

# Yaşlılık Döneminde Nefrolojik Sorunlar

## *Nephrologic Problems in Old Age Period*

### ÖZ

Yaşlılık dünyada hızla büyüyen bir popülasyondur ve bu grupta kronik böbrek hastalığı prevalansları yüksektir. Böbreğin fonksiyonu da yaşla birlikte belirgin biçimde değişir. Belirgin patolojilerden bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızı progresif olarak düşer. Yaşla birlikte böbrek işlevinin azalmasının sadece bireyin homeostazı için değil, ilaç tedavisi kullanımının veya transplantasyon için organ alınması ve bağışı için de önemli anlamları vardır. Yaşlanma böbreklerde hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur. Hastalık ya da stres anında, yaşlılarda değişen koşullara böbreğin adaptasyonu azalmaktadır. Klinisyenin yaşlanma ile ortaya çıkan bu değişikliklerden haberdar olması yaşlılarda daha sık rastlanan klinik sorunların engellenmesini ve daha iyi tedavi edilmesini sağlayacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Yaşlanma, Böbrek, Nefrolojik problemler

### ABSTRACT

The elderly are a fast growing population in the world, and they have a high prevalence of chronic kidney disease. The function of the kidney changes markedly with age. The glomerular filtration rate falls progressively, independent of overt pathology. Declining renal function with age has important implications, not only for individual homeostasis but also for the use of drug therapy and for the receipt and donation of organs for transplantation. 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. 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. Age-related changes has been reviewed in this manuscript.

**KEY WORDS:** Aging, Kidney, Nephrologic problems

### GİRİŞ

Yaşlanma bütün organları tutan kaçınılmaz biyolojik bir süreçtir, böbrekler de bu durumdan göze çaracak şekilde etkilenmektedir. Yaşlanmayla böbreklerde ilerleyici nefron kaybı, glomerüler ve tübülointerstisyel zedelenme ve böbrek işlevlerinde azalma oluşmaktadır. Bu değişiklikler yaşamın dördüncü on yılında başlamakta ve beşinci- altıncı on yılında artmakta olup; glomerüle- tübüler işlevleri, sistemik hemodinamiği ve vücudun homeostazını etkilemektedir. Yaşlanmayla böbreklerde gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler; hastalık veya stres anında, değişen koşullara böbreğin uyumunu azaltmaktadır. Bu nedenle genç bireyler tarafından kolaylıkla tolere

edilebilen koşullar yaşlılarda sıvı-elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir.

Yaşlılık hızla büyüyen bir popülasyondur ve bu grupta kronik böbrek hastalığı prevalansları yüksektir. Yaşlılar özellikle glomerüler filtrasyonda yaşla ilgili olarak gelişen azalmaların yanı sıra; diyabetes mellitus, hipertansiyon, glomerüler ve tübülointerstisyel hastalıklar nedeniyle böbrek hasarına yatkındırlar. Anlamlı sayıdaki yaşlı hasta renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmaktadır. Yaşlılar sıklıkla bir nefrologa geç sevk edilmektedir ve daha genç bireylere göre renal replasman tedavisinde hayatta kalımları da daha kısa olmaktadır. Bu grup hastalar kar-

**Demet YAVUZ<sup>1</sup>**  
**Rahman YAVUZ<sup>1</sup>**  
**Siren SEZER<sup>2</sup>**

- 1 Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Adapazarı, Türkiye
- 2 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 27.01.2012

Kabul Tarihi : 14.05.2012

Yazışma Adresi:

**Demet YAVUZ**

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Nefroloji Kliniği, Adapazarı, Türkiye

Gsm : 0 505 369 16 91

E-posta : demetdolu@hotmail.com

diyovasküler hastalık, malnütrisyon, görme-duyma problemleri, depresyon ve mental yetersizlikleri vb. gibi daha fazla komorbid durum sergilediklerinden ötürü ek zorluklarla da karşı karşıyadırlar. Yaşlıların diyaliz vasküler erişimi de zordur ve sıklıkla renal transplantasyon adaydırlar. Bu engellere rağmen, sadece yaş faktörü dikkate alınarak tanı ve tedavi müdahaleleri genç popülasyondan ayrı düşünülmemelidir. Çünkü böbrek hastalıkları teşhis edilip tedavi edildikten sonra bir çok yaşlı bireyin yaşam kalitesinde ve sosyal desteğinde belirgin düzelmeler olmaktadır (1). Yaşlanma ile ortaya çıkan değişikliklerden haberdar olunması yaşlılarda daha sık rastlanan klinik sorunların engellenmesini ve daha iyi tedavi edilmesini sağlayabilecektir.

### **1. Yaşlılıkta İlerleyici Böbrek Hastalıklarının Patogenezi**

Sekizinci onyıla kadar glomerül sayılarının her böbrekte yaklaşık bir milyondan 600 000 veya daha az sayılara kadar azaldığı gösterilmiştir. Nefronların kaybı hiperfiltrasyonla sonuçlanır ve bunun da sonucu artan glomerüler hidrostatik basınç ve glomerüler skarlanma gelişmesi için bilinen risk faktörleri olan glomerüler hipertrofidir (2). Bununla beraber sıçanlardaki yaşlanma çalışmaları yaşlanmayla böbrek hasarının başlamasının glomerüler hipertansiyondan bağımsız olduğunu göstermiştir. Gerçekten türe bağlı olarak glomerüler hidrostatik basınçlar yaşlanmayla normal veya yükselmiştir (3). Böylece nefron kitlesinde azalma olduğu zaman gelişen glomerüler hipertansiyonun, yaşlanmadaki yapısal böbrek değişikliklerinin başlatıcısı olmaktan çok bir yardımcı olması olasıdır.

#### **a) Böbrek Yaşlanmasında Genetik Etkiler**

Deneysel modellerde yaşla ilgili renal bozuklukların ilerlemesi kapsamında hem cinsiyet, hem de daha genel genetik altyapının önemli rol oynadığı artan oranda kabul görmektedir (4). Cinsiyet, böbrek fonksiyonundaki yaşla ilişkili azalmanın ilerleme oranı belirleyicilerinden biridir (5). Erkek hayvanlarda vasküler değişimler dahil yaşla birlikte böbreğe olan zararın çoğunun androjen üretimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve tıbbi kastrasyon bu değişimlerin ilerlemesini yavaşlatabilir (6). Aynı zamanda östrojen içeren bileşiklerle tedavi, yaşla ilişkili böbrek hastalığının ilerlemesini önleyebilir (7).

Yaşlanma oranında önemli rolü olan genler tanımlanmıştır ve hızlandırılmış yaşlanmaya dair deneysel modeller mevcuttur (8). Yaşlılık markır proteini 30'u kodlayan SMP 30 geni de bu deneysel modellere dahildir, yaşlanmayla birlikte bu proteinin hepatositlerde ve proksimal tübül hücrelerde ekspresyonu azalır. SMP 30 yaşlanmanın bazı özelliklerini üretir, bunlar proksimal tübülde lipofuksin birikimi, lizozomların büyümesi ve elektron yoğun materyalin birikimidir (9).

Spesifik yaşla ilişkili genlerde en ilgi çekici gelişmelerden biri kronik böbrek yetmezliğinin anlamlı down regülasyonu gelişen klotho genidir. Bu gen böbreklerde yüksek oranda eksprese edilen hızlanmış yaşlanma fenotipinden sorumlu bir genidir. Klotho ekspresyonu kalsiyum ve fosfor homeostazında

merkezi bir rol oynar, aktif vitamin D sentezini olumsuz yönde düzenler. Anjiyotensin II'nin klotho ekspresyonunu downregüle ettiği gösterilmiştir ve bunun hızlanmış anjiyotensin II ilişkili böbrek hasarına neden olabileceği savunulmuştur (10). Birçok farklı insan hastalığında sadece cinsiyet değil genetik altyapının progresyon şiddeti ve oranı kadar, hastalığın başladığı yaşın da anahtar bir etkiye sahip olduğu savunulmaktadır. Postmenapozal bayanlarda klotho polimorfizmlerinin osteopeniyle ilişkili olduğu saptanmıştır (10). İnsanlardaki böbrek hastalığına benzer bir şekilde, irksal altyapı spesifik hastalıklardan koruma ve yatkınlık oluşturmaları açısından etkilidir. Örnek olarak: Afrikalı Amerikalılarda hipertansif nefroskleroza yatkınlığın artması gösterilebilir (11).

#### **b) Yaşlanmayla Birlikte Böbrekte Gelişen Hücresel Hasar**

Temel konular şu ana başlıklar altında toplanabilir:

- Fırçamsı kenar anormallikleri, mitokondrial değişimler ve lipofuksin birikimi
- Hem somatik hem de mitokondrial DNA mutasyon birikimleri vardır.
- Yaşlanma ile telomer kısalması gözlemlenir.
- Oksidatif stres gençlere göre daha artmıştır.
- Yaşlanma ile AGE'lerin birikiminde artış söz konusudur.
- Apoptotik hücre ölümü artmıştır.
- Gen ekspresyonu değişmiştir (12).

Yaşla ilgili böbrek değişiklikleri için değişik mekanizmalar öne sürülmüştür. Yaşlanma kromozomal DNA'nın çoğalma kapasitesini kısıtlayan telomer kısalığıyla birlikte. Özellikle yaşlanmayla mitokondrial DNA'nın ve toplam mitokondriaların kaybı olur. Zamanla oksijen türevi serbest radikallerin dokularda birikimi ile oksidatif zedelemeye neden olur. Mitokondrial kayıp, mitokondrial solunumu, hücresel enerji dağılımını etkiler ve hücre zedelenmesine veya hücre ölümüne ortam hazırlar. Yaşlanma hızlanmış apoptozisle beraberdir ve yaşlanan sıçanlarda artan sayıda apoptotik tübül ve interstisyel hücreler gösterilmiştir. Yaşlanan sıçanlarda önemli bir profibrotik büyüme faktörü olan TGF- $\beta$  birikimi gösterilmiştir. Diyabette gözlenen ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) yaşlılıkta da birikir ve yaşlanan sıçanlarda kronik aminoguanidin (AGE sentez inhibitörü) verilmesi glomerüloskleroz insidansını azaltır (13).

Elde edilen kanıtlar ışığında; yaşlanmada böbreklerde görülen değişikliklerde anjiyotensin II nin anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yaşlanma genellikle ekstraselüler hacim genişlemesi ve plazma renin aktivitesinde azalmayla birlikte, yaşlanan sıçanlarda renal anjiyotensin II düzeyleri yüksektir. Bundan başka doğumdan kısa süre sonra Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleri ve Anjiyotensin reseptör blokerleriyle (ARB) tedavi edilen sıçan ve farelerin yaşlanmayla daha az glomerüloskleroz, daha az glomerüler hipertrofi ve tübülointerstisyel fibrozisleri vardır. Renin-anjiyotensin

sistemini bloke eden majör mekanizmalardan birinin oksidatif hasarı önlemekte faydalı gibi görülmektedir. ACE inhibitörleri ve ARB'lerinin verilmesi, sıçanlar yaşlandıkça proksimal tübüllerdeki mitokondrileri, hücresele antioksidan enzimlerin artışı sonucu koruduğu düşünülmektedir (13).

#### **c) Yaşlanan Böbrekte Vasküler Değişimler**

Aort ve renal arterlerin aterosklerotik hastalığı gibi makrovasküler hastalıklar; kolesterol embolisi, mikroenfarktlar ve parankim yaralanması ile ilişkilidir. Bu mekanizmadan kaynaklanan skar dokusunun tanımlanması güç olabilir, çünkü sık kullanılan solventlerde kolesterol çözünür veya lezyonlar küçük olabilir.

Yaşlanan böbrekte intrarenal arteryel değişimler, sistemik hastalıklarda gelişen damar hastalıklarına benzemekle beraber; arterioskleroz, intima ve media tabakasında hipertrofi mevcuttur. Renal biyopsilerde fibrointimal hiperplazi sık görülür, hatta kardiyovasküler hastalık olmayan normal bireylerde de görülebilir ve fibrointimal hiperplazi interlobüler arterlerde daha belirgindir. Hipertansiyon süreci hızlandırır ancak hipertansiyon ile ilişkili olan ve olmayan intimal hiperplazileri morfolojik olarak ayırmak imkansızdır. Bu durum neredeyse tüm ileri yaş hastalarda yaygın olarak var olduğundan dolayı, görülen böbrek disfonksiyonunun klinik olarak "hipertansif nefropati" olarak yorumlanması oldukça zordur. Bu vasküler değişimler, lokal tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisle birlikte dış kortikal glomerüloskleroza götürür. Gelişen vasküler, tübüler, interstisyel ve glomerüler değişikliklerin hepsi birden; hiperfiltrasyon hasarı ve onu takiben gelişen segmental ve global glomerüloskleroza sonuçlanır bunun sonucu olarak medüller glomerüllerde kompensatuar hipertrofi gelişir. Arteryel kalınlıktaki 1 pikometrelik artışın 1,6 mm/Hg'lik ortalama kan basıncı artışına neden olduğu tahmin edilmektedir. Bununla beraber, bu vasküler değişimlerin hipertansiyondan önce mi olduğu yoksa daha sonra mı geliştiği konusu halen tartışmalıdır (12).

#### **d) İnterstisyel Değişiklikler**

İnterstisyel fibrozisle ilişkili interstisyel hacimde de bir artış vardır. Yaşlanan böbreğe dair deneysel modellerde; fibronektinin de dahil olduğu fibrozisle ilişkili gen ekspresyonundaki artışa sekonder olarak kollajen depolanması da artmaktadır. Kollajen değişiklikleri ve tübüler metaloproteinazlardaki azalmanın da dahil olduğu ekstraselüler matriksteki yaşla ilişkili değişiklikler olmaktadır. Hipoksiye sekonder oluşan interstisyel fibrozis de gelişmektedir; hipoksiye indüklenebilen faktör (HIF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve glukoz taşıyıcı 1 (GLUT 1) i; yaşlanan böbrekte hipoksinin harekete geçirdiği genlerin artırdığı öne sürülmektedir (12).

#### **e) Yaşla Birlikte Glomerüler Yapısal Değişimler**

Glomerül sayısındaki azalmayla birlikte yaşla skleroze olan glomerül sayısı ve yüzdesinde bir artış söz konusudur, 40

yaşına kadar glomerüllerin yaklaşık %10'unun kaybedildiği hesaplanmaktadır. Jukstamedüller glomerüllerden ziyade özellikle subkapsüler kortikal glomerüller skleroza yatkındır. Genel olarak glomerüler sklerozun; iskemi gibi hasarlardan ve geniş bir immünolojik bozukluk yelpazesinden kaynaklanan nonspesifik bir son dönem morfolojik değişim olduğu düşünülmektedir. Fakat, segmental skleroze lezyonların farklı tiplerinin farklı uyarılarla oluştuğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Genel glomerül sayısındaki değişimlere ek olarak, glomerüler bazal membranda ve mezengiyal matriks hacim/içeriğinde de bir artış söz konusudur. Bunlara glomerüldeki ekstraselüler matriks yapım ve yıkımı arasındaki denge değişimlerinin neden olması muhtemeldir (12).

Yaşlanmayla endotelial değişiklikler olur ve iskemiye zemin hazırlayan olası vazokonstriksiyona yol açar. Yaşlanmayla vasküler endotel daha az prostasiklin ve nitrik oksit üretilir ve peritübüler kılcal endotelinde endotelial nitrik oksit sentaz üretimindeki azalma ile birlikte. Normal endotelial vazodilatör maddelerin kaybı yanı sıra; anjiyotensin II, endotelin-1 ve nitro-L-arginin metil ester (bir nitrik oksit sentaz inhibitörü) gibi renal vazokonstriktör maddelerin artışı söz konusudur (14).

Uzamış hiperürisemi, yaşlanmada gözlenen renal işlevsel ve histolojik değişikliklere benzeyen değişikliklerle birlikte. Böylece deneysel hiperüriseminin glomerüler hipertrofi, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozise neden olduğu ilgi konusudur (13).

### **2. Anatomik Değişiklikler**

İnsan böbreği yaşamın dördüncü on yılında yaklaşık olarak 12 cm uzunluğa karşılık gelen 400 gr ağırlığa ulaşır. Bunu takiben böbrek boyutlarında her on yılda bir erkeklerde kadınlardan daha fazla olmak üzere yaklaşık %10 doğal bir azalma vardır. Bu azalma ilerleyici kortikal incelmeye beraberdir. Böbrek biyopsileri ilerleyici fokal ve segmental glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve arteriolar hiyalinozis gösterir (13).

### **3. Fonksiyonel Değişiklikler**

#### **a) Glomerüler Filtrasyon Hızı**

Yaşlanan nüfusta serum kreatinini böbrek işlevlerinin görece güvenilir bir göstergesidir. Bunun nedeni serum kreatininin kas kitlesini yansıması ve yaşlanan nüfusta kas kitlesinin azalmasıdır. Normal erkekler bir günde idrarlarıyla kg vücut ağırlığı başına 20-25 mg, kadınlar ise 15-20 mg aralığında kreatinin boşaltırlar. Bununla beraber yaşlanmakla, 60 yaşından sonra idrarla kreatinin boşaltımında bu aralıktan daha düşük kreatinin boşaltımına sonuçlanan bir azalma vardır (15).

Doğru yöntemlerle kreatinin klirensleri hesaplandığında yaşlanmayla böbrek işlevlerinde bir azalma Tablo 1'de açıkça görülmektedir. Bir çalışmada, ortalama kreatinin klirensinin 25 yaşında 140 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> den 75-84 yaşlarında 34-97 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'ye düşmüştür (16). Bununla beraber serum kreatinini

**Tablo I:** Sağlıklı bireylerde kreatinin klirensinin yaşam on yılında değişimi.

Yaş grubu (yıl)	Kreatinin klirensi (mL/dk)	Kreatinin klirensinde değişim(mL/dk/yıl)
30–39,9	156 ± 5	+0,67 ± 0,4
40–49,9	145 ± 3	-0,32 ± 0,2
50–59,9	136 ± 2	-0,57 ± 0,2
60–69,9	119 ± 3	-1,24 ± 0,3
70–79,9	107 ± 3	-1,49 ± 0,3
80–89,9	94 ± 6	-3,25 ± 0,7
Tüm yaş grubu	130 ± 2	-0,75 ± 0,1

(Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33: 278–85).

bu gruplar arasında yaşlanmaya bağlı kas kitlesi kaybına bağlı olarak farklı değildi.

Klinik pratikte kreatinin klirensleri birçok nefrolog tarafından yaşı hesaba katan Cockcroft Gault formülüyle hesaplanır. Kadınlarda bulunan bu değer 0,85 ile çarpılarak bulunur.

Kreatinin klirensi= (140-yaş[yıl]) x (vücut ağırlığı [kg]) / (72 x serum kreatinin [mg/dl])

Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) genel azalmandan başka yaşlanmayla 'böbrek rezervi'nde azalma vardır. Başka ilginç bulgu bütün bireylerin yaşlanmayla GFR'lerinin azalmadığıdır. Özellikle normotensif kalan kimselerin üçte birinde yaşlanmayla kreatinin klirenslerinde azalma yoktur (17).

#### b) Renal Plazma Akımı

Yaşlanmayla renal plazma akımında da (RPA) normal bir azalma vardır. Para amino hippurat (PAH) klirensiyle 25 yaşında ortalama 650 ml/dk olan RPA, dokuzuncu onyılda 290 ml/dk ya kadar azalır ve bu renal vasküler direnç artışıyla birliktedir. Hipertansif yaşlılarda RPA'ndaki düşme daha fazladır. RPA'nın GFR'ından daha çok azalması gerçeği GFR/RPA olarak tanımlanan filtrasyon fraksiyonunun (FF) yaşla artma nedenini açıklar. Böbrek kan akımındaki azalma özellikle korteksdedir ve medulla kan akımı görece olarak korunur (13).

#### c) Mikroalbuminüri ve Proteinüri

Kırk yaşından sonra hem albuminüri ve hem mikroalbuminürinin ilerleyici bir şekilde arttığını göstermiştir (18). Artan mikroalbuminüri prevalansı diyabetik ve hipertansif kimselerde göze çarpmaktadır fakat bu risk faktörleri olamayanlarda da gözlemlenmiştir. Mikroalbuminürinin birçok çalışmada kardiyovasküler olaylarda ve kardiyovasküler mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir (13).

#### d) Sodyum Dengesi ve Hipertansiyon

Yaşlanmayla sodyum dengesi de değişir. Bir tuz yükünün boşaltımında (19) ve tuz kısıtlanması durumunda sodyumun korunmasında eksiklikler bulunduğu ilişkin kanıtlar vardır (20). Gelişmiş ülkelerde bireylerin çoğunun diyeti fazla sodyum (günde 8-10 gr tuz) içerdiği için yaşlı nüfusta toplam vücut sodyumunda artış eğilimi vardır.

Sodyum boşaltımında görece eksiklik ve artan toplam vücut sodyumu hipertansiyon gelişmesini kolaylaştıran bir faktör olabilir. Kan basıncı yaşla artar. 60 yaşından sonra nüfusun çoğunluğu hipertansiftir. Yaşlılıktaki hipertansiyonun çoğunluğu (%85) tuza duyarlıdır, sodyum kısıtlanması ortalama arter basıncında önemli (>10 mm Hg) düşmeyle sonuçlanır (21). Yaşlılık beraberindeki hipertansiyonda daha büyük arterlerde kollajen çökmesine bağlı olarak esnekliğin kaybını da içeren diğer mekanizmalar da ima edilebilir. Yaşlı nüfusta yerel oksidanlar aracılı endotelial işlev bozukluğunun arttığı gösterilmiştir ve bu durum kan basıncında artışa neden olabilir.

Yaşlanmayla birlikte renal vasküler değişikliklerin gözlenmesi bu nüfustaki hipertansiyon sıklığının daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Muhtemelen daha genç hastalarda hipertansiyon tedavisinin daha başarılı olması (örneğin primer aldosteronizm, Cushing sendromu, renovasküler hipertansiyon ve hipotiroidizm gibi) sekonder hipertansiyonun tedavi edilebilir olmasına bağlı olabilir. Bir çalışmada, ikincil hipertansiyondan sorumlu mekanizmanın tedavi edildiği 40 yaşın altındaki hastaların tamamına yakın bölümünde diyastolik kan basıncı 90 mm Hg'nın altına düştüğü ve 40 yaşın üstündeki hastalarda ise ancak yarısına yakınında bu düşüşün görüldüğü belirlenmiştir (22).

#### e) Osmoregülasyon ve Suyun Dağılımı

Suyun dağılımında da değişiklik vardır. Konsantrasyon ve dilüsyon işlevlerinin ikisi de etkilenir ve yaşlanmayla noktüri yaygındır. Hiperosmolaliteye susama yanıtı azalmıştır. Antidiüretik hormona yanıt daha genç kimselerin yanıtıyla karşılaştırıldığında daha azalmıştır. Yaşla toplam vücut suyu da azalır. Ayrıca, bir su yükünün hiponatremiye artan bir yatınlığa yol açan daha yavaş boşaltımı vardır. Yaşlı kimselerde sıvı ve elektrolit yönetimi morbiditeyi en aza indirmek için devamlı dikkat gerektirir. Günlük yaşam koşullarında sıvı ve elektrolit homeostazı iyi sürdürülürken yaşlı kimseler araya giren, daha genç hastaların katlanabileceği sorunlarla kolaylıkla kararsız hale gelebilirler. Orta derecede sıvı kaybı veya orta derecede sıvı yüklenmesinin ikisine de kolay katlanamazlar ve iki durum da kolaylıkla sırayla hipovolemi ve sıvı yüklenmesine yol açabilir. Abartılı %5 dekstrozu veya %0,45'lik NaCl solüsyonu verilmesi kolayca hiponatremiye yol açar. İskemik doku zedelenmesinin veya hipoksemisinin asit yükü, böbreklerin yetersiz telafisi nedeniyle yaşlılarda daha ciddi olur (13).

#### f) Diğer Tübüler İşlev Bozuklukları ve Elektrolit Sorunları

Muhtemelen azalmış tübüler kitleye bağlı olarak potasyum boşaltımı bozulmuştur. Potasyum boşaltımını engelleyen ilaçlarla tedavi edilen yaşlılarda daha genç yaşta olanlardan daha sık hiperkalemi görülmektedir. Böbreğe veya böbrek dışı nedenlere bağlı kayıplarla hipokalemi de yaygındır. Potasyum homeostazı intravenöz veya oral potasyum gereksinimlerinin yanlış hesaplanmasıyla kolayca kararsız duruma gelir. Yaşlanmayla bozulmuş distal tübüler asidifikasyondan meydana gelen asit-baz bozuklukları da gelişmektedir; yaşlanan kimseler bir asit yükünü gençler kadar etkili boşaltmazlar (13). Düşkünler evine yerleştirilen yaşlılarda hiperkalsemi %2-3 oranında bulunur. Nedenleri çok etmenlidir, bunlar malign tümörler, hiperparatiroidizm, immobilizasyon ve tiyazid diüretiklerinin kullanımıdır. Hipokalsemi hiperkalsemiden daha seyrek ve esasen kronik böbrek yetmezliği, kronik malabsorpsiyon ve şiddetli malnütrisyonla gözlenir. Yaşlanma yüksek paratiroid hormon düzeyleriyle (GFR ile ters orantılı olan) ve serum kalsitriol ve fosfor düzeylerinde azalmayla birlikte. Hipomagnezemi hastaneye kabul edilen yaşlıların %7-10 kadarında vardır; genellikle bu malnütrisyon, laksatifler veya diüretik kullanımı sonucudur. Hipermağnezemi daha seyrek ve başlıca magnezyum içeren antiasitler alan KBY'li hastalarda bulunur (13).

#### 4. Yaşlılıkta Sık Karşılaşılan Böbrek Hastalıkları

##### a) Glomerüler Hastalıklar

Diabetik nefropati (DN) erişkinlerde, özellikle 60 yaş ve üstünde kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nin en sık nedenidir (23). 1995'ten bu yana DN'den SDBY gelişiminin insidans oranı tüm yaşlarda azalmıştır, bu sıkı kan basıncı kontrolünü, anjiyotensin blokajı ile böbreğin korunmasını, ve/veya iyileşmiş glisemik izlem ve tedaviyi temsil ediyor olabilir (1). KBY ve SDBY'nin başka bir nedeni ise hipertansif nefrosklerozdur, kontrolsüz hipertansiyon diğer böbrek hastalıklarındaki hızlanmış renal disfonksiyona katkıda bulunur. DN en sık neden olsa da, daha yaşlı popülasyonda diğer sekonder glomerüler sendromlar da artan sıklıkta bulunabilir. Amiloidoz, membranöz nefropati, poststreptokokal glomerülonefrit, Wegener granülomatozisi ve membranoproliferatif glomerülonefrit sıklıkla yaşlılarda görülmekteyken (24, 25) lupus nefriti ve Ig A nefriti gibi bazı glomerüler hastalıklara bu yaş grubunda nadir rastlanılmaktadır. SLE'li hastaların ancak %2 si atmış yaş üstüdür (24). Wegener granülomatozisi ve diğer pauci-immune nekrotizan glomerülonefritlere eşlik eden vaskülitler de yaşlılarda yaygındır ve kendini hızlı başlayan böbrek yetmezliği, eritrosit silendirleri ve sistemik bulgularla göstermektedir (26). Özellikle yaşlılarda anti nükleer antikör yanlış pozitifliklerine sıklıkla rastlanılmaktadır ve nefrotik düzeyde proteinüri ile giden minimal değişiklik hastalığı gibi glomerülonefritler çocuklardan daha farklı bir klinik seyir göstermektedir (13).

Böbrek işlevleri kısmen korunan, idrar sedimenti normal veya düşük düzeyde eritrosit içeren, kan basıncı düşük, hepatomegalisi ve otonomik işlev bozukluğu olan nefrotik sendromlu yaşlı hastalarda amiloidoz düşünülmelidir. Solid tümörlerle glomerülonefrit ilişkisini tanımlamak önemlidir, çünkü her ikisi de yaşlılarda sık meydana gelir, ve altta yatan malignansinin başarılı tedavisi sıklıkla glomerülonefriti de tedavi eder (27). Membranöz nefropati genellikle idiyopatiktir; gastrointestinal, meme veya akciğer kanserlerine eşlik eden malignansilerle birlikte olabilir. Bütün yaş gruplarında fokal segmental glomerüloskleroz sıklığı giderek artmakla birlikte özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık gözlenmektedir. Kronik lenfositik lösemi yaşlı erkeklerde yaygındır ve membranoproliferatif glomerülonefritle birlikte bulunabilir. Minimal değişiklik hastalığı 2-12 yaşlarındaki küçük çocuklarda yaygın ise de beşinci ve altıncı on yıllarda da ikinci bir zirve insidansı vardır (13).

##### b) Renovasküler ve Ateroembolik Hastalık

Yaşlanmayla renovasküler ve ateroembolik hastalıkların görülme sıklığında da artış görülmektedir. Vasküler hastalık öyküsü olan yaşlı bireylerde hipertansiyonun ve yüksek serum kreatininin gözlenmesi durumunda renovasküler hastalık düşünülmeli ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile tarama yapılmalıdır. MRA yaşlılarda artan nefrotoksitesi nedeniyle kontrast gerektirmediği için tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir (13).

##### c) Akut Böbrek Yetmezliği

Yaşlanmayla böbreklerde meydana gelen böbrek kan akımının ve GFR nin azalması, kullanılan NSAI ilaçlar- ACE inhibitörleri- Anjiyotensin reseptör antagonistleri ve diüretiklere karşı artmış hassasiyet, aritmi-ateroembolik hastalık-kardiyak cerrahi sıklığının ve obstrüksiyona yol açabilecek prostat hiperplazisi-kanserinin gençlere nazaran daha sık rastlanması gibi predispozan faktörler doğal olarak bu yaş grubunda akut böbrek yetmezliği insidansını da artıracaktır (28). Yaşlı hastalarda akut böbrek böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörleri Tablo II'de yer almaktadır.

Yaşlılarda akut böbrek yetmezliğinin (ABY) değerlendirilmesi diğer popülasyonlardan farklı olmamalıdır (29). Yaşlılarda daha sık meydana gelen pre ve postrenal nedenlerin göz önüne alınması ile birlikte, uygun laboratuvar bulgularıyla birleştirilen dikkatli öykü ve fizik muayene en önemli konulardan biridir (29,30). Pre ve postrenal nedenler ekarte edildikten sonra intrarenal sürecin tanımlanmasına geçilebilir. İskemik (hipotansiyon) veya nefrotoksitesine nedenli (örneğin, kontrast madde maruziyeti, aminoglikozid kullanımı) akut tübüler nekroz, tübüler hasarın sık bir nedenidir ve bir biyopsi serisinde 65 yaş üstü hastaların %27'sinde (31), başka bir çalışmada 60 yaş üstü hastaların %14'ünde bulunmuştur (32). Ateroemboli formunda vasküler tutulum da bu hastaların %7,1'ini etkilemiştir. Akut böbrek yetmezliği için biyopsi yapılan 60 yaş üstü hastalarda en sık patolojik bulgu vakaların %31'inde görülen pauci-immün

**Tablo II:** Yaşlı hastalarda akut böbrek böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörleri.

İleri yaş
Kronik hastalık öyküsü bulunması Diabetes mellitus Kronik böbrek hastalığı İskemik kalp hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik karaciğer hastalığı
Katkıda bulunan faktörler Hipovolemi İnfeksiyon, sepsis İlaç kullanımı, kontrast madde maruziyeti Obstrüktif üropati Büyük cerrahi işlem hikayesi Prostat ile ilgili cerrahi işlem hikayesi
Çoklu organ yetmezliği

kresentrik glomerülonefrittir. Ek olarak, vakaların %67'sinde biyopsi öncesi klinik tanısı son patolojik tanı ile aynıdır (32).

#### d) Tübülointerstisyel Hastalıklar

Tübülointerstisyel paternli böbrek hasarları da sıklıkları yaşlı popülasyonda artmaktadır (33). Klasik olarak, akut tübülointerstisyel nefrit; akut böbrek yetmezliği, ateş, cilt döküntüsü, periferik eozinofili ve pyüri ile kendini belli eder ve sıklıkla ilaç toksisitesine bağlanır. Beta laktamlar, sülfonamidler ve sefalosporinler gibi bir çok antibiyotik ve diüretikler gibi bir çok ilaç bu hasara neden olabilir. Kronik tübülointerstisyel nefrit klasik olarak ağrısız seyirle birlikte sıklıkla NSAİ ilaç kullanımı sonrası görülür. Tübülointerstisyel nefrit sıklıkla viral enfeksiyonlar, ağır metaller, nefrotoksik bitkiler, metabolik bozukluklar ve radyasyon gibi diğer potansiyel toksik ajanlara maruz kalımla ilişkilidir. Yaşlı popülasyondaki biyopsi verileri vakaların %18'inin interstisyel nefrit olduğunu göstermektedir (31,32). Saptanmış olan bu yüzdelik oranı potansiyel olarak gerçek rakamın altında bir tahmindir, çünkü bu klinik prezentasyonu olan tüm hastalara biyopsi uygulanmamaktadır. Yaşlı nüfusun bir çok ilaca maruz kalması bu insidans artışının muhtemel bir açıklaması olabilir (33).

#### e) İdrar Yolları Enfeksiyonları

Yaşlanmayla asemptomatik bakteriüri insidansında artış vardır. Elli yaşın altındaki kadınlarda prevalansı %5 iken; 65 yaşının üzerindeki ayaktan başvuran kadınlarda %21 e, düşkünler evindeki kadınlarda ise %53 e yükselir. Elli yaşın altındaki erkeklerde prevalansı %0 iken; 65 yaşın üzerindeki ayaktan başvuran erkeklerde %12'ye, düşkünler evindeki erkeklerde ise %37'ye yükselir. Erkeklerde bu yaşla artan idrar yollarındaki taşlarla olduğu gibi artan prostat hipertrofisi riskiyle de ilgili olabilir. Yaşlı kimselerde kronik kateter kullanımı da

artan bakteriyel kolonizasyon hızlarıyla birlikte. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi genellikle ateş, dizüri ve artmış lökosit sayısı gibi belirti ve bulgularında yapılmaktadır. İdrar yollarında yapısal defektin olanlar, sık ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olanlar, ürolojik cerrahiye alınması programlananlar, nötropenik hastalar ve böbrek nakli yapılan hastalar gibi yüksek riskli kimseler bu kuralın dışında kalmaktadır (13)

#### f) Hematüri ve Ostrüktif Üropatinin Değerlendirilmesi

Yaşlı kimselerde idrar yolları malignansileri daha yaygındır. Erkeklerde mesane kanseri 40 yaşın altında nadirdir, kadınlarda bile 40 yaşın altında daha nadirdir; dördüncü onyılda sonra ilerleyici bir şekilde artar. Renal cell karsinomlar ortalama tanı yaşı 66 ve ortalama ölüm yaşı 70 ile genellikle yedinci onyılda görülür. Sonuç olarak mikro veya makrohematürinin gelişmesi kanseröz lezyonlar için hem aşağı, hem de yukarı idrar yollarının görüntüleme çalışmalarıyla araştırılmasını gerektirir. Yaşlılarda hematüri değerlendirilirken glomerüler lezyonlar, taşlar, idiyopatik hiperkalsiüri gibi diğer tanılar da göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Üriner sistemin tıkaçıcı hatalıkları, ilerleyen yaşla birlikte prostat bezinde hipertrofi gelişimi, erkeklerde kadınlara göre üretranın daha uzun olması nedeniyle erkek popülasyonda daha sık görülmektedir. Tıkanma sıklıkla benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ve üretral striktüre bağlıdır. Kadınlarda üriner sistemdeki tıkanma erkeklerin üçte biri kadar sıklıkla gözlemlenmektedir ve en sık neden de genitoüriner sistem maligniteleridir. Alt üriner sistem tıkanıklığı postvoiding residüel mesane kapasitesinin ölçümüyle üst üriner sistem tıkanıklığı ise ultrasonla gösterilebilir (13).

#### g) Nefrotoksisite ve İlaç Dozlarının Düzenlenmesi

Bahsedildiği gibi yaşlı kimseler azalan böbrek kitleleri ve çok defa, normal veya normale yakın serum kreatinin düzeylerinin normal böbrek işlevleriyle uyumlu olduğu varsayılarak verilen ilaçlar nedeniyle artan nefrotoksisiteye eğilimlidirler. Bir sonuç olarak yaşlı kimseler NSAİ ilaçlar, COX-2 inhibitörleri, aminoglikozidler, radyokontrastlar ve kemoterapi (örneğin cisplatinum) kullanımı sonrası nefrotoksisiteye eğilimlidirler.

Yaşlı hastalarda ilaçların dozunun dikkatle düzeltilmesi gerekir. Belirli yaygın kullanılan ilaçların dozlarının (aminoglikozidler, digoksin, prokainamid, tetrasiklin ve vankomisin gibi) böbrek işlevlerine göre sık sık düzenlenmesi gerekir. Tiyazidler ve klorpropamid genellikle hiponatremi gelişmesine eşlik etmektedir. Nonsteroid ilaçlar, pamidronat, altın ve penisillamin yaşlılarda nadir de olsa nefrotik sendrom gelişimi ile ilişkilidir (13).

### KAYNAKLAR

1. Hansberry MR, Whittier WL, Krause MW: The elderly patient with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12 (1): 71-77
2. Anderson S, Brenner BM: Progressive renal disease: A disorder of adaptation. *Q J Med* 1989; 70 (263): 185-189
3. Baylis C, Corman B: The aging kidney: Insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (4): 699-709
4. Ma LJ, Fogo AB: Model of robust induction of glomerulosclerosis in mice: Importance of genetic background. *Kidney Int* 2003; 64: 350-355
5. Baylis C, Wilson CB: Sex and the single kidney. *Am J Kidney Dis* 1989; 13 (4): 290-298
6. Tanaka A, Kyokuwa M, Mori T, Kawashima S: Acceleration of renal dysfunction with ageing by the use of androgen in Wistar/Tw rats. *In Vivo* 1995; 9 (5): 495-502
7. Maric C, Sandberg K, Hinojosa-Laborde C: Glomerulosclerosis and tubulo-interstitial fibrosis are attenuated with 17 beta-estradiol in the aging Dahl salt sensitive rat. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1546-1556
8. Takeshita S, Hosokawa M, Irino M, Higuchi K, Shimizu K, Yasuhira K, Takeda T: Spontaneous age-associated amyloidosis in the senescence-accelerated mouse (SAM). *Mech Ageing Dev* 1982; 20 (1): 13-23
9. Yumura W, Imasawa T, Suganuma S, Ishigami A, Handa S, Kubo S, Joh K, Maruyama N: Accelerated tubular cell senescence in SMP30 knockout mice. *Histol Histopathol* 2006; 21 (11): 1151-1156
10. Negri AL: The klotho gene: A gene predominantly expressed in the kidney is a fundamental regulator of aging and calcium/phosphorus metabolism. *J Nephrol* 2005; 18 (6): 654-658
11. Marcantoni C, Li-Jun M, Federspiel C, Fogo A: Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 172-180
12. Martin JE, Sheaff MT: Renal ageing. *J Pathol* 2007; 211: 198-205
13. Richard J Johnson, John Feehally: *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd). Mosby, 2003; 835-841
14. Tank JE, Vora JP, Houghton DC, Anderson S: Altered renal vascular responses in the aging rat kidney. *Am J Physiol* 1994; 266 (6 Pt 2): 942-948
15. Epstein M: Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (8): 1106-1122
16. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31 (2): 155-163
17. Lindeman RD, Goldman R: Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 1986; 21 (4-5): 379-406
18. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, Kusek JW, Byrd-Holt D, Narayan KM, Herman WH, Jones CP, Salive M, Agodoa LY: Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (3): 445-459
19. Luft FC, Grim CE, Gineberg N, Wienberger MC: Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks and subjects of different ages. *Circulation* 1979; 59: 643-650
20. Epstein M, Hollenberg NK: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 1976; 87 (3): 411-417
21. Weinberger MH, Fineberg NS: Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18 (1): 67-71
22. Streeten DH, Anderson GH Jr, Wagner S: Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertension* 1990; 3: 360-365
23. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12
24. Glasscock RJ: Glomerular disease in the elderly population. In Oreopoulos DG, Hazzard WR, Luke R (eds): *Nephrology and Geriatrics Integrated*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000; 57-66
25. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G; Renal Immunopathology Study Group of the Italian Society of Nephrology; Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001; 14 (5): 340-352
26. Vassallo M, Shepherd RJ, Iqbal P, Feehally I: Age-related variations in presentation and outcome in Wegener's granulomatosis. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31 (4): 396-400
27. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM: Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5-10
28. Wiggins J: Geriatrics. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 147-158
29. Pascual J, Liano F, Ortuno J: The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 144-153
30. Liano F, Pascual J: The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818
31. Preston RA, Stemmer CL, Materson BJ, Perez-Stable E, Pardo V: Renal biopsy in patients 65 years of age or older. An analysis of the results of 334 biopsies. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38 (6): 669-674
32. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM: Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-447
33. Davison AM: Renal disease in the elderly. *Nephron* 1998; 80: 6-16