlanan böbreğin çeşitli fizyolojik ve patolojik streslere cevap verme kapasitesini azaldığından, akut bir hastalığın daha belirgin klinik sonuçlara yol açabilmesidir.

Kaynaklar

1. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney international*. 2012;82(3):270-7.
2. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *The Journal of Pathology*. 2007;211(2):198-205.

3. Tan JC, Busque S, Workeneh B, Ho B, Derby G, Blouch KL, et al. Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney international*. 2010;78:686.
4. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Annals of internal medicine*. 2010;152:561.
5. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs. younger individuals: The HUNT II Study. *Archives of internal medicine*. 2007;167:2490-6.
6. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2004;286:F8-15.
7. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, Lerman LO, Lieske JC, Stegall MD, et al. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68:58.
8. Long, DA, Mu W, Price KL, Johnson RJ. Blood vessels and the aging kidney. *Nephron Experimental Nephrology*. 2005;101(3):95-9.
9. Bax L, Van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali for the Smart Study Group WTM. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *European journal of clinical investigation*. 2003;33:34.
10. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, et al. Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. *BMC urology*. 2009;9:19.
11. Newbold KM, Sandison A, Howie AJ. Comparison of size of juxtamedullary and outer cortical glomeruli in normal adult kidney. *Virchows Archiv A*. 1992;420:127-9.
12. Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28:313-20.
13. Rule AD, Semret MH, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Lieske JC, et al. Association of kidney function and metabolic risk factors with density of glomeruli on renal biopsy samples from living donors. In *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86:282-90.
14. Morley JE. The metabolic syndrome and aging. *Journal of Gerontology Medical Sciences*. 2004;59:139-42.
15. Rule AD, Sasiwimonphan K, Lieske JC, Keddis MT, Torres VE, Vrtiska TJ. Characteristics of renal cystic and solid lesions based on contrast-enhanced computed tomography of potential kidney donors. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59:611-18.
16. Baert L, Steg A. Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult?. *The Journal of urology*. 1977;118(5):707-10.
17. Ravine D, Sheffield LJ, Danks DM, Gibson RN, Walker RG, Kincaid-Smith P. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *The Lancet*. 1994;343:824-27.

18. Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clinical Radiology*. 1983;34:437-39.
19. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008;73:1406-12.
20. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39:SUPPL. 1.
21. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2013;3(1):5-14.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150:604-12.
23. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiology*. 2011;119 (Suppl.1):1-5.
24. Fliser D. Assessment of renal function in elderly patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008;17:604-8.
25. Kimmel PL, Lew SQ, Bosch JP. Nutrition, ageing and GFR: is age-associated decline inevitable? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(supp9):85-8.
26. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:20-9.
27. Villevalde SV, Gudgalis NI, Kobalava ZhD. Cystatin C as a novel marker of renal function impairment and cardiovascular risk. *Kardiologija*. 2010;50(6):78-82.
28. Froissart M, Rossert J, Jackuot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:763-73.
29. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney International*. 1997;51:1196-204.
30. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1976;87:411-7.
31. Altun B. Kidney and aging. *Turkish Journal of Geriatrics*. 1998;1:68-71.
32. Esposito C, Dal Canton A. Functional changes in the aging kidney. *Journal of Nephrology*. 2010;23(Suppl 15):S41-5.
33. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *Journal of General Internal Medicine*. 1997;12:646-56.
34. Baylis C. Renal responses to acute angiotensin II inhibition and administered angiotensin II in the aging, conscious, chronically catheterized rat. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 1993;22:842-50.

35. Ohashi M, Fujio N, Nawata H, Kato K, Ibayashi H, Kangawa K, et al. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987;64:81-5.
36. Reckelhoff JF, Kellum Jr JA, Racusen LC, Hildebrandt DA. Long-term dietary supplementation with L-arginine prevents age-related reduction in renal function. *American Journal of Physiology*. 1997;272:R1768-74.
37. Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, Shi JM, Wang JQ, Kalantar-Zadeh K, et al. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(2):236-44.
38. Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nature Reviews Genetics*. 2006;7:436-48.
39. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45-51.
40. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science*. 2005;309:1829-33.
41. Kuro-o, M. *Klotho* as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biological chemistry*. 2008;389:233-41.
42. Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1119(1),97-111.
43. Brendt DS, Synder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron*. 1992;8:3-11.
44. Ito S. Nitric oxide in the kidney. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1995;4:23-30.
45. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;91:1981-87.
46. Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, Oyama TT, Shankland SJ, Johnson RJ. Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9:231-42.
47. Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;35:365-80.
48. Goodfriend TL. Angiotensin Receptors: History and Mysteries. *American journal of hypertension*. 2000;13:442-9.
49. Kim JM, Uehara Y, Choi YJ, Ha YM, Ye BH, Yu BP, et al. Mechanism of attenuation of pro-inflammatory Ang II-induced NF- κ B activation by genistein in the kidneys of male rats during aging. *Biogerontology*. 2011;12:537-50.
50. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116:288-96.
51. Kang DH, Anderson S, Kim YG, Mazzalli M, Suga S, Jefferson JA, et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37:601-11.

52. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*.2010;298:F1078-94.
53. Mei C, Zheng F. Chronic inflammation potentiates kidney aging. *Seminars in nephrology*. 2009;29:555-68.
54. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, Yen CJ, Hung KY, Wu KD. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97:1268-76.
55. Perez Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas*. 2007;58:117-37.
56. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*.2001;103:1245-49.
57. Kırkpantur A, Turgan Ç: Geriatrik yaş grubunda hipertansiyon. In: Arıoğul S, ed. *Geriatri ve Gerontoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel;2006:805-18.
58. Pichler R, Hugo C, Johnson RJ: Geriatric Nephrology. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders;2010:785-94.
59. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;123(21):2434-506.