

BU08



تاریخ

چهارشنبه ۹۸/۲/۱۲

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (کلیات کلیه و نفرون)

تعداد صفحات

۲۲

استاد

دکتر کدخدایی

اعضای گروه

- محسن نیکویی
- فاطمه ضیامنش
- ملینا میرحسینی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

در بدن انسان، کلیه‌ها قسمت اصلی دستگاه ادراری یا urinary system هستند که وظیفه تشکیل ادرار و تعیین ترکیب آن را بر عهده دارند.

اجزا دستگاه ادراری

- ۲ کلیه که ادرار را می‌سازند و تعیین کننده حجم و ترکیب ادرارند
- ۲ حالب یا ureter (لوله‌های ۳۰ cm) که ادرار را از کلیه خارج و وارد مثانه می‌کنند
- ۱ مثانه یا urinary bladder که محل ذخیره و نگهداری ادرار است.
- ۱ مجرای خروج ادرار یا urethra

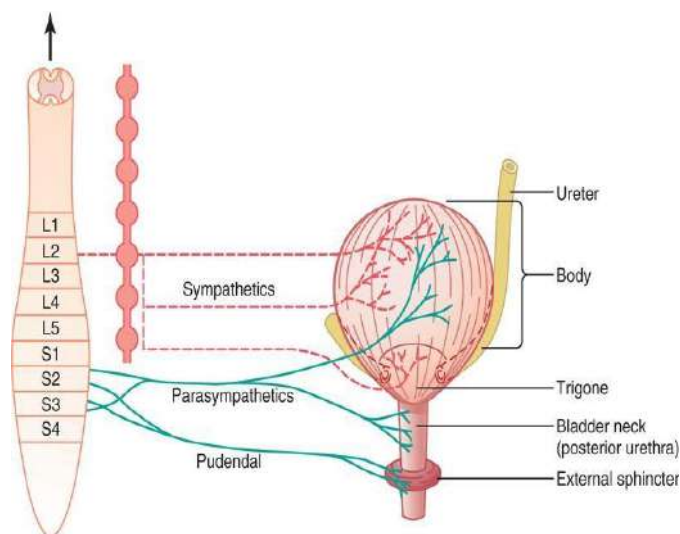
در بین همه این قسمت‌ها عملکرد دستگاه ادراری که همان تشکیل ادرار و تعیین ترکیب آن است توسط کلیه‌ها انجام می‌شود. عملکرد بقیه قسمت‌ها عمدتاً شامل انتقال ادرار است و در واقع زه کشی یا لوله کشی دستگاه ادراری هستند.

{دستگاه ادراری به گونه ای است که حتی اگر فرد upside down یا درازکش باشد، ادرار همچنان ساخته می‌شود و به خارج از بدن انتقال می‌یابد.}

مانند سایر دستگاه‌های بدن که به همئوستاز کمک می‌کنند، نقش اصلی دستگاه ادراری هم حفظ ثبوت محیط داخلی بدن و اصل همئوستاز است. در یک عبارت کار دستگاه ادراری ثابت نگه داشتن حجم و ترکیب مایعات بدن است. کلیه‌ها این کار را با متغیر قرار دادن حجم و ترکیب ادرار انجام می‌دهند. {به عنوان مثال اگر ما ماده ای را امروز زیاد مصرف کنیم، دفع آن از طریق ادرار هم زیاد می‌شود.}

ساخت ادرار در کلیه دائمی است ولی خروج ادرار از کلیه به داخل مثانه، قطره قطره است و دائمی نیست. {به این معنا که وقفه دارد و موج peristaltic می‌آید و دوباره حالب به حالت اول برمی‌گردد.} زمانی که فشار پرشدگی مثانه از حدی بالاتر برود و سبب افزایش تانسین عضلانی مثانه بشود میل به ادرار کردن به وجود می‌آید و روند micturition که تابع عوامل بسیاری است رخ می‌دهد. (در مورد مثانه و رفلکس دفع ادرار در گایتون بیشتر توضیح داده شده اما در کلاس اشاره ای نشد)

همه آدم‌هایی که زندگی طبیعی دارند، ساختمان دستگاه ادرایشان مشابه چیزی که اول جلسه گفتیم نمی‌باشد. مثلاً ممکن است به جای ۲ کلیه ۳، ۴ یا حتی ۹ کلیه داشته باشند (supernumerary kidneys) یا مثلاً به جای دو کلیه ۱ کلیه داشته باشند (unilateral agenesis) یا کلیه دوم بسیار کوچک یا نا به جا باشد.

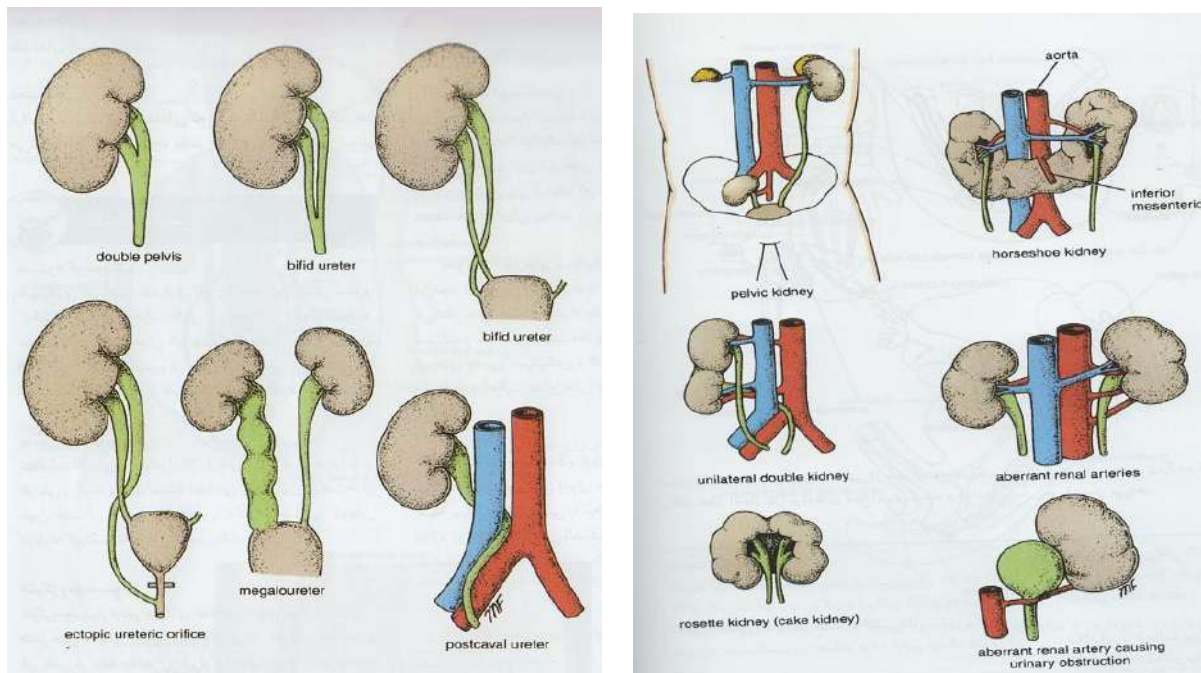


Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

بعضی افراد بدون کلیه بدنیا می آیند چون در دوران جنینی دفع مواد زائد از طریق

کلیه های مادر صورت میگیرد اما زنده نمیمانند. ممکن است **malformation** داشته باشیم. چطور می شود با وجود این اختلالات در یک فرد، متوجه اینورمالیتی ها نمیشویم مگر با انجام **scanning**؟ دلیل این امر این است که کلیه ها در مجموع یک ارگان محسوب می شوند. زیرا به صورت سنتی حاصل کارشان در یک مثانه تجمع میافته و یک ادرار میساخته است و راه بررسی کلیه ها برای ما بررسی ادرار یا پلاسما است که هیچکدام کلیه ها را به صورت ارگان های مجزا نشان نمی دهند.

{اختلال ممکن است در مجاری هم دیده شود. در صورتی که این اختلالات عملکرد را مختل کند نیاز به جراحی و اقدامات **supportive** می باشد}



همه اعدادی که در مورد عملکرد کلیه ها مطرح می شوند مربوط به هردو کلیه می باشند.

اینجوری نیست که کلیه ها حجم مشخصی از پلاسما را بگیرند و تبدیل به ادرار کنند؛ بلکه به این صورت است که کلیه ها پلاسما را پردازش می کنند و بسته به نیاز بدن، ترکیب ادرار را تعیین می کنند. مثلاً غلظت پلاسمایی گلوکز ۱۱۱ mg/dl است اما در ادرار غلظت آن صفر است.

TABLE 38-1 Typical urinary and plasma concentrations of some physiologically important substances.

Substance	Concentration in		
	Urine (U)	Plasma (P)	U/P Ratio
Glucose (mg/dL)	0	100	0
Na ⁺ (mEq/L)	90	140	0.6
Urea (mg/dL)	900	15	60
Creatinine (mg/dL)	150	1	150

1. excretion of metabolic waste products & foreign chemicals

کلیه‌ها محل دفع زباله اند. یعنی waste product هایی که در اثر متابولیسم در بدن ما تولید می‌شوند باید دفع شوند که یکی از راه‌های اصلی از طریق کلیه هاست (کبد مواد سمی یا دفعی را متابولیزه می‌کند اما مستقیماً به بیرون بدن دفع نمی‌کند).

Metabolic waste products

- اوره: فراوان ترین ماده دفعی در ادرار است که از متابولیسم اسید آمینه و پروتئین به دست می‌آید.
- کراتینین: که حاصل فعالیت ماهیچه‌هاست که در کسبی که عضله‌ی بیشتری دارد، کراتینین بیشتری از کلیه دفع می‌شود. از کراتین و کراتین فسفات عضلانی تولید می‌شود. غلظت کراتینین ثابت است افزایش آن نشان دهنده اختلال در کلیه هاست. از آن جا که کراتینین مثل اوره دائم ساخته می‌شود اگر با همان سرعت ساخته شدنش دفع نشود غلظت آن در خون افزایش میابد
- بیلی روبین: مسیرش را طی می‌کند و تبدیل به ترکیب زرد رنگی می‌شود و اسیداوریک که حاصل متابولیسم اسیدنوکلئیک است. (پورین و پیریمیدین و غیره {نکته: آب جز waste product ها نیست. })

Foreign chemical ها یا همان مواد شیمیایی خارجی هم مانند داروها و حشره کش‌ها و سموم و آفات و بسیاری از ماده‌های شیمیایی دیگر که ما اصلاً خبر نداریم در بدنمان وجود دارند.

چون محل دفع این داروها کلیه‌ها هستند باید قبل از تجویز و مشخص کردن دوز دارو مطمئن شویم کلیه‌های مریض خوب کار می‌کند در غیر اینصورت هر داروی safe را هم تجویز کنیم می‌تواند در بدن تجمع پیدا کرده و خطرناک شود.

در بروشور داروها برای سنین مختلف دوزهای متفاوتی تجویز می‌شود. چون در کودکی کلیه هنوز به function کاملش نرسیده و در مسن‌ها عملکرد کلیه‌ها کاهش میابد

{در سال‌های قبل تصور بر این بود که در بالغین کلیه‌های سالم توانایی دفع هرگونه ماده شیمیایی خارجی را دارند اما امروزه ما اینقدر در معرض مواد شیمیایی مضر هستیم که شاید حتی دو کلیه سالم هم نتوانند از پس دفعشان بربایند. {بسیاری از بدخیمی‌هایی که امروزه با آن مواجهیم ناشی از مواد شیمیایی خارجی است که یا خودشان یا interaction آنها با مواد دیگر بدن مضر است. بسیاری از این مواد از پلاستیک‌ها مشتق می‌شوند مثل dioxin. این مواد که در اثر تغییر حرارت پلاستیک آزاد می‌شوند یکی از علت‌های سونامی شدن بدخیمی‌هایی مثل سرطان است. (خوردن مایعات سرد در ظرف یکبار مصرف مشکلی ایجاد نمی‌کند) و بدتر آن است که چربی هم به این جریان اضافه شود مثل ریختن شیرکاکائو داغ در ظرف یه بار مصرف. البته با یکبار مشکلی پیش نمی‌آید اما در دفعات مضر است. پس اگر میزان تولید مواد سمی در بدن از حدی بالاتر برود، کلیه‌ها نمی‌توانند آن را دفع کنند و تنها میزان optimum فعالیت کلیه‌ها کافی نیست، بلکه ما باید از طریق کاهش مقدار ورود مواد شیمیایی مضر به بدن جلوی بیماری‌ها را بگیریم. {در مورد الودگی هوا و سموم از دست ما (به صورت individual) کاری بر نمی‌آید اما می‌توانیم ظروف پلاستیکی کمتری مصرف کنیم یا یکی دو دقیقه بعد از در آوردن گوشت یا سبزی از فریزر، کیسه پلاستیکی را از آن جدا کنیم }

به آزمایش زیر توجه کنید:

Test	Result	Unit	Reference interval
BUN	29	mg/dl	5-20
Creatinine	0.8	mg/dl	0.3-0.7

Comment : بدن لیل

Rechecked *

by:

Dr. Signature

آزمایش تعیین سطح (BUN) blood urea nitrogen و creatinine بهترین روش برای سنجش فعالیت کلیه‌ها هستند ولی در خون اندازه گیری می‌شوند نه در ادرار.

همانطور که در آزمایش بالا می‌بینید کراتینین در یک آدم معمولی غلظتی در حدود ۰.۱ یا ۰.۱۱ میلی گرم در دسی لیتر دارد ولی به محض بروز مشکلات کلیوی مقدار آن از حد نورمال بیشتر می‌شود حتی می‌تواند به ۷ - ۸ هم برسد، زیرا بیمار قادر به دفع آن نیست .

همچنین BUN یا همان اوره باید غلظتی معادل ۹ تا ۲۱ mg/dl داشته باشد که در فردی که مشکل کلیوی دارد از این حد بالاتر می‌رود. مثلاً در این بیمار به عدد ۲۵ رسیده است. حتی در کسانی که مراحل پایانی بیماری کلیوی را طی می‌کنند به ۸۱۱ هم می‌رسد.

۲. تنظیم تعادل آب و الکترولیت ها (Regulation of water & electrolyte balances)

- یکی دیگر از کارهای کلیه، تنظیم تعادل آب و الکترولیت هاست و تقریباً می‌توان گفت کلیه‌ها از این نظر منحصر به فرد هستند. نحوه عملکرد کلیه‌ها به این شکل است که میزان دفع الکترولیت‌ها از بدن را با میزان ورود آن‌ها به بدن (gain) متعادل قرار می‌دهند. از طریق ادرار دفع می‌شود.

فرض کنید مقدار معمولی پتاسیم در غذای روزانه شما وجود داشته باشد ولی کلیه مقدار زیادی پتاسیم دفع کند. در این صورت دچار هایپوکالمی می‌شوید. یا به طور کلی کمبود یا تعادل منفی (negative balance) .

برعکس؛ فرض کنید امروز مقدار عادی پتاسیم مصرف کرده اید اما کلیه‌ها کمتر از حد عادی پتاسیم دفع کنند. دچار هایپرکالمی یا تعادل مثبت یا تجمع میشوید.

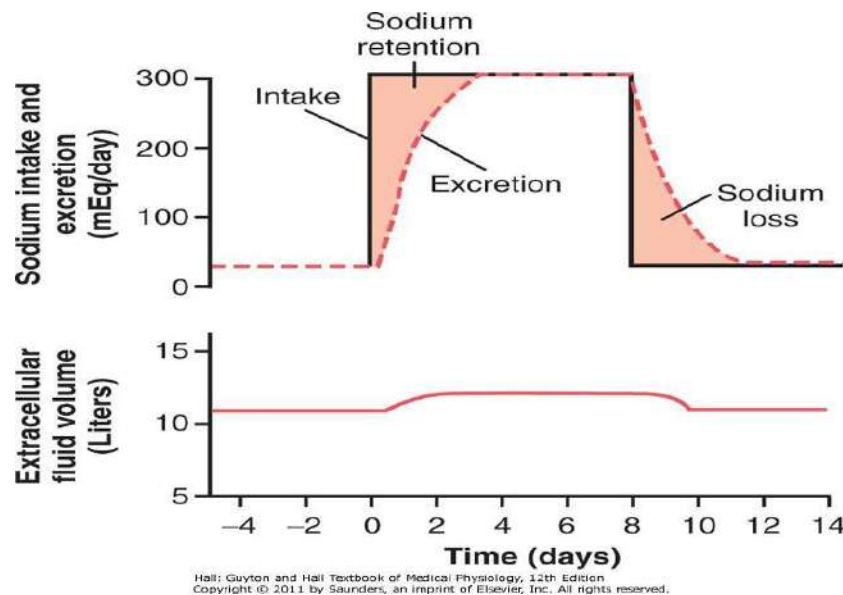
پس به طور کلی: اگر کلیه‌ها نتوانند خوب دفع کنند، دچار تعادل مثبت مواد در بدن می‌شویم. اگر کلیه‌ها بیش از حد کار کنند، مثلاً در اثر داروها، دچار تعادل منفی در بدن می‌شویم.

در مواد غذایی خام ما بیشتر K^+ وجود دارد یا Na^+ ؟ K^+ چون تعداد زیادی سلول را می‌خوریم (هم در مورد سبزیجات و هم در مورد گوشت) و غلظت K^+ در سلول بالاتر از Na^+ است. پس رسالت کلیه، دفع پتاسیم اضافی است؛ یعنی ادرار حاوی پتاسیم اضافی است. در محیط اطراف ما سدیم وجود ندارد

{در سبزیجات mg^{+2} هم داریم }

در این شکل از کتاب گایتون می‌بینیم که اگر فرد معمولی 30 mEq ورودی سدیم روزانه داشته باشد، میزان دفعش در سال‌های دراز ثابت می‌ماند .

حالا اگر ورودی سدیم به شکل ناگهانی ۱۱ برابر شود، سیستم‌های تنظیمی باز هم بعد از مدتی میزان ورودی و خروجی را متعادل می‌کنند و excretion درست به موازات intake حرکت می‌کند و بعد از دو سه روز این دو بهم میرسند که قدرت کلیه‌ها را نشان می‌دهد. این اختلاف زمانی باعث sodium retention می‌شود (در این آزمایش بعد از ۱۰ روز دوباره میزان دریافت سدیم را به صورت ناگهانی کم کردند و مشاهده کردند میزان دفع هم شروع با کاهش کرد و بعد از دو سه روز مجدداً دو نمودار منطبق می‌شوند. (sodium loss))



پیام اصلی این شکل وجود تعادل در سیستم‌های کلیوی است که می‌توانند خود را حتی با تغییرات ۱۱ برابری تطبیق بدهند.

اما پیام فرعی این است که زمانی (حدود ۲-۳ روز) طول می‌کشد که ورودی و خروجی متعادل شود و در این فاصله دچار افزایش سدیم می‌شویم. به همین دلیل این آزمایش نباید روی افرادی که قلب حساسی دارند، انجام شود. زیرا افزایش میزان سدیم سبب افزایش حجم خون و مایع بین سلولی و نتیجتاً افزایش بار قلب می‌شود. (البته همان طور که در شکل مشخص است میزان افزایش حجم خون کم است)

به عنوان جمع بندی این قسمت باید بدانیم کلیه‌ها برای کاتیون‌ها (سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسیم)، آنیون‌ها (کلر و فسفات) essential controller هستند. یعنی تصمیم گیری برای غلظت این‌ها در بدن به کلیه‌ها سپرده شده است. یون هیدروژن و آب هم جز همین دسته هستند. پس انتظار داریم اگر کلیه‌ها خوب کار نکنند اختلالات الکترولیتی دیده شود. مثلاً ادم یا زرد شدن سفیدی چشم.

۳. تنظیم تعادل اسید و باز (Regulation of acid-base balance)

سیستم‌های بافری بدن مانند یعنی دستگاه کلیوی و تنفسی مجموعاً اسیدیته مایعات بدن را تنظیم می‌کنند. البته اسیدهای محلول مانند اسید سولفوریک و اسید سفریک فقط از راه کلیه دفع می‌شوند زیرا راه دفعی دیگری ندارند چون ریه‌ها فقط اسیدهای فرار را دفع می‌کند. اسیدکربنیک هم از طریق تنفس هم کلیه دفع می‌شود.

۴. تنظیم فشار شریانی (Regulation of arterial pressure)

در گذشته می‌گفتند بسیاری از فشار خون‌ها با علت ناشناخته (idiopathic) هستند اما امروزه مشخص شده بسیاری از فشار خون‌ها به علت مشکلات کلیوی است. یعنی اگر فردی مشکل کلیوی دارد، در صورتی که درمان نشود قطعاً در دراز مدت منجر به مشکلات کلیوی خواهد شد. از طرفی اگر فردی مشکلات کلیوی داشته باشد در دراز مدت شاهد افزایش فشار خون خواهیم بود. پس ارتباط تنگاتنگی بین تنظیم فشار خون و عملکرد کلیه وجود دارد.

چون غلظت سدیم توسط کلیه‌ها تنظیم می‌شود (کلیه‌ها به کوچکترین تغییر در غلظت سدیم حساسند)، و تغییرات میزان سدیم حجم خون را تغییر می‌دهد پس کلیه‌ها در تنظیم فشار خون به صورت بلند مدت، نقش دارند. علاوه بر آن در جلوتر خواهیم گفت که کلیه‌ها مواد موثر بر عروق ترشح می‌کنند و روی فشارخون در کوتاه مدت تاثیر دارند (از جمله این مواد می‌توان به رنین اشاره کرد).

۵. عملکرد مانند یک غده اندوکراین (Secretion, Metabolism and Excretion of hormones)

- **renin**: کلیه‌ها رنین تولید می‌کنند و آنهم آنژیوتانسین II را می‌سازد که باعث تنگی رگ می‌شود، که روی فشار خون اثر دارد. افزایش غلظت آنژیوتانسین ۲ باعث مهار رنین می‌شود.
- **Erythropoietin**: کلیه‌ها محل عمده ساعت اریتروپویتین هستند ۵۹٪ اریتروپویتین مورد نیاز بعد از تولد در کلیه‌ها ساخته می‌شود (قبل از تولد کبد هم نقش مهمی دارد). عوامل متعددی ساخت اریتروپویتین را تحریک می‌کنند مانند هایپوکسی. اگر کلیه‌ها به خوبی کار نکنند شاهد بروز آنمی در حدود ۱۲۱ روز خواهیم بود.
- **D3**: نوع فعال ویتامین D، یا همان 1,25 Dihydroxy calciferol در کلیه‌ها ساخته می‌شود. اگر کلیه‌ها خوب کار نکنند، فرد دچار استئومالسی می‌شود.
- **Prostaglandins & bradykinin**
- **Nitric Oxide**

TABLE 39-2 Factors that affect renin secretion.

Stimulatory
Increased sympathetic activity via renal nerves
Increased circulating catecholamines
Prostaglandins
Inhibitory
Increased Na^+ and Cl^- reabsorption across macula densa
Increased afferent arteriolar pressure
Angiotensin II
Vasopressin

TABLE 39-3 Conditions that increase renin secretion.

Na^+ depletion
Diuretics
Hypotension
Hemorrhage
Upright posture
Dehydration
Cardiac failure
Cirrhosis
Constriction of renal artery or aorta
Various psychologic stimuli

؟؟ سوال: مریضی داریم که کلیه‌هایش از یک هفته پیش از کار افتاده اند (به دلیل مصرف زیاد جنیتامایسین یا جیوه یا هر دلیل دیگری). انتظار داریم چه اختلالاتی را از بین موارد ذکر شده در بالا در مریض مشاهده کنیم؟

افزایش غلظت اوره و کراتینین در پلاسما حتی یک ساعت بعد از از کار افتادن کلیه‌ها قابل تشخیص است. تغییر غلظت سدیم و پتاسیم و خیز ادما زمان بیشتری میبرد ولی در عرض یک هفته این علائم هم در بدن قابل مشاهده هستند. اما بعضی موارد مربوط به کیس‌های مزمن هستند و در مریضی که یک هفته است کلیه‌هایش از کار افتاده مشاهده نمی‌شود. مثل آنمی، ناراحتی استخوانی و استئومالاسی.

۶. Gluconeogenesis

کلیه‌ها اندام گلوکونوژنیک هستند. یعنی در جریان بی غذایی طولانی می‌توانند با کبد رقابت کنند تا از اسیدهای آمینه و غیره برای ما گلوکز بسازند و به داخل خون آزاد کنند.

؟؟سوال: اگر هر دو کلیه ی کسی از کار بیفتند چقدر طول میکشد تا فرد از دنیا برود؟ (بدون هیچ مداخله ای)

به پدیده ی دیالیز نگاه می کنیم که هر ۲، ۳ روز یک بار باید تکرار شود پس ۳، ۲ روز قطعا safe است. بسته به اینکه فردی که دچار نارسایی کلیوی شده چه شرایطی داشته باشد (یعنی آیا فقط کلیه ها مشکل دارند یا فرد multi-organ failure دارد) بین ۷ تا ۱۹ روز طول می کشد تا فرد از دنیا برود.

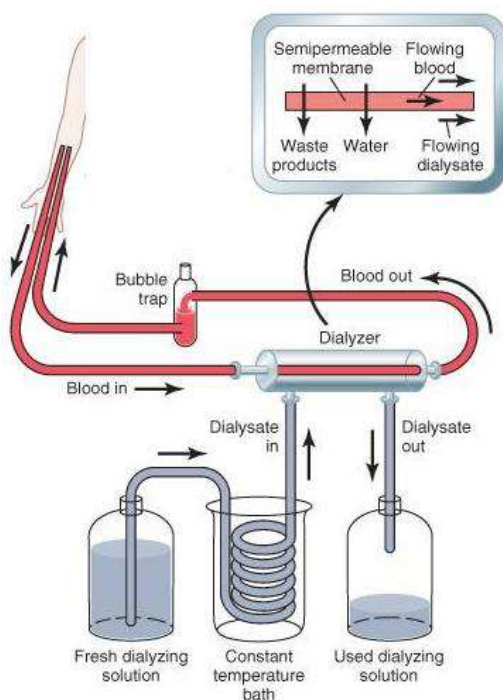
{همچنین به میزان intake فرد هم بستگی دارد. مثلا کسانی که زیر آوارهای زلزله میمانند ممکن است ۱۷، ۱۰ روز زنده بمانند و کلیه هایشان هنوز کار کند (intake نداشتند). نتیجه می گیریم همه ی کارهایی که کلیه های ما انجام می دهند صرف رتق و تفق چیزهایی می شود که ما در طول شبانه روز میخوریم و اگر میزان intake را کم کنیم میزان کار کلیه ها هم کاهش پیدا می کند}

ولی بعد از ۷ تا ۱۹ روز عدم فعالیت کلیه ها به دلیل تجمع مواد خطرناک در بدن فرد از دنیا می رود. مثل اسید ها، پتا سیم، فاکتورهای التهابی و بسیاری مواد دیگر که در صورت تجمع می توانند خطرناک باشند. چون به صورت سنتی اول اوره را شناسایی کردند کلیه ی این اختلالات را به نام uremia مینامند، هرچند که افزایش خود اوره نیست که مشکلات جدی ایجاد می کند.

دیالیز

- در دستگاه دیالیز خون از سر قرمز رنگ وارد شده، در داخل فیلتر (دیالیزور) از درون تعداد زیادی لوله موئینه میگذرد و از سر آبی رنگ دوباره به بدن برمی گردد. این فیلتر دو لوله ی دیگر هم دارد که مایع دیالیز از یکی از این لوله ها وارد شده، لا به لای لوله های موئینه می گردد و از لوله دیگر در قسمت بالا خارج می شود.
- لوله های موئینه باید متخلخل باشند و سایز این سوراخ ها را جوری تعیین کرده اند که بعضی مواد مانند اوره بتوانند رد شوند و بعضی مواد مثل پروتئین ها نتوانند. اگر ما ترکیب مناسبی برای مایع دیالیز درست کرده باشیم و به خون فرصت کافی بدهیم دقیقا همان کار کلیه انجام می شود.

یعنی بین خون و مایع دیالیز تبادل انجام میگیرد به این ترتیب خون تصفیه می شود.



- { در بیماران دیالیزی باید مواد مکمل مثل اریتروپویتین تجویز شود }
- { برای دیالیز باید رگ مناسب باشد و اگر دچار damage شود و قابل ادامه دادن نباشد با عمل جراحی دو رگ را به هم متصل می کنند تا shunt صورت گرفته و رگ قوی تری ایجاد شود. اگر این روش هم بعد از مدتی پاسخگو نباشد ممکن است محل دیالیز را عوض کنند. }

- باید توجه کرد که دستگاه دیالیز به تخت بیمار نزدیک باشد زیرا نباید در هیچ لحظه ای مقدار زیادی خون از بدن بیمار خارج باشد. مثلا یک فرد ۷۱ کیلو گرمی ماکزیمم مقدار خونی که می تواند در یک لحظه از بدنش خارج باشد حدود ۴۹۱ سی سی است. عدم رعایت این موضوع می تواند به هایپوپیوژن کلیوی و مرگ منجر شود.

- کسی که همودیالیز (دیالیز خونی) انجام می‌دهد در طول دیالیز حتما باید بستری شود ولی انواع دیگری از دیالیز وجود دارد (مثل دیالیز صفاقی یا PD) که فرد می‌تواند در طول آن‌ها حرکت کند.
- { فیلترهای دیالیز یک بار مصرف هستند و به هیچ وجه نباید بیش از یک بار استفاده شوند. فاصله‌ی بین دیالیزها بسته به نیاز بیمار معمولا بین ۲، ۳ روز تعیین می‌شود. }



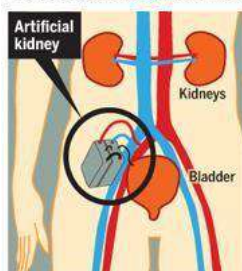
- ترکیب مایع دیالیز باید تقریبا معادل خون باشد. ولی موادی مثل اوره و کراتینین را در آن نمیریزیم و یا پتاسیم را به میزان کم می‌ریزیم. (فقط برای حفظ فشار اسمزی) اما سدیم را به میزان طبیعی می‌ریزیم.
- هر روز ۵۰ لیتر برای هر فرد مایع دیالیز صبح به صورت fresh آماده می‌شود.

- شکل زیر نوعی artificial است یا Portable kidney

- امروزه راه دیگر به جای دیالیز، پیوند کلیه است

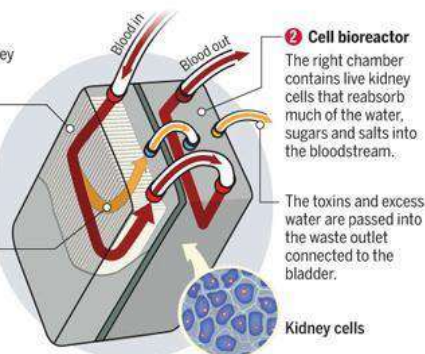
Implantable artificial kidney

UC San Francisco is heading a team of researchers around the country who are working to create an implantable, artificial kidney the size of a coffee cup. The device consists of two chambers:



Source: UC San Francisco

1 Hemofilter
The left chamber filters incoming blood with super-efficient membranes made with silicon nanotechnology. Ultrafiltrate, separated from the blood, contains dissolved toxins, as well as water, sugars and salts.



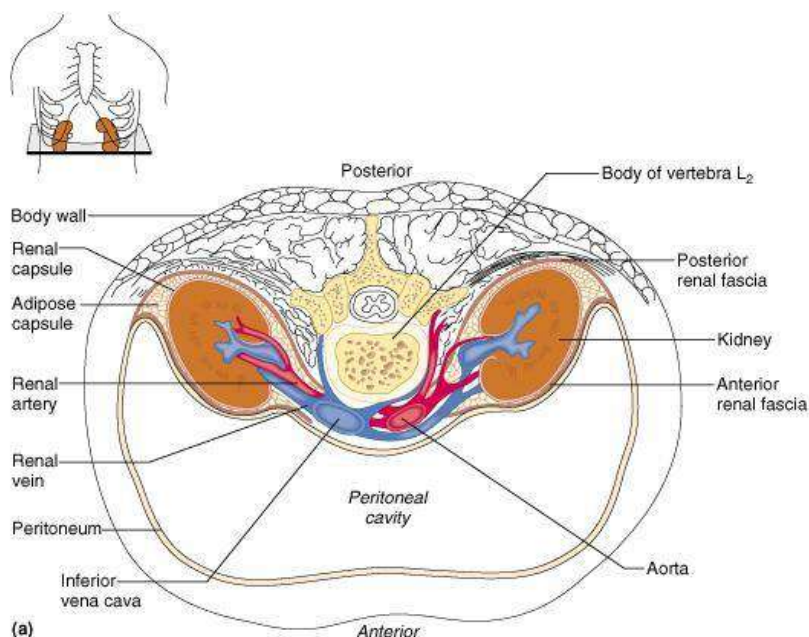
2 Cell bioreactor

The right chamber contains live kidney cells that reabsorb much of the water, sugars and salts into the bloodstream.

The toxins and excess water are passed into the waste outlet connected to the bladder.

Kidney cells

BAY AREA NEWS GROUP



ساختمان و عملکرد کلیه

کلیه‌ها در حفره ی شکمی، خارج حفره ی صفاقی به صورت **retroperitoneal**، در دو طرف ستون مهره و تقریباً قرینه قرار گرفته اند. طول کلیه حدوداً ۱۱ سانتی متر است.

{طبق گفته ی کتاب گایتون کلیه ی هر کس به اندازه ی مشت بسته ی خودش است. }

کلیه‌ها شکل بدن را تقلید می‌کنند. یعنی در افرادی که قد بلند و لاغر هستند کلیه‌ها نیز به همین ترتیب کشیده هستند.

کلیه‌ها به **posterior wall** بدن نزدیک تر هستند. در نتیجه برای دسترسی به کلیه‌ها در جراحی برش موربی در پهلوها ایجاد می‌کنند. زیرا کلیه‌ها در پهلوها و درست زیر دنده‌ها قرار گرفته اند.

اگر کلیه‌ها در معاینه فیزیکی قابل لمس باشند به معنی بزرگ شدن و هایپرتروفی آن هاست.

در برش ساجیتال کلیه‌ها سه قسمت مشخص دیده می‌شود. ۱ سانتی متر خارجی کلیه‌ها را قشر کلیه تشکیل می‌دهد. در حالت تازه بودن قرمز مایل به قهوه ای است. ساختمان یکنواخت ولی دانه دانه دارد.

بعد به قسمت مرکزی یا **medullary** می‌رسیم که پررنگ تر است. یکنواخت نیست و از حدود ۸ تا ۱۱ ساختمان هرمی شکل درست شده. در این قسمت ساخت و تعیین ترکیب ادرار به پایان میرسد و از این قسمت به بعد فقط نیروهای انقباضی ای که در **calyx** ها، لگنچه و **ureter** وجود دارد ادرار را به جلو میرانند. یعنی وقتی ادرار به داخل سومین قسمت کلیه (مجاری) وارد می‌شود دیگر در ترکیب و حجم آن تغییری ایجاد نمی‌شود. {البته بعضی از محققین گفته اند که ممکن است در مثانه اندکی سدیم جذب شود ولی ما بعد از قسمت دوم ترکیب و حجم ادرار را ثابت در نظر می‌گیریم}

عملکرد طبیعی هر سه قسمت به هم وابسته است.

سنگ کلیه

- در ساختمان کلیه **calyx** های کوچک به هم می‌پیوندند، **calyx** های بزرگ و در نهایت **pelvis** یا حفره ی لگنچه را می‌سازند. یکی از اصلی ترین موارد مورد مشاهده در اورژانس ها، مریض‌هایی هستند که از درد زیاد ناشی از سنگ کلیه به اورژانس رسانده می‌شوند. سنگ کلیه ممکن است فقط یکی از حفره‌های **calyx** های کوچک را مسدود کند و یا باعث بسته شدن کل حفره ی لگنچه شود. در حالت اول کلیه هنوز **function** دارد ولی در حالت دوم با وجود سالم بودن سلول‌های کلیوی کلیه **function** خود را به طور کامل از دست می‌دهد. اگر به طریقی بتوانیم سنگ را برداشته یا خرد کنیم **function** کلیه باز می‌گردد.

؟؟ سوال: در مواردی که فرد هنوز تولید ادرار دارد (یعنی سنگ در مجاری کوچک تشکیل شده)، چطور می‌توانیم سنگ کلیه را تشخیص دهیم؟

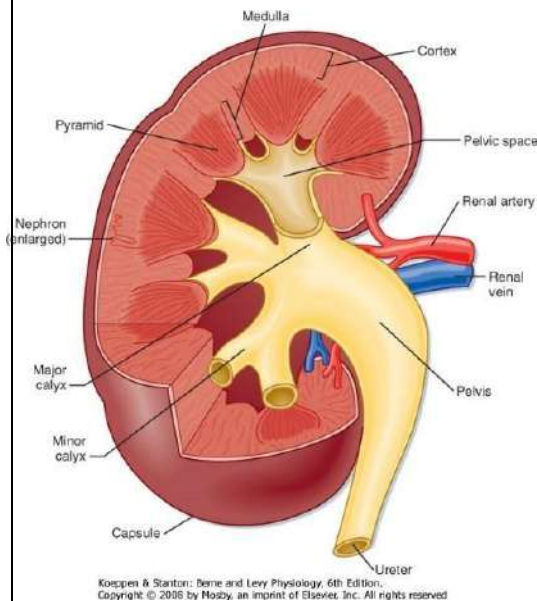
۱. درد بسیار شدید در اثر آسیب بافتی یا حرکت سنگ. زیرا در حالب‌ها عضله ی صاف وجود دارد و عضله ی صاف نسبت به هرگونه کشش و فشار شدیداً حساس است. به همین دلیل عبور سنگ از آن‌ها بسیار دردناک می‌باشد.

- سنگ‌هایی که در فرصت زیاد و با سرعت پایین تشکیل می‌شوند می‌توانند شکل‌های مختلف (مثلاً شاخ گوزنی) داشته باشند ولی اگر در کسی سرعت تشکیل سنگ بالا باشد سنگ‌ها کوچک‌تر و کروی‌ترند.
- سنگ‌هایی با قطر نهایتاً ۸، ۷ میلیمتر ممکن است به صورت خود به خود یا مصرف مایعات زیاد یا طناب زدن دفع شوند ولی برای سنگ‌های بزرگتر از این حتماً باید مداخله صورت بگیرد. از مداخلاتی مانند جراحی و یا شکستن سنگ با استفاده از امواج اولتراسونیک برای درمان استفاده می‌شود.

- جنس اکثر سنگ‌های کلیوی از اگزالات کلسیم (بخش کاتیونی کلسیم و بخش آنیونی اگزالات) است.

؟؟سوال: آیا کار درستی ست که برای جلوگیری از تشکیل سنگ کلیه به فردی بگوییم مصرف کلسیم غذایی خود را از حد معمول کمتر کند؟

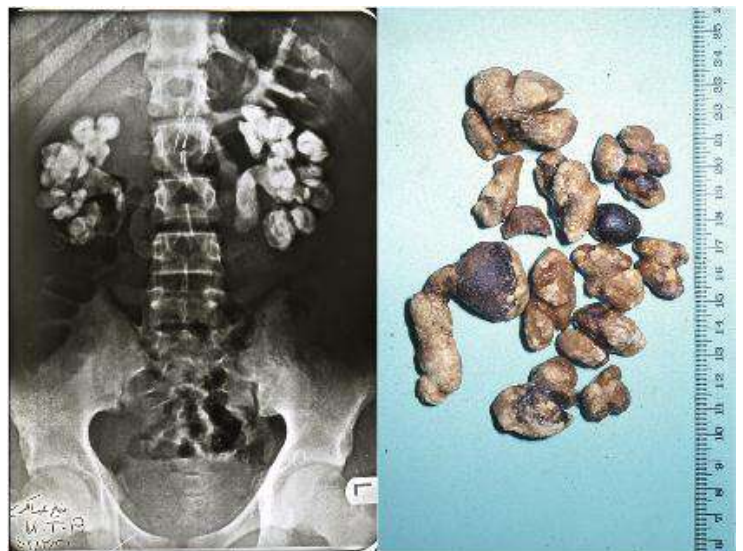
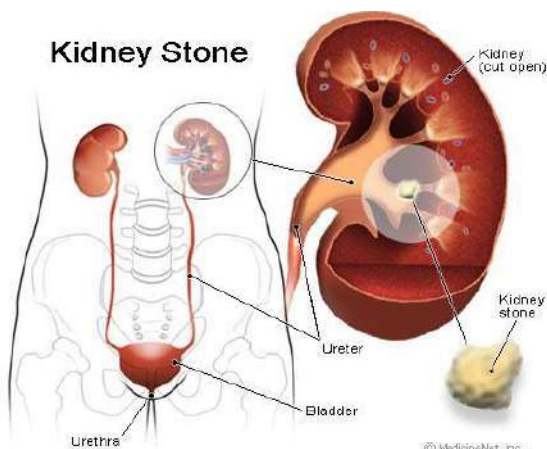
خیر. چون ممکن است مشکلات استخوانی و غیره پیدا کند. پس کلسیم باید در حد متعادل مصرف شود ولی میزان مصرف اگزالات باید کم شود. مثلاً چای پررنگ، قهوه پررنگ، مقدار زیاد آجیل (مثل گردو و تخمه) کمتر مصرف کند یا اگر مصرف می‌شود با مقدار زیادی آب مصرف شود. ریواس و اسفناج هم اگزالات دارند



عوامل موثر در ابتلا به سنگ کلیه

ژنتیک، محل زندگی، آب و هوای منطقه (مثلاً در مناطقی که تعریق افراد زیاد است)، تغذیه.

تصویر زیر، یک x-ray شکمی است یا به اختصار Kidney ureters bladder(KUB)



نکات دیگری درباره کلیه‌ها

✓ وزن کلیه در یک انسان معمولی با وزن ۷۱ کیلو، ۱۹۱ گرم است.

✓ در انسان هر کلیه از حدود یک میلیون ساختمان ریز به نام نفرون تشکیل شده است. عملکرد یک نفرون با عملکرد کلیه‌ها تقریباً برابری می‌کند. به همین دلیل در تمام کتاب‌ها برای بیان فیزیولوژی کلیه‌ها، فیزیولوژی نفرون‌ها را توضیح می‌دهند.

✓ انسان هنگام تولد در کلیه‌هایش مجموعاً حدود دو میلیون نفرون (و به تبعش دو میلیون کیپسول بومن و گلومرول) دارد. (در این سن کلیه‌ها کوچک هستند ولی از نظر **function** بالغ شده اند) پس از تولد به هیچ وجه نفرون جدیدی ساخته نخواهد شد. در ابتدا همه ی نفرون‌ها **functional** نیستند و حدود دو تا سه سال طول میکشد تا بالغ شوند. در ضمن در طول عمر با هر ضربه یا بیماری و یا افزایش سن تعدادی از نفرون‌هایمان را از دست می‌دهیم. طبق گفته ی کتاب گایتون انسان بعد از سن ۴۱ سالگی (از نظر بعضی کتاب‌ها ۲۱ سالگی) به ازای هر ۱۱ سال تقریباً ۱۱٪ نفرونهای خود را از دست می‌دهد.

✓ یک انسان ۸۱ ساله نسبت به دوران جوانی خود ممکن است نیمی از نفرون‌های خود را از دست داده باشد، ولی دچار مشکل خاصی نمی‌شود.

؟؟سوال: چه مقدار از نفرون‌هایمان را باید از دست داده باشیم تا دچار مشکل کلیوی شویم؟

بیش از ۷۵٪ تقریباً با بالای بیست درصد **function** کلیه زندگی طبیعی داریم.

علت:

۱. ما در حالت نرمال تعداد بیشتری نفرون داریم که به صورت رزرو قرار دارند.

۲. با حذف بخشی از نفرون‌ها نفرون‌های باقی مانده فعالیت جبرانی دارند.

؟؟سوال: چه مقدار **function** کلیه باید از بین رفته باشد تا فرد نیازمند دیالیز شود؟

۵۹٪. یعنی هنگامی که **function** کلیه به ۹٪ مقدار طبیعی خود برسد. یعنی حتی اگر کلیه فقط ۱۱٪ **function** داشته باشد در صورتی که نفرون‌ها بتوانند عملکرد خود را داشته باشند، فرد می‌تواند بدون دیالیز به زندگی خود ادامه دهد.

✓ افرادی که مشکل کلیوی دارند در حالت عادی نباید مواد غذایی با پتاسیم بالا (مانند موز یا مقادیر بالای گوشت قرمز) مصرف کنند ولی معمولاً در طول **session** دیالیز مصرف این مواد ایرادی ندارد.

دیالیز یک درمان پایدار نیست. امروزه به دنبال راه حل‌های بهتری مانند **transplantation** و غیره هستیم. هرگونه کاهش فعالیت کلیوی می‌تواند خطرناک باشد چون سریع و به شدت پیشرفته است.

پس از تولد به هیچ عنوان نفرون جدیدی ساخته نمی‌شود مگر در افرادی که **premature** به دنیا می‌آیند. پس نه تنها نفرون جدیدی نمی‌سازیم بلکه در طول عمر عوامل متعددی نفرون‌ها را از بین می‌برند؛ ولی چون نفرون‌های باقی مانده می‌توانند فعالیت جبرانی داشته باشند و ساختمان و عملشان را تغییر دهند، حتی در صورت اهدای یکی از کلیه‌ها مشکلی پیش نخواهد آمد.

انواع مختلفی نفرون داریم که اندازه، ساختار و عملکردهای متفاوتی دارند. دو دسته از آن‌ها برای ما پررنگ شدند. بسته به اینکه گلومرول این نفرون‌ها در کدام قسمت قشر قرار گرفته باشند این دو دسته متمایز می‌شوند:

دسته اول cortical (قشری)

گلومرول آن هانزدیک قشر است. حدود ۷۱ - ۸۱٪ دارای ترکیبات و سیستم عروقی بدون نظم، توده ی پیچیده از رگ ها دور نفرون ها، قوس هنله کوتاه

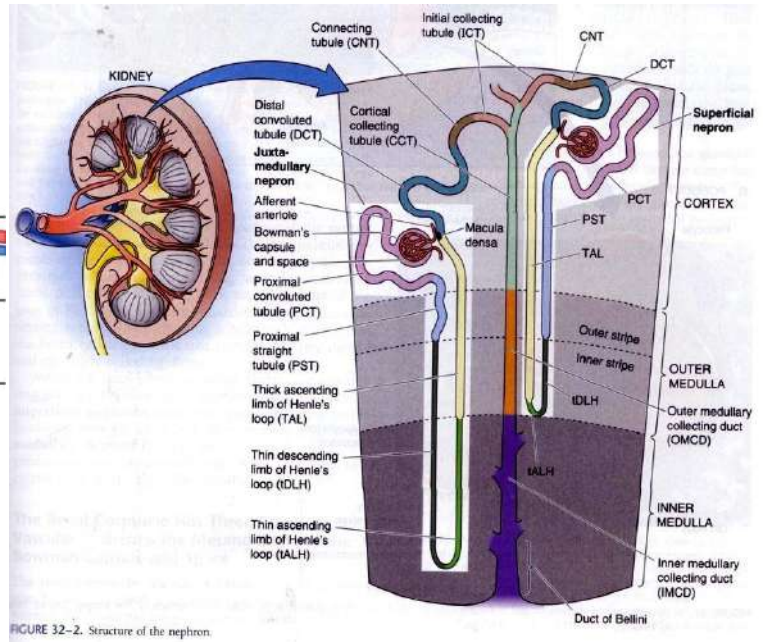
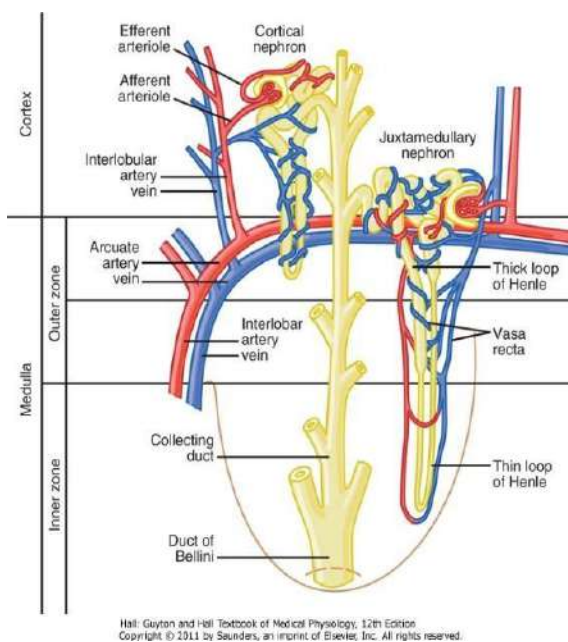
دسته دوم پهلوی مرکزی یا juxtamedullary

گلومرول آن هانزدیک مرکز است .

حدود ۲۱ - ۳۱٪ دارای ترکیبات و سیستم عروقی بسیار مرتب و منظم و ویژه، نفرون های طویل و بلند که در انسان کمترند و در تغلیظ ادرار نقش دارند.

- ماهی ها با توجه محل زندگی شان، نفرون های پهلوی مرکزی ندارند و همه ی نفرون هایشان قشری اند .
- کلیه ی پرندگان شکل خاص و مشخصی ندارد، به رنگ قهوه ای مایل به قرمز در دیواره ی پشتی آن هادر ادامه ی ریه ها قرار دارد .
- در گوسفند و پستانداران کلیه ها هم نظر شکل ظاهری هم ساختار ،مشابهت بیشتری با کلیه های انسان دارند .
- کلیه های ما در ابتدا حالت لب لب دارند اما با رشد انسان، کم کم ظاهر یکنواخت تری به خود می گیرند. در گوسفند ها کلیه ها کلا همان حالت لب لب را دارند .

Afferent arteriole ۱: اصلی ترین شریان کلیه که برای function آن اهمیت دارد ۲.مقدمه تشکیل نفرون است.

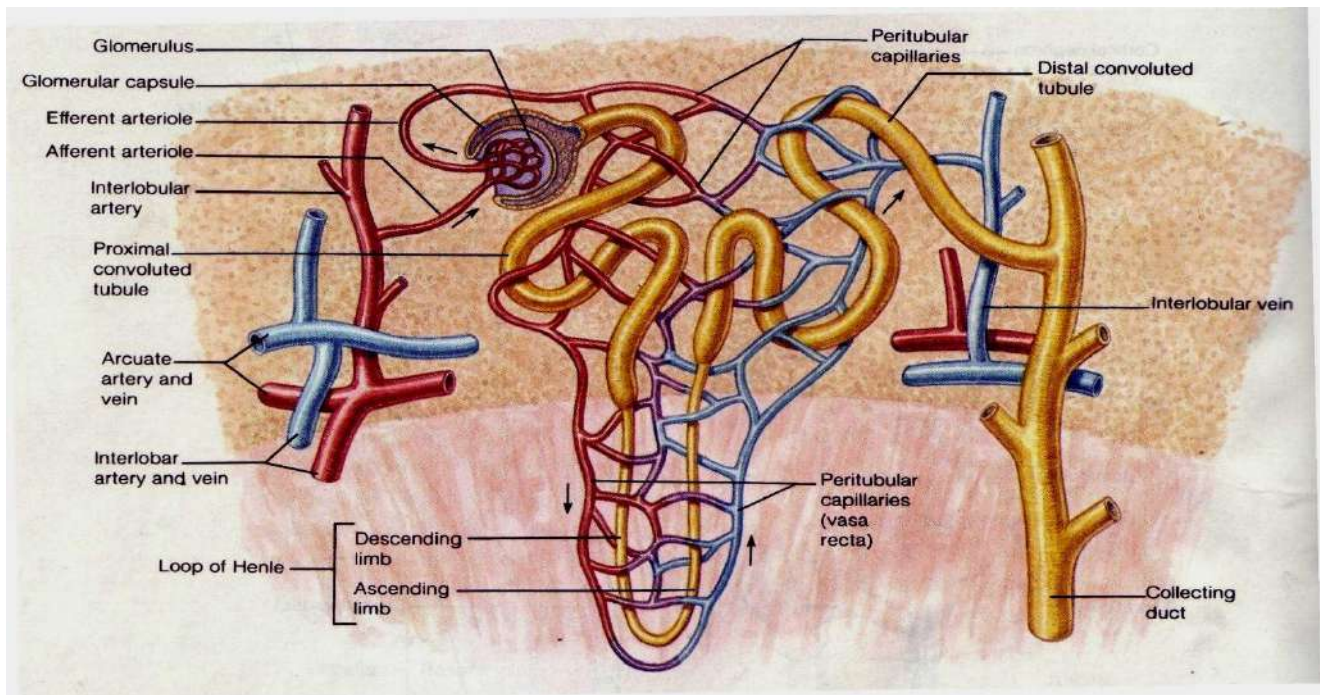


خون رسانی

پنجمین شاخه ی آئورت شکمی وارد که کلیه ها می شود تقسیم بندی هایی پیدا می کند (بین لوبی، بین لوبولی، قوسی) که مربوط به آناتومی است .

قسمت های بعدی که به فیزیولوژی مرتبط است: یکسری شریانچه از شریان های بین لوبولی به نام شریانچه ی آوران (afferent arteriole) ساخته شده و اولین شبکه ی مویرگی را در کپسول بومن به نام شبکه ی گلومرولی (first capillary network) را می سازند. این مویرگ ها نهایتا شریانچه ای به نام شریانچه ی وایران (efferent arteriole) را تشکیل

می‌دهند. شریانچه‌های وابران در اطراف قسمت‌های توبولی نفرون، دومین شبکه مویرگی (peritubular capillary) را می‌سازند. تمام فیزیولوژی کلیه در این قسمت اتفاق می‌افتد به این ترتیب که با تغییر قطر شریانچه‌های آوران و وابران، مقاومت این شریانچه‌ها و در نتیجه عملکرد دو شبکه مویرگی تنظیم می‌شود و راجع به هر ماده ای هم به صورت ویژه عمل خواهد شد.



بسیست درصد پلاسما در شبکه اول فیلتره می‌شود و مابقی وارد شریانچه وابران می‌شود.

تنها جایی در بدن ما که پس از شبکه ی مویرگی کماکان شریان داریم، شریانچه ی وابران است. این شریانچه از دو جهت اثبات می‌شود که وریدی نیست:

- از نظر بافت شناسی: با توجه به تفاوت شریان و ورید، عروق وابران شریان محسوب می‌شود. شریانچه جدار عضلانی دارد.
- از نظر ترکیب خون: مشابه ترکیب شریانی است چون هیچ ترکیبی در شبکه‌ی اول مویرگی وارد پلازما نمی‌شود. تنها اتفاقی که می‌افتد خروج ۲۱٪ از پلاسماست (به همراه مواد محلول) به کپسول بومن.

اما در ادامه ی شبکه ی دوم مویرگی، وریدچه‌ها را داریم. هم از نظر بافتی، هم بدلیل مبادله ی دوطرفه ی مواد است که اینجا ورید تشکیل می‌شود.

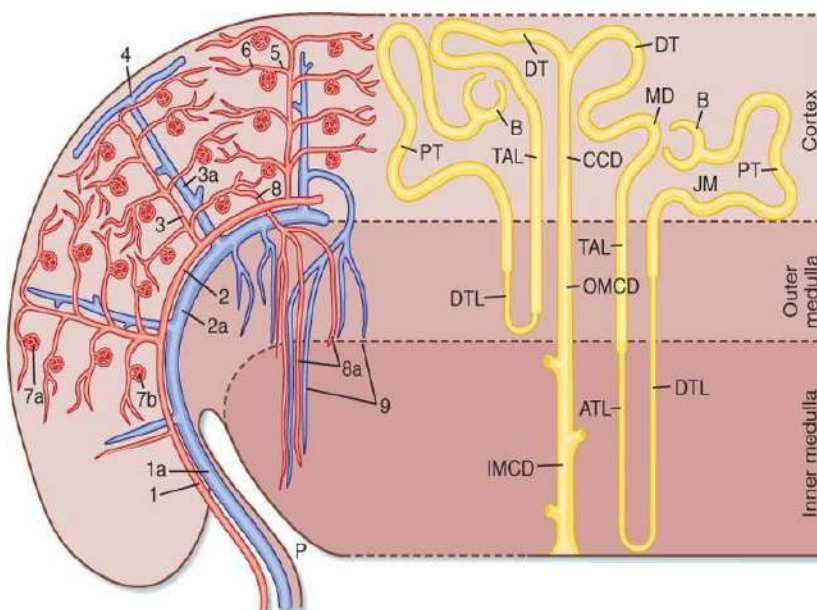
این دو شبکه ی مویرگی به صورت سری و متوالی و در ادامه ی هم قرار گرفته اند و به هم در تشکیل ادرار کمک می‌کنند. (سیستم موازی نیست و در نتیجه با هم مقابله نمی‌کنند).

استثناها در سیستم عروقی: وریدی (کبد و هیپوفیز) شریانی (تخلیه)

ساختمان نفرون

کپسول بومن، لوله ی پیچیده ی اولیه (PCT)، قوس هنله، نازک نزولی، نازک صعودی، ضخیم صعودی، لوله ی پیچیده ی دور (DCT) و مجاری جمع کننده طول یک نفرون در حدود 0-4 سانتی متر است و بسته به نوع نفرون ساختمان‌های مختلف در آن متفاوتند

در هر کلیه حدود 291 تا مجاری جمع کننده (collecting tubules) داریم و با توجه به تعداد یک میلیونی نفرون ها در هر کلیه، حدوداً 4111 نفرون با هم به یک مجرای جمع کننده می ریزند .



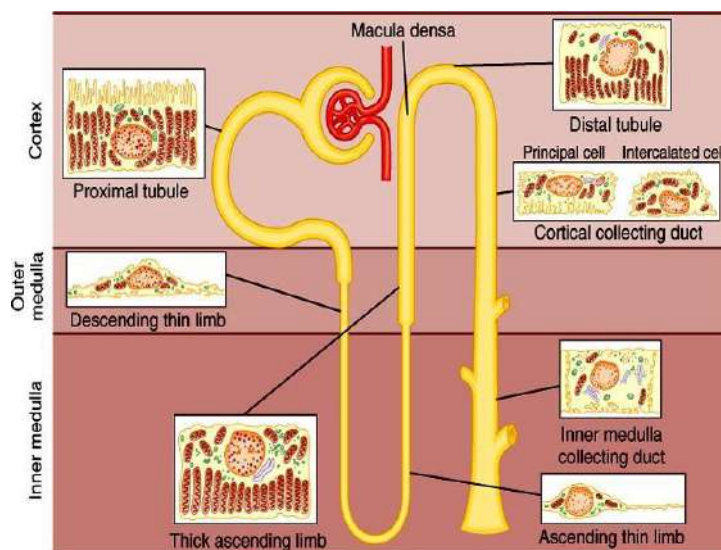
Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

؟؟سوال: چگونه زیر میکروسکوپ ناحیه قشر را از مرکز تشخیص دهیم؟ با توجه به این نکات:

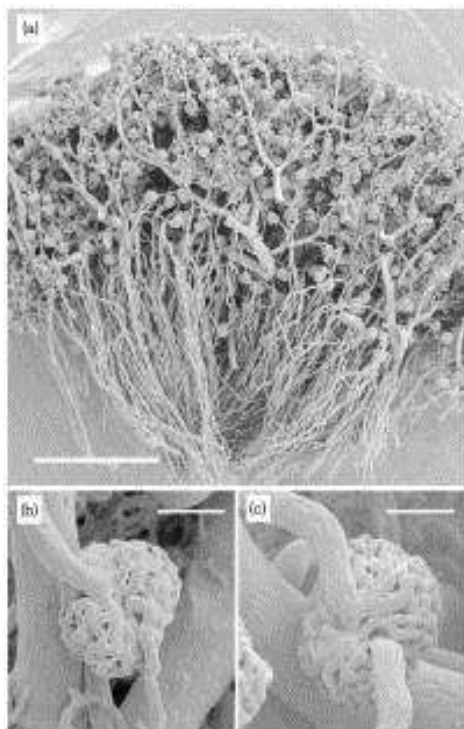
- گلوله ها همه در قشرند .
- قوس هنله ها (حداقل بلندایشان) حتما در مرکزند .
- PCT ها عمدتاً در قشر و DCT ها عمدتاً در مرکزند.
- اما مجاری جمع کننده هم در قشرند هم در مرکز. (بخش مرکزی به دو قسمت داخلی (inner medullary) و خارجی (outer medullary) تقسیم می شود).

؟؟سوال: آیا بخش مرکزی خونرسانی مستقلی دارد؟ نه، شاخه های شریانی موقع ورود به کلیه تا رسیدن به قشر هیچ شاخه مستقلی برای خونرسانی مرکز کلیه بطور مستقیم نمی دهند. شریانچه های efferent علاوه بر اینکه قشر را مشروب می کنند، شاخه هایی هم برای تامین خونرسانی مرکز می دهند .

چون طول می کشد خونرسانی به بخش مرکزی انجام شود بخش مرکزی نسبت به هیپوکسی حساس تر است.



با تزریق رزین در عروق کلیه، شکل روبرو حاصل می شود که renal vasculature را نشان می دهد. کلیه در واقع بافتی مثل عضله ندارد و عمده اش از عروق ساخته شده و مانند یک گلوله از رگ است که داخلش هم کمی لوله و توبول هست. (قشر و مرکز در تصویر بالایی به خوبی قابل تفکیک هستند. در تصاویر پایینی هم یک گلوبومول دیده می شود).



{Resin cast of the renal vasculature of a rabbit, depicting both cortical and medullary vessels (scale bar = 1 mm). Note the diameters of cortical peritubular capillaries are considerably less than those of medullary vasa recta. (b) Cortical glomeruli showing afferent (upper vessel) and efferent arterioles and the capillary tuft (scale bar = 60 μm). (c) Juxtamedullary glomeruli showing afferent .

(upper vessel) and efferent arterioles and the capillary tuft (scale bar = 60 μm). Note the larger arteriole diameters of the juxtamedullary compared to the cortical glomerular arterioles, particularly the efferent arterioles (Evans, Roger G, et al., 2004)} .

کلیه یک ورودی اما دو خروجی دارد. یک بخشی از خون و پلاسمایی که به آن وارد می شود از طریق سیستم وریدی به بدن بازمی گردد، و بقیه ی آن هم ادرار را می سازد .

کلیه ها از طریق سه روند پایه، اعمالشان را انجام می دهند:

- **فیلتراسیون:** عبور مواد پلاسما از شبکه ی اول مویرگی به داخل نفرون
- **بازجذب:** از نفرون به شبکه ی دوم مویرگی
- **ترشح:** عبور مواد از شبکه ی دوم مویرگی به نفرون

$$\text{urinary excretion} = \text{glomerular filtration} + \text{secretion} - \text{reabsorption}$$

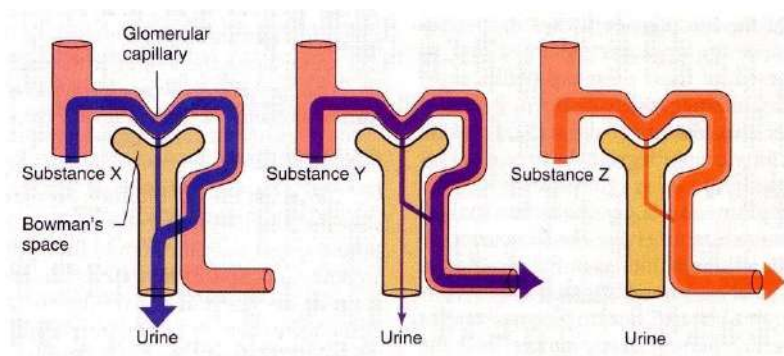
؟؟سوال: چرا در اولین شبکه ی مویرگی ترشح رخ نمی دهد؟ چون برآیند فشارها فقط به سمت خروج مواد از خون است.

فرآیند ترشح برای موادی است که ورودشان به نفرون فقط از طریق کپسول بومن کافی نیست و نیاز است مقدار بیشتری از آن ها دفع شود.

؟؟سوال: تفاوت بین secretion و excretion چیست؟ سرنوشت ماده ای که حاصل ل excretion است، خروج از مجاری دفع کننده به کالیس ها، لگنچه ،حالب و نهایتا دفع شدن است و دیگر هم در آن تغییری ایجاد نمی شود و غیرقابل برگشت است. اما ماده ای که secrete می شود، می تواند ترکیب شود ،دوباره بازجذب شده و یا اتفاقات دیگری برایش بیفتد .

با توجه به شکل‌ها ۴ حالت برای موادی که فیلتره شده اند وجود دارد:

- موادی که همه ی مقدار فیلتره شده شان بازجذب می‌شود و در ترکیب نهایی ادرار وجود ندارند. (شکل اول از راست) موادی که برای بدن مفید و ارزشمندند مانند گلوکز .
- موادی که قسمت عمده ی مقدار فیلتره شده شان بازجذب می‌شود و در ادرار نسبت به گلوکز کمترند. (شکل دوم) مانند سدیم، آب، پتاسیم، الکترولیت‌ها کلا.
- موادی که بدلیل ترشح، بیشتر از همه ی آنچه که فیلتره شده در ادرار دیده می‌شوند. (اگر فقط بخش فیلتره شده در ادرار می‌رفت، مسمومیت و شرایط خطرناک ایجاد می‌شد) کراتین در آقایان، سموم .
- موادی که هرچه فیلتره شده، دقیقاً در ادرار مشاهده می‌شود. (ترشح و بازجذب ندارند). (شکل A) پروتئینی مثل اینولین. با سنجش مقدار این پروتئین در ادرار به ازای مقدار معینی پلاسما فیلتره شده ، می‌توانیم عملکرد شبکه‌ی مویرگی اول یعنی فیلتراسیون گلومرولی کلیه را، مستقل از سایر بخش‌ها بدست آوریم.



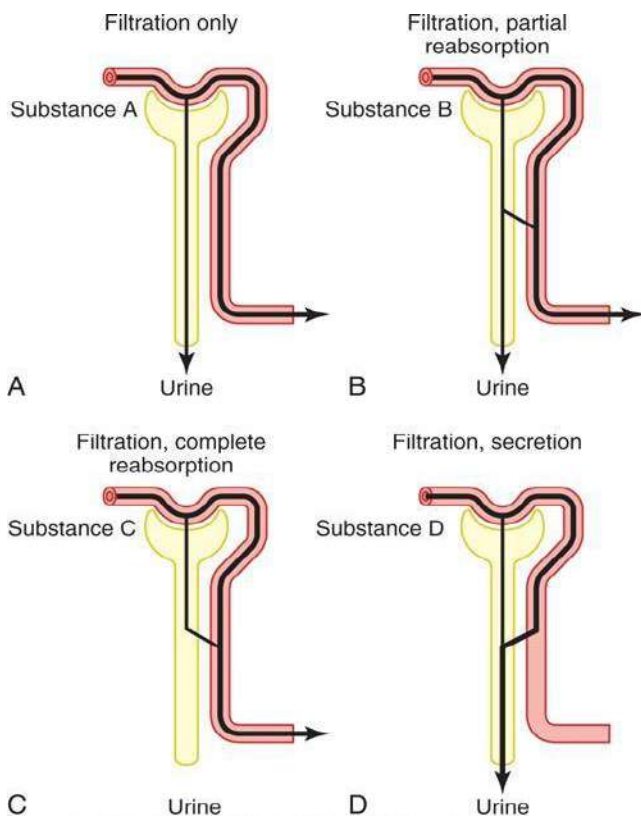
- اگر میزان دفع ماده ی D را بسنجیم چطور؟ عملکرد هر دو شبکه‌ی مویرگی را بررسی کرده ایم.

- شکل B ماده ای مثل سدیم و کلر را نشان می‌دهد چون بازجذب ندارد.

- پتاسیم هر سه روند پایه را دارد.

- اکثر پروتئین‌ها به ویژه درشت‌ها هیچ کدام را ندارند .

- بعضی از انواع خاص پروتئین‌ها هستند (مانند Tamm horsfall protein که نشان دهنده ی بیماری هاینر) که فقط ترشح دارند .



کنترل عصبی کلیه

کلیه بیشتر تحت تاثیر سیستم عصبی سمپاتیک است (نوراپی نفرین و دوپامین).

Nerve ending پاراسمپاتیک در کلیه دیده نشده. اگرچه ریختن استیل کولین روی کلیه روی رگها اثر می گذارد.

به این ترتیب سیستم سمپاتیک روی بسیاری از روندها مثل بازجذب سدیم، ترشح رنین و... نقش دارد.

در آزمایشی اعصاب کلیوی را با فرکانس های مختلف تحریک کردند. مشاهده شده که اگر فرکانس از حدی (۱ Hz) بالاتر رود، روی میزان دفع سدیم اثر می گذارد و باعث کاهش آن می شود. اگر بیشتر از ۲.۵ Hz بشود، روی دفع سدیم، **GFR (glomerular filtration rate)** و روی جریان خون کلیوی اثر می گذارد (در جهت کاهش). پس همه ی عملکرد های کلیه می توانند تحت اثر سمپاتیک قرار بگیرند.

اما در حالت طبیعی سمپاتیک خیلی نقشی ندارد و بیشتر، مکانیسم های انقباضی عضلات جدار عروقاند که تاثیرگذارند. به زبانی دیگر، مکانیسم های نورونیک در حالت طبیعی تاثیر ندارند و بیشتر، مکانیسم های میوژنیک موثرند. درحالات بیماری، سیستم سمپاتیک می تواند خیلی موثر باشد.

TABLE 38-2 Renal responses to graded renal nerve stimulation.

Renal Nerve Stimulation Frequency (Hz)	RSR ^a	$U_{Na}V$	GFR	RBF ^a
0.25	No effect on basal values; augments RSR mediated by nonneural stimuli.	0	0	0
0.50	Increased without changing $U_{Na}V$, GFR, or RBF.	0	0	0
1.0	Increased with decreased without changing GFR or RBF.	↓	0	0
2.50	Increased with decreased $U_{Na}V$, GFR, and RBF.	↓	↓	↓

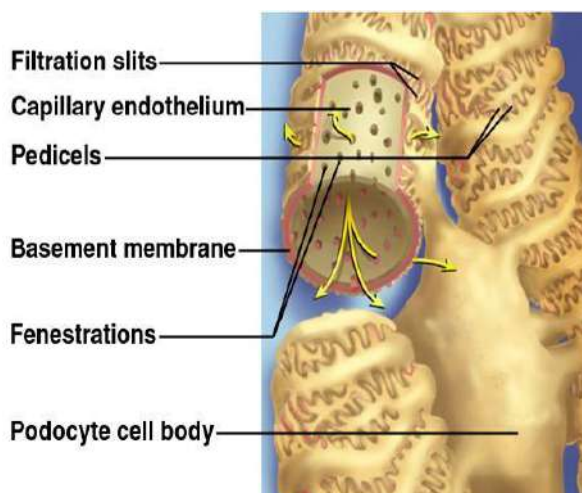
فیلتراسیون

تعریف: ۲۱٪ پلاسما و مواد محلول از شبکه ی اول مویرگی خارج می شوند و به کیسول بومن می ریزند

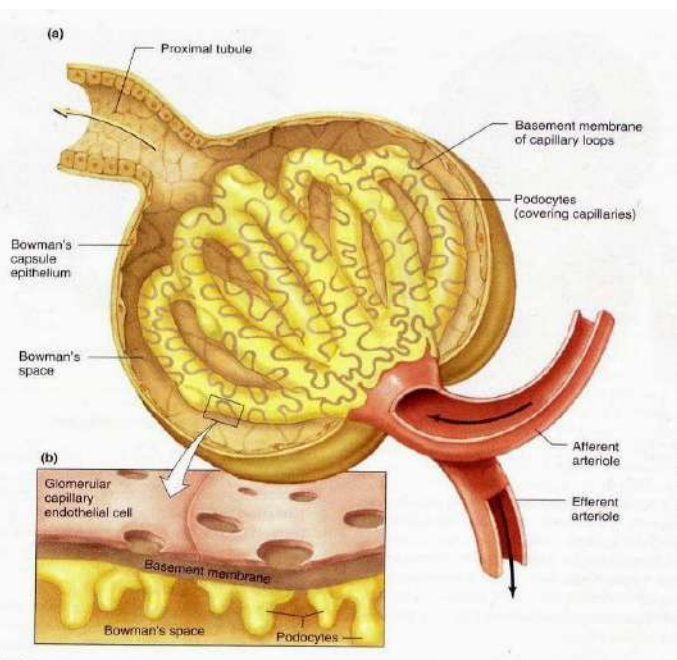
Passive movement of essentially protein-free fluid from capillaries to bowman's space

این مواد باید از یک غشای سه لایه به نام سد فیلتراسیون یا غشای گلومرولی رد شوند. این غشا شامل:

- اندوتلیوم جدار مویرگ (بصورت پنجره دار fenestrated)
- غشای پایه

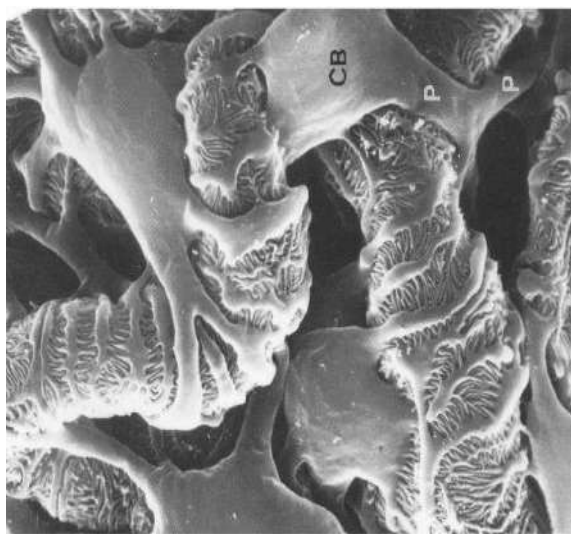


- اپیتلیوم کپسول بومن (یک لایه ی احشایی دارد که در ارتباط با مویرگ است و یک لایه ی جداری. در غشای سه لایه، فقط لایه ی احشایی مدنظر است) سلول های اپیتلیوم احشایی کپسول بومن همان پودوسیت هستند. Podocyte



این غشای گلومرولی با اینکه سه لایه دارد اما بدلیل تعداد و اندازه ی زیاد منافذ نفوذپذیری اش نسبت به سایر مویرگ های بدن خیلی بیشتر است (حدود ۱۱۱۱ برابر).

وضعیت این غشای سه لایه باید به صورتی باشد که مواد وقتی از مویرگ خارج می شوند مستقیماً به کپسول بومن بریزند. یعنی شکل کتاب گایتون که دو لایه ی جداری و احشایی کپسول بومن را دستنخورده و جدا از مویرگها کشیده اشتباه است و شکلی که می بینید شمای بهتری را نشان می دهد.



در شکل روبرو یک cell body دیده می شود که روی مویرگ را گرفته و مواد از بین پایک های podocyte processes آن عبور می کنند. در نتیجه فاصله ی بین پایکها نیز در تبادل مواد نقش دارد.

اگر دو لایه از سه لایه ی غشای گلومرولی را بوسیله هضم آنزیمی حذف کنیم تا فقط جدار اندوتلیوم مویرگ بماند، زیر میکروسکوپ عکس زیر حاصل می شود. دو چیز می بینیم:

- تخلخل بسیار زیاد اندوتلیوم مویرگ
- سایه ی سفیدی که متعلق به یک اریتروسیت است. اینجا می بینیم که با اینکه غشای گلومرولی خیلی متخلخل است، اما به هیچ ترتیبی امکان ندارد حتی ریز ترین گلبول ها هم به نفرون وارد شوند. در نتیجه اگر در ادرار خون ببینیم نشان دهنده ی آسیب به مجاری انتقال ادرار یا عفونت مثانه است.
- این سد فیلتراسیون براساس اندازه و بار الکتریکی ذرات به آنها اجازه ی ورود می دهد (یا نمی دهد).
- ذرات با قطری کمتر از ۴ نانومتر بدون توجه به بارشان رد می شوند. (freely filtered به آزادی فیلتره می شوند).

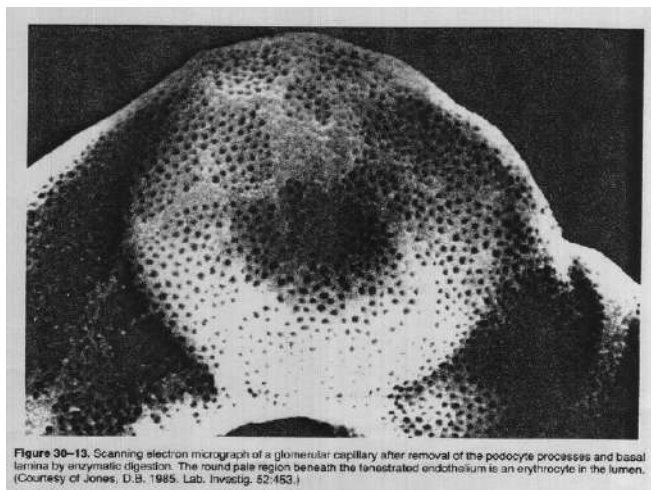


Figure 30-13. Scanning electron micrograph of a glomerular capillary after removal of the podocyte processes and basal lamina by enzymatic digestion. The round pale region beneath the fenestrated endothelium is an erythrocyte in the lumen. (Courtesy of Jones, D.B., 1985, Lab. Invest. 52:453.)

آب ($\text{\AA} 3$) ، اوره ($\text{\AA} 3,6$) ، سدیم هیدراته ($\text{\AA} 5,12$) ، پتاسیم هیدراته ($\text{\AA} 3,96$) ، گلوکز ($\text{\AA} 18,6$) همه ی این مواد قابلیت فیلتره شدن (filterability) یکسانی دارند (به ازادی آب) .

- ذرات با قطری بین ۴ تا ۸ نانومتر از نظر اندازه (size selectivity) مشکلی ندارند اما اگر داررای بار منفی باشند از نظر charge selectivity نسبت به آن‌ها repulsion داریم و دفعشان می کنیم (مثبت‌ها و خنثی‌ها راحت تر عبور می کنند) : آلبومین ($6,7 - 6 \text{ nm}$) که مقدار کمی از آن عبور می کند .
- ذرات بزرگتر از ۸ نانومتر که ابداء فیلتره نمی شوند: سلول های خونی و پروتئین های درشت .

✓ نکته: غلظت مواد محلول در گردش خون سیستمیک به وضوح با غلظتشان در کپسول بومن برابر است (اکثر مواد).

در بعضی بیماری‌ها (بویژه در کودکان) ممکن است بار های منفی روی سطح فیلتراسیون از دست برود و در نتیجه فقط سائز بتواند معیاری برای فیلتر کردن باشد؛ در نتیجه پروتئین های بیشتری می توانند فیلتره بشوند.

اندازه

RBC: $8\mu\text{m}$

Lymphocyte: $7-10\mu\text{m}$

پلاکت : $2\mu\text{m}$

Table 26-1. Filterability of Substances by Glomerular Capillaries Based on Molecular Weight

Substance	Molecular Weight	Filterability
Water	18	1.0
Sodium	23	1.0
Glucose	180	1.0
Inulin	5,500	1.0
Myoglobin	17,000	0.75
Albumin	69,000	0.005

این اسلاید رو باید حفظ کنید. قابلیت فیلتراسیون مواد با هم متفاوت. آب با وزن مولکولی ۱۸ را به عنوان مرجع گذاشته اند. اگر filterability آب را یک در نظر بگیریم، با وجود افزایش وزن قابلیت فیلتراسیون سدیم، گلوکز و اینولین هم یک است اما بزرگتر که میشن قابلیت فیلتراسیون کاهش پیدا می کند. filterability گلبول سفید و پلاکت صفر است

به غیر از سائز و بار، ساختمان این غشاها هم مهم اند

برای مثال در بعضی از نقص های ژنتیکی (یا پیدایش تدریجی موتاسیون) بعضی از پروتئین ها (مثل podocin یا nephrin یا α -actinin) یا نیستند یا ساختارشان عوض می شود که این موضوع ممکن است سبب فیلتره شدن پروتئین هایی که نباید فیلتره شوند بشود و شرایط مخاطره آمیزی ایجاد کند.

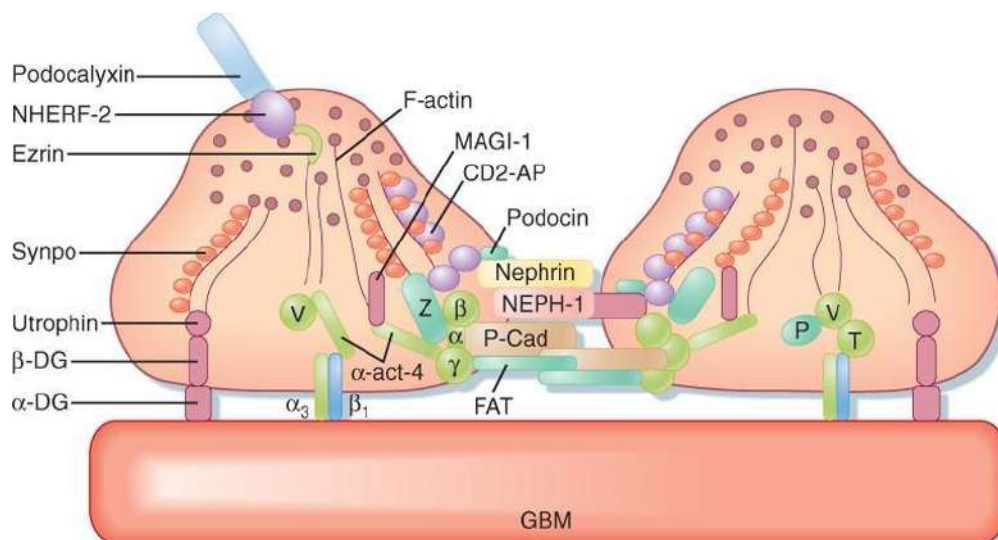
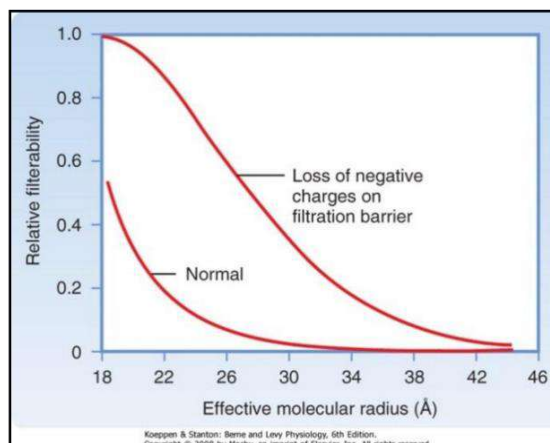
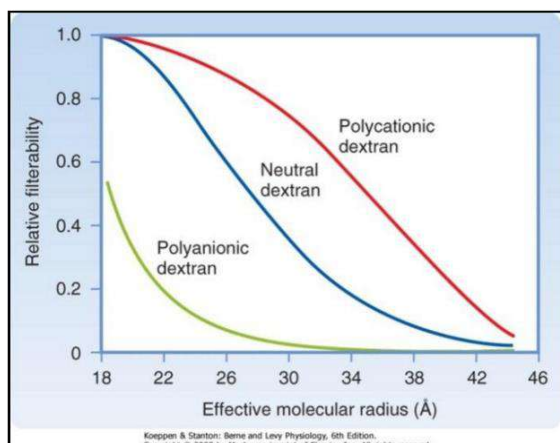


TABLE 38-3 Agents causing contraction or relaxation of mesangial cells.

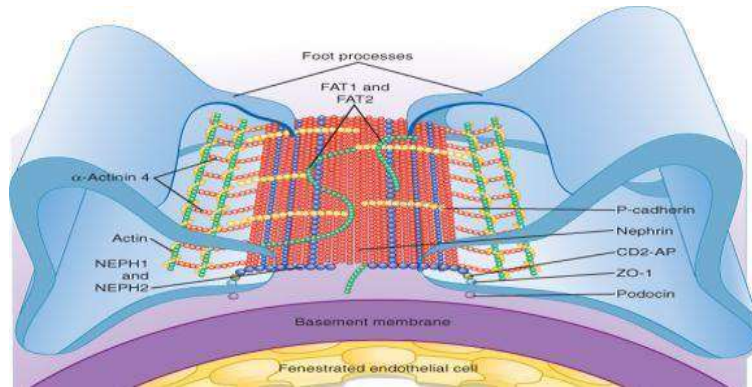
Contraction	Relaxation
Endothelins	ANP
Angiotensin II	Dopamine
Vasopressin	PGE ₂
Norepinephrine	cAMP
Platelet-activating factor	
Platelet-derived growth factor	
Thromboxane A ₂	
PGF ₂	
Leukotrienes C ₄ and D ₄	
Histamine	

به غیر از سلول های اندوتلیال و اپی تلیال، سلول های mesangial نیز وجود دارند که وظیفه ی کنترل جریان عبور مواد را دارند. در بین مویرگ ها قرار گرفته اند و عبور پلاسما را از داخل رگ ها کنترل می کنند و برخلاف غشای سه لایه دارای نفوذ پذیری انتخابی نیستند بلکه کل میزان فیلتراسیون گلومرولی و جریان خون را تحت کنترل قرار می دهند و بیشتر به عنوان ساپورت ساختمانی در داخل اولین شبکه ی مویرگی اند. همچنین این سلول ها خاصیت فاگوسیتوزی و خاصیت ترشعی دارند و یک سری مواد نیز می توانند روی این سلول ها اثر گذاشته و موجب انقباض یا ریلکسیشن آن ها شوند. در کل سلول های بسیار فعالی هستند که روی میزان فیلتراسیون گلومرولی اثر می گذارند.

- دقت شود، نمودارها برای اندازه ی شعاع ذرات کشیده شده اند. در یک شعاع ثابت، دکستران های کاتیونی و خنثی بیشتر از دکستران های آنیونی فیلتره می شوند.



در این شکل هم دوباره منافذ را (استطاله ای یا مستطیلی یا slit pore) را داریم .



(Renal Blood Flow) RBF

می‌دونیم کلیه‌ها اندام‌هایی هستند که خون بسیار زیادی به آن‌ها وارد می‌شود تقریباً یک پنجم برون ده قلبی در هر دقیقه یا ۱۱۱۱ - ۱۲۱۱ میلی لیتر در دقیقه جریان خون کلیوی است که ۹۹٪ آن پلاسماست پس ۰۲۹ cc در دقیقه، renal plasma flow (RPF) است. ۲۱٪ از این پلاسما در کپسول بومن فیلتره می‌شود که می‌شود ۱۲۹ ml در دقیقه که به آن glomerular filtration rate (GFR) می‌گویند. یک کسری هم داریم به اسم filtration fraction که همون ۲۱٪ است که ممکن است کم یا زیاد شود.

RBF = 1100-1200 ml/min

RPF = 625 ml/min

GFR = 125 ml/min

F. F. = GFR

RPF

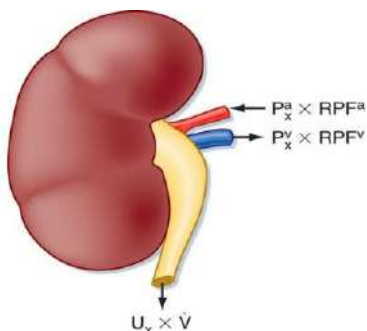
اگر GFR در ۰۱ و سپس ۲۴ ضرب کنیم میزان فیلتراسیون در یک روز به دست می‌آید که می‌شود ۱۸۱ L.

• این اعداد برای مجموع دو کلیه است

- RBF in the adult:
1200 ml/min = 20%–25% of the cardiac output (C.O.)
- RBF in fetal kidney = 2% of the C.O.
- Neonate RBF, when corrected for a body surface area²
- of 1.73 m², is only 1 of adults (4-5% of C.O.).

• منشا مایع آمنیوتیک ادرار جنین است. جنین یک مایع شبیه پلاسما دور و بر خودش در ست می‌کند و بعد آن را می‌بلعد و بعد از طریق خونس وارد Placenta شده به بدن مادر می‌رود و دفع می‌شود. پس چیزی به عنوان دفع ادرار در جنین نداریم.

GFR



اصلی ترین Function در کلیه فیلتراسیون است. GFR حاصل ضرب ضریب فیلتراسیون و اختلاف فشارهاست.

فیلتراسیون هم به اختلاف فشارها و هم مساحت سطح مویرگی و ضخامت مویرگی و هم سلامت مویرگ‌ها بستگی دارد.

این اسلاید هم تدریس نشد.

Input Renal artery $P_x^a \times RPF^a$	=	Output Renal vein + ureter $(P_x^v \times RPF^v) + (U_x \times V)$
---	---	--

BU10



تاریخ

شنبه ۹۸/۳/۲۵

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (روندهای پایه فیلتراسیون و بازجذب کلیوی)

تعداد صفحات

۲۶

استاد

دکتر کدخدایی

اعضای گروه

- ملیکا هاشمی
- علی کوهبندی
- زهره غیاثی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

موادی که بار مثبت دارند با آزادی بیشتری نسبت به مواد خنثی و منفی فیلتر می شوند، چون روی این غشاء ۳ لایه پروتئین های درشت با بار منفی نشسته اند و منفی های بزرگتر را بیشتر را بیشتر دفع می کنند.

Minimal change nephropathy

با میکروسکوپ نوری تغییرات کلیه قابل تشخیص نیست ولی بارهای منفی به دلایل مختلفی مثل واکنش های ایمنولوژیک از بین رفته اند و در این صورت پروتئین هایی که نمی توانستند به علت بار منفی خود وارد گلومرول شوند مانند آلبومین، وارد گلومرول می شوند (loss of the negative charge of anti-pressure barrier) و فیلتراسیون آنها افزایش می یابد.

غلظت موادی که freely filtration هستند مانند K^+ ، Na^+ و ... در کپسول بومن مشابه پلاسما است با وجود این که می گوئیم فقط ۲۰ درصد پلاسما فیلتره می شود، علت آن است که آب هم به همین میزان فیلتره می شود.

بعضی مواد غلظتشان در فیلتراسیون نسبت به پلاسما کمتر است، اینها موادی اند که خودشان کوچک اند ولی به پروتئین ها متصل می شوند مانند Ca^{2+} ، اسیدهای چرب، داروها (آنتی بیوتیک، بتامتازون و ...). در مورد داروها می خواهیم به محض اینکه وارد بدن شد دفع نشود. کاری که برای جلوگیری از این امر انجام می دهند: مثلاً در مورد بتامتازون آن را به صورت (Long Acting) LA می سازند، خود این مواد کوچک اند ولی آن را به گونه ای تغییر می دهند زمانی که وارد بدن شد به پروتئین ها بچسبد و مشمول فیلتراسیون نشود. پس به طور مثال در خصوص یون کلسیم غلظت آن در کپسول بومن ۶۰ درصد غلظت آن در پلاسما است (۶۰ درصد یون کلسیم قابل فیلتراسیون است).

به جز سایز و بار الکتریکی ساختمان منافذ گلومرولی نیز اهمیت دارد به طور مثال بعضی ها پروتئین پودوسین و آلفا اکتینین را به صورت ارثی ندارند که می تواند موجب پروتئینوریا خاص شود.

در جلسه گذشته درباره اولین مکانیسم پایه ی کلیه یعنی فیلتراسیون صحبت کردیم. سلول های مختلفی در روند فیلتراسیون یا تصفیه گلومرولی دخالت دارند:

- آندوتلیال
- اپیتلیال احشایی کپسول بومن
- مزانشیال

در بین مویرگ ها قرار گرفته اند و بین آنها شاخه زدند. عبور پلاسما را از داخل رگ ها کنترل می کنند و برخلاف غشای سه لایه دارای نفوذ پذیری انتخابی نیستند بلکه کل میزان فیلتراسیون گلومرولی و جریان خون را تحت کنترل قرار می دهند و بیشتر به عنوان ساپورت ساختمانی در داخل اولین شبکه ی مویرگی اند. همچنین این سلول ها خاصیت فاگوسیتوزی و خاصیت ترشحی دارند و یک سری مواد و شرایطی مانند خونریزی نیز می توانند روی این سلول ها اثر گذاشته و موجب انقباض (کاهش مساحت مویرگی) یا ریلکسیشن (افزایش مساحت مویرگی) آنها شوند. در کل سلول های بسیار فعالی هستند که روی میزان فیلتراسیون گلومرولی اثر می گذارند.

برای محاسبه میزان فیلتراسیون گلومرولی ابتدا لازم است میزان جریان خونی را که در هر دقیقه به کلیه ها می رسد بدانیم.

RBF یا جریان خون کلیوی در یک انسان ۷۰ کیلوگرمی (که average فیزیولوژیک است و ۳۰۰ گرم وزن بدن یا ۰.۴ در صد وزن بدن را کلیه‌ها تشکیل می‌دهند) ۱۱۰۰-۱۲۰۰ ml/min می باشد که از این مقدار خون بیش از ۵۰٪ آن پلاسما است و RPF یا جریان پلاسمایی کلیوی حدود ۶۲۵ ml/min می‌باشد.

از میزان پلاسمایی که در هر لحظه به کلیه‌ها وارد می‌شود ۲۰٪ یا یک پنجم آن در اولین شبکه ی مویرگی می‌تواند فیلتره شود و بقیه به دومین شبکه ی مویرگی می‌رود.

GFR یا میزان فیلتراسیون گلومرولی برای دو کلیه ۱۲۵ ml/min است.

دقت کنید که اعداد ذکر شده برای دو کلیه می‌باشد و دو کلیه را یک عضو در نظر میگیریم.

چه میزان مایع از طریق نفرون‌های هر دو کلیه در طول شبانه روز فیلتره می‌شود؟

$$125 \times 60 \times 24 = 180000 \text{ ml/24h (180 lit/24h)}$$

بنابراین GFR ۱۸۰ لیتر در ۲۴ ساعت می‌باشد و GFR شاخص اصلی فعالیت و کارآمدی کلیه است. اگر میزان GFR ۲۵ درصد کم شود mild renal failure داریم، بین ۲۵ تا ۵۰ درصد کاهش باید moderate RF و بیش از ۵۰ درصد کاهش severe RF رخ می‌دهد.

حالا اگر از یک فرد GFR را اندازه گرفتیم و ۷۰ بود آیا به این معناست که renal failure دارد؟ خیر GFR به وزن، سن (بعد از ۴۰ سالگی شروع به کاهش عملکرد کلیه)، جنسیت (در خانم‌ها حدود ۱۰ درصد پایین تر است) نیز ارتباط دارد.

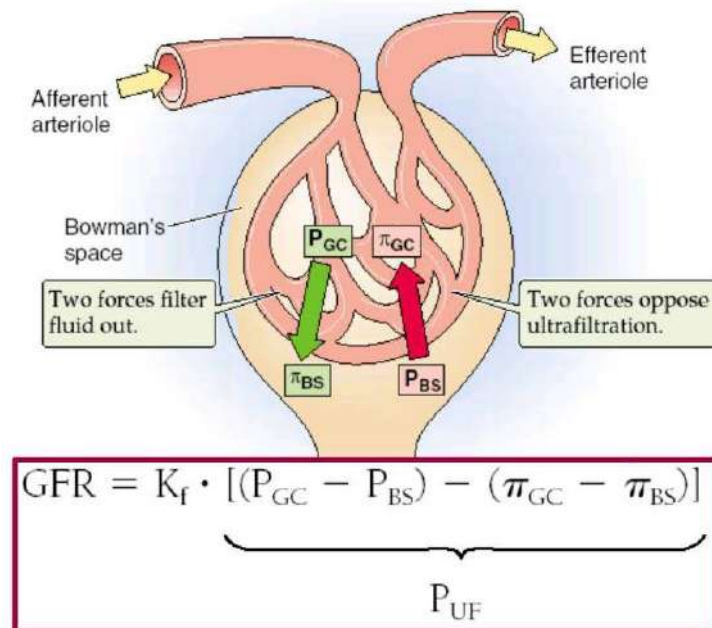
$$\text{Filtration fraction (کسر فیلتراسیون)} = \text{GFR/RPF}$$

در حالت عادی ۲۰٪ است ولی می‌تواند کم و زیاد شود که روی پارامترهای زیادی مثل بازجذب اثر دارد اگر F.F زیاد شود یعنی اب پلاسما را زیاده‌تر کشیدیم و غلیظ تر شده است و احتمالاً بازجذب افزایش خواهد یافت.

میزان جریان خون کلیوی RBF در دوران جنینی ۲٪ cardiac output است و بعداً افزایش می‌یابد. با وجود اینکه با ۲ میلیون نفرون به دنیا می‌آییم ولی همه ی آنها functional نیستند. در ۳-۴ سالگی (حدود ۳ سالگی) کلیه‌ها از نظر آناتومی و بالغ می‌شوند (adult kidney). بعد از ۳-۴ سالگی که کلیه‌ها بزرگ می‌شوند، تنها اندازه ی توپول‌ها تغییر می‌کند و از نظر تعداد سلول و نفرون تغییر پیدا نمی‌کند.

کمی کردن GFR

$$GFR = K_f \times [(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]$$



برای انجام شدن فیلتراسیون به یک سطح منفذ دار و متخلخل نیاز داریم که با K_f (ضریب فیلتراسیون) آن را نشان می‌دهند که به دو پارامتر بستگی دارد:

- میزان نفوذپذیری یا عکس ضخامت غشا سه لایه
- surface area یا سطح مقطع و مساحت غشا سه لایه

$\Delta P = 10 \text{ mmHg}$ (net filtration pressure) به چهار فشار زیر بستگی دارد:

- P_{GC} : فشار هیدرواستاتیک مویرگ گلومرولی، که به نفع فیلتراسیون است $\approx 60 \text{ mmHg}$
- P_{BS} : فشار هیدرواستاتیک کپسول بومن، که مخالف فیلتراسیون است $\approx 18 \text{ mmHg}$
- π_{GC} : فشار اسمزی کلئیدی مویرگ گلومرولی، که مخالف فیلتراسیون است $\approx 32 \text{ mmHg}$
- π_{BS} : فشار اسمزی کلئیدی کپسول بومن، اگر پروتئینی فیلتره شود به نفع فیلتراسیون خواهد بود (حدود صفر)

در هر دقیقه، 125 ml مایع با فشاری برابر 10 mmHg از طریق نفرون‌های هر دو کلیه که در مجموع سطحی به اندازه یک متر مربع تشکیل می‌دهد فیلتره می‌شود.

تغییر K_f نشاندهنده یک تغییر مزمن و گاهی پاتولوژیک در بدن است.

عوامل موثر بر GFR

تصلب شرایین (آترواسکلروز) که رگ قدرت انقباض را از دست بدهد، رسوب کلسترول ایجاد شود و قدرت هدایتشان کم شود، نفوذپذیری آن‌ها کم می‌شود و ضخامتشان افزایش می‌یابد، با اثر بر K_f و کاهش آن، باعث کاهش GFR می‌شود. بسیاری از داروها

و بیماری‌هایی مثل دیابت، فشارخون درمان نشده چون بر روی رگ‌ها اثر تخریبی دارند و باعث نفروپاتی می‌شود که خود را با کاهش Kf نشان می‌دهد که در نهایت باعث کاهش GFR می‌شوند.

اگر کسی سنگ کلیه داشته باشد یا کمپلکس اسید اوریک تشکیل شده باشد، P_{BS} را افزایش می‌دهد، GFR را کاهش می‌دهد. اگر ماده ای حالب را ببندد بالای انسداد مجاری گشاد می‌شوند که باعث هایدرنفرسیس می‌شود که از اولین علایم تشخیصی مشکلات کلیوی است.

کاهش جریان خون کلیوی باعث کاهش GFR می‌شود و افزایش جریان خون کلیوی باعث افزایش GFR می‌شود که هر دو با اثر بر P_{GC} است.

اگر به علت از بین رفتن و آسیب دیدن یک سری از مویرگ‌ها جریان خون کلیوی افزایش بیاید، حتی اگر فشار هیدرواستاتیک مویرگ‌های گُلومرولی را ثابت نگه داریم، GFR افزایش می‌یابد. همانطور که گفتیم جریان خون کلیوی اصلی ترین عامل کنترل کننده GFR است.

اول از همه P_{GC} که اشاره شد ولی اگر ثابت بماند، علت تغییر GFR این است که چون خون زیادی آمده است، و فشارمندی (یعنی فشار اسمزی کلئیدی که مانع فیلتراسیون می‌شود) اثر ممانعتی کمتری می‌تواند بگذارد.

اگر فشار خون افزایش یابد، GFR افزایش می‌یابد و برعکس. GFR و فشارخون هم جهت هستند ولی به یک اندازه تغییر نمی‌کنند؛ چون در کلیه خودتنظیمی داریم. اثر فشار خون روی GFR از سایر عوامل مهم تر است.

فشارخون بیشتر از همه روی PGC اثر می‌گذارد. لازم به ذکر است روی همه ی عوامل اعمال اثر می‌کند ولی برای سادگی مهم ترین آن ذکر می‌شود.

اگر شریانچه آوران به هرمیزان تنگ شود، GFR کاهش می‌یابد؛ زیرا بعد از تنگی فشار هیدرواستاتیک کاهش می‌یابد. اگر شریانچه آوران به هرمیزان اتساع یابد، GFR افزایش می‌یابد.

تنگی شریانچه ی وایبران چون فیلتراسیون قبل از تنگی است؛ بنابراین، این تنگی باعث افزایش فشار و در نتیجه افزایش GFR می‌شود اما این افزایش یک حدی دارد. اگر تنگی شریانچه وایبران به حدی باشد که جلوی جریان روان خون را بگیرد، GFR کاهش می‌یابد و نیز با تنگ کردن به حدی که مقاومت بیش از سه برابر افزایش یابد چون فشار اسمزی زیاد می‌شود GFR کاهش می‌یابد.

بنابراین اثر تنگی وایبران بر روی میزان GFR، ۲ فازی است (یعنی تنگی خفیف تا متوسط، باعث افزایش GFR و تنگی شدید باعث کاهش GFR می‌شود) اما اثر تنگی آوران روی میزان GFR، تک فازی است. در کل تنگی در هر دو باعث کاهش جریان خون کلیوی می‌شود.

در فردی که مشکل کلیوی دارد، درحالی که قلب و رگ‌های او سالم هستند، یعنی تنها دچار renal stenosis شده، تنگی شریان کلیوی موجب افزایش فشار خون سیستمیک Hypertension می‌شود. درواقع چه آوران تنگ شود و چه وایبران، در هر صورت فشار سیستمیک بالا می‌رود. ۸۰ تا ۹۰ درصد افراد دارای فشار خون بالا دارای شکل کلیوی هستند.

اگر فشار انکوتیک در خون بالا برود (افزایش پروتئین‌های خون) باعث کاهش GFR می‌شود.

شریانچه ی آوران به صورت قوی توسط سمپاتیک عصب دهی می شود اما بقیه ی شریانچه ها به صورت معمول عصب دهی می شوند. تحریک سمپاتیک، GFR را کم می کند اما اگر تحریک آوران و وبران توسط سمپاتیک به یک اندازه بود، GFR تغییری نمی کرد.

تحریک سمپاتیک اگر خفیف تا متوسط باشد، خیلی روی GFR اثر ندارد (مثل تحریک ۵٪ به خاطر تونوس سمپاتیک)؛ مثل عصبانیت، ورزش و ... اما تحریکات شدید سمپاتیک به علت اثر زیاد روی آوران، GFR را کاهش می دهد اما هنگام خواب که اثر سمپاتیک کاهش یافته و تونوس سمپاتیک از بین می رود GFR اندکی افزایش می یابد این بررسی تک عاملی سمپاتیک هنگام خواب است ولی چون فشار خون هنگام خواب کاهش می یابد به طور کلی GFR کلیه در هنگام خواب کاهش می یابد و برای جلوگیری از ایجاد سنگ کلیه قرص های کلسیم در شب مصرف نشوند.

اختلالات ایجاد شده توسط واکنش های دفاعی، ایسکمی مغزی و خونریزی شدید باعث تحریک شدید سمپاتیک شده و در نتیجه GFR کاهش می یابد.

در جریان خونریزی شدید و افزایش تحریک سمپاتیک (یا کنترل درازمدت GFR با تحریک سمپاتیک) فشار خون کل بدن زیاد می شود و GFR به صفر میرسد. عروق اصلی کلیوی بسته می شود. درواقع در این زمان اولین عضوی که فدا می شود، کلیه ها هستند (که دچار نکروز می شوند).

در عمل جراحی قلب باز، فشارخون به حد زیادی پایین می آید که این سبب آسیب به کلیه و از دست رفتن بخشی از function آن می شود.

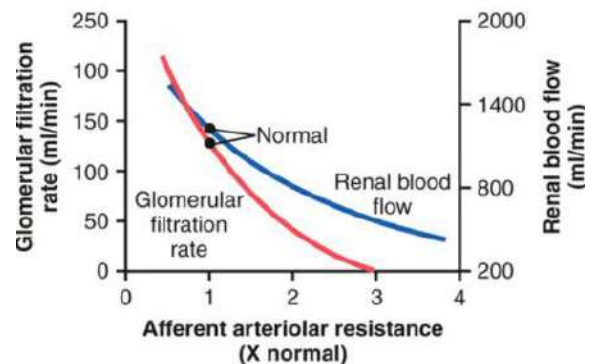
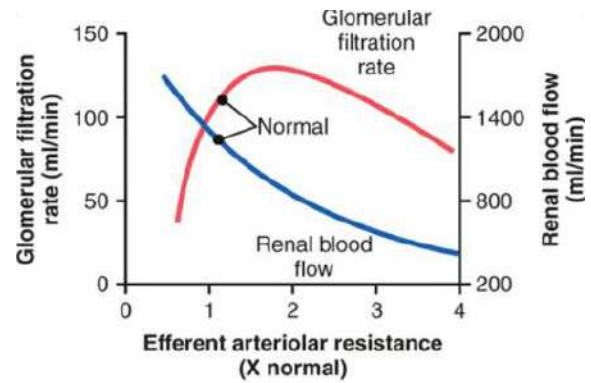
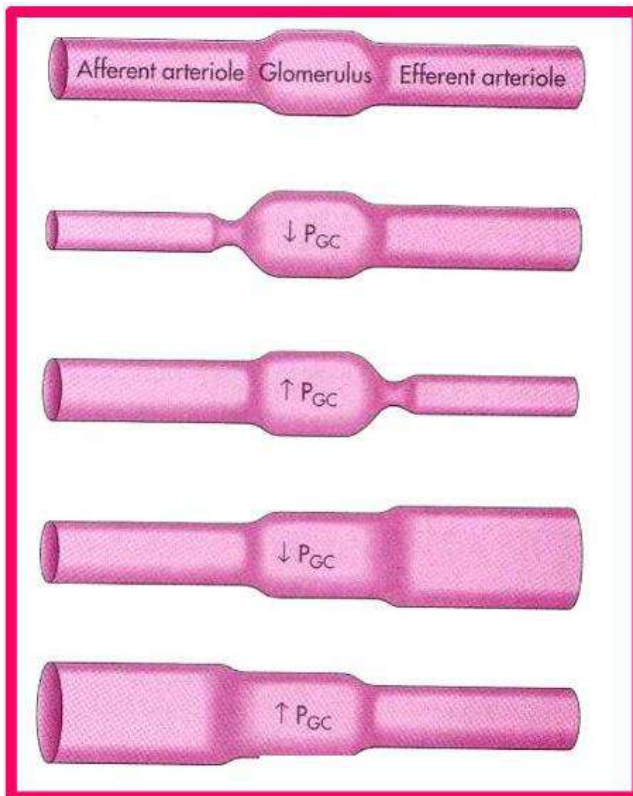
اگرچه تحریک سمپاتیک خفیف تا متوسط روی GFR خیلی اثر نمی گذارد اما روی برون ده ادراری بسیار تاثیر دارد (می تواند برون ده ادراری را کم بکند یا حتی به صفر برساند).

انقباض سلول های مزانشیال GFR را کم کرده و ریلکسیشن آن ها GFR را زیاد می کند.

آخر مویرگ گلومرولی net filtration rate برابر با صفر است. درحالت طبیعی از ابتدا به انتهای مویرگ گلومرولی فشار اسمزی کلئیدی خون از ۲۸ به ۳۶ میلی متر جیوه می رسد و بطور متوسط ۳۲ mmHg است اما اگر کسر فیلتراسیون (FF) افزایش شود یا فشار کلیوی زیاد شود این افزایش فشار اسمزی کلئیدی خون زودتر حاصل می شود، پس فیلتراسیون زودتر متوقف می شود و بالعکس.

اگر به دلیلی مقاومت شریانچه آوران افزایش یابد، جریان خون کلیوی (RBF) کم می شود و فشار P_{GC} کم می شود، پس GFR هم کم می شود.

اگر مقاومت وبران افزایش یابد، اگرچه RBF کاهش می یابد ولی به دلیل افزایش P_{GC} ، GFR هم زیاد می شود.



هورمون ها

نوراپی نفرین، اپی نفرین، میانجی های سمپاتیک، اندوتلین و فاکتوری که از رگ های آ سیب دیده ترشح می شود (همگی تنگ کننده عروق هستند)، باعث کاهش GFR می شود. گشادکننده های رگی مثل پروستاگلاندین و نیتریک اکساید به طور عمده باعث افزایش GFR می شوند.

استثناء

آنژیوتانسین II از تنگ کننده های عروق است اما از کاهش GFR جلوگیری می کند. (متوقف کننده های عمل آنژیوتانسین ۲ مانند ACE inhibitors از عمل آن جلوگیری می کنند).

علت: آنژیوتانسین II بیشتر روی شریانچه و ابران گیرنده دارد (پس روی همه ی عروق گیرنده دارد اما روی وبران از همه بیشتر است). بنابر گایتون روی شریانچه آوران هم گیرنده دارد اما پروستاگلاندین ها از اثر آن جلوگیری می کنند شریانچه وبران نسبت به آنژیوتانسین II حساس تر است.

چند سوال برای مرور مطالب جلسه پیش

۱- بالارفتن کدام یک از موارد زیر موجب افزایش GFR می شود؟

الف) فشار انکوتیک پلاسما

ب) فشار هیدرواستاتیک کپسول بومن

✓ ج) غلظت آلبومین فیلتراسیون گلومرولی

د) غلظت پتاسیم خون

۲- معمولاً جریان خون کبدی به دلیل ذیل کاهش می یابد:

الف) کاهش فعالیت پاراسمپاتیک

ب) افزایش فعالیت سمپاتیک

ج) افزایش ترشح آلدوسترون

د) کاهش ترشح رنین

۳- قابلیت فیلتراسیون کدام یک از موارد زیر متفاوت است؟

الف) کلسیم

ب) گلوکز

ج) میوگلوبین

د) پروتئین کوچک

۴- افزایش تحریک سمپاتیک چه تأثیری بر GFR دارد؟

الف) افزایش

ب) کاهش

ج) بی اثر

د) نامشخص

۵- ضریب فیلتراسیون با کدام یک از موارد ذیل ارتباط مستقیم دارد؟

الف) فشار هیدرواستاتیک مویرگی

ب) فشار اسمزی کلئیدی مویرگی

ج) ضخامت غشا مویرگ

د) مساحت سطح مویرگ ✓

۶- افزایش کدام یک باعث افزایش GFR نمی‌شود؟

الف) جریان خون کلیوی

ب) تحریک سمپاتیک

ج) فشار خون شریانی

د) فشار اسمزی کلئیدی کپسول بومن

ترکیب فیلترای گلومرولی در مقایسه با پلاسما همان است که سلول‌های خونی و پروتئین‌های درشت از آن حذف شده است و همچنین بعضی از داروها و نیز اسیدهای چرب و پنجاه درصد یون کلسیم که به پروتئین‌ها چسبیده است نیز متفاوت است و مقدار فیلترای آن‌ها کمتر است. از این تفاوت برای حفظ غلظت داروها در خون استفاده می‌شود. اگر این داروها به پروتئین‌ها بچسبند حفظ می‌شوند و کلیه آن‌ها را به عنوان عامل خارجی وارد ادرار نمی‌کند.

درست است که مهم‌ترین شاخص ارزیابی function کلیه، GFR است اما با داشتن تنها GFR نمی‌توان به function کلیه پی برد؛ بلکه باید بیمار دیده شود و از لحاظ سن و جنس و ... بررسی شود چون در اقصای مختلف جامعه ثابت نیست. در خانم‌ها GFR مقداری کمتر است و در بچه‌های زیر ۳ سال GFR مسلماً کمتر است و GFR هرکس را نسبت به خودش می‌سنجیم. با افزایش سن

تقریباً به ازای هرسال ۱۰٪ نفرون‌ها را از دست می‌دهیم پس نگران از دست دادن نفرون‌ها نیستیم چون در بدن physical adaption وجود دارد اما در یک فرد اگر GFR:

- رو به کاهش باشد، یعنی بیماری کلیوی فرد رو به پیشرفت است.
- رو به افزایش باشد، یعنی بیماری کلیوی فرد در حال درمان است.

صدمه عملکردی به کلیه دو نوع است:

۱. موقتی مثل سنگ کلیه

۲. دائمی مثل افزایش سن که در آن نفرون‌ها می‌میرند.

در اثر صدمه موقتی یا دائمی عملکرد کلیه نگرانی زیادی وجود ندارد؛ چون نفرون‌های باقی مانده دچار physiological adaptation می‌شوند و عملکردشان افزایش می‌یابد. به طور مثال فرد بعد از اهدای کلیه، ۵۰٪ نفرون‌های خود را دارد اما با گذشت تنها یک هفته از اهدا همان ۵۰٪ نفرون‌ها که باقی مانده اند، عملکردشان تا ۷۰٪ عملکرد اولیه کلیه می‌رسد. عملکرد کلیه‌ها نمی‌تواند به صد درصد اولیه برسد زیرا فشار در بستر مویرگی ثابت کلیه خیلی بالا می‌رود و باعث آسیب کلیه می‌شود پس به تدریج بسترهای مویرگی گسترده می‌شود و کلیه باقی مانده تا حدی بزرگ می‌شود.

ما اگر ۲۵ درصد نفرون‌هایمان از دست بدهیم: mild renal failure

اگر تا ۵۰ درصد نفرون‌ها را از دست بدهیم: moderate renal failure

اگر بیش از ۵۰ درصد آن‌ها را از دست بدهیم: severe renal failure

سوال

آیا بارهای منفی غشای پایه مانعی برای فیلتراسیون یون‌های منفی مانند کلر و بیکربنات است؟ خیر

ضریب فیلتراسیون با کدام عامل ارتباط مستقیم دارد؟

(۱) فشار هیدروستاتیک مویرگی (۲) ضخامت غشای مویرگ

(۳) فشار اسمزی کلوییدی مویرگ (۴) مساحت سطح مویرگی

گزینه ۴ صحیح است

افزایش میزان جریان خون کلیوی در یک فشار هیدروستاتیک گلومرولی ثابت موجب چه تغییری در GFR می‌شود؟ افزایش

در بحث فیلتراسیون کدام جمله صحیح نیست؟

(۱) تنگی شریانه و ابران میزان جریان خون کلیوی را کاهش می‌دهد

(۲) کاهش قابلیت هدایت غشای مویرگی گلومرولی و تقلیل تعداد مویرگ‌ها فعال گلومرولی از علل کاهش GFR است

(۳) گشاد شدن ارتریول آوران هم GFR هم فشار هیدروستاتیک گلومرولی را افزایش می‌دهد

(۴) بعضی بیماری‌ها با افزایش ضخامت مویرگ باعث افزایش ضریب فیلتراسیون می‌شوند

گزینه ۴ صحیح است

افزایش دوبرابری مقاومت شریانچه‌های و ابران به ترتیب چه اثری بر میزان فیلتراسیون گلومرولی و فشار سیستمیک دارد؟

افزایش-افزایش

پسری هشت ساله به بیمارستان منتقل می‌شود جهت بررسی فوری عملکرد کلیوی چه اندازه گیری را پیشنهاد می‌کنید؟

کراتین و اوره

بازجذب

یعنی انتقال آب و مواد از درون سیستم توبولی به دومین شبکه مویرگی (سوال امتحان) در کپسول بومن بازجذب نداریم.

بازجذب توبولی ۲ ویژگی دارد:

۱- بازجذب به صورت انتخابی (selective) است

- همه ی گلوکز و آمینواسید بازجذب می‌شود.
- سدیم و آب و اوره و الکترولیت‌ها به طور نسبی بازجذب می‌شوند.
- بعضی مثل کراتینین اصلا بازجذب نمی‌شوند.

۲- از نظر مقداری زیاد است

- نکته : در کپسول بومن بازجذب نداریم چون فشار فیلتراسیون زیادی داریم.

درواقع برای به دست آوردن میزان فیلتراسیون یک ماده:

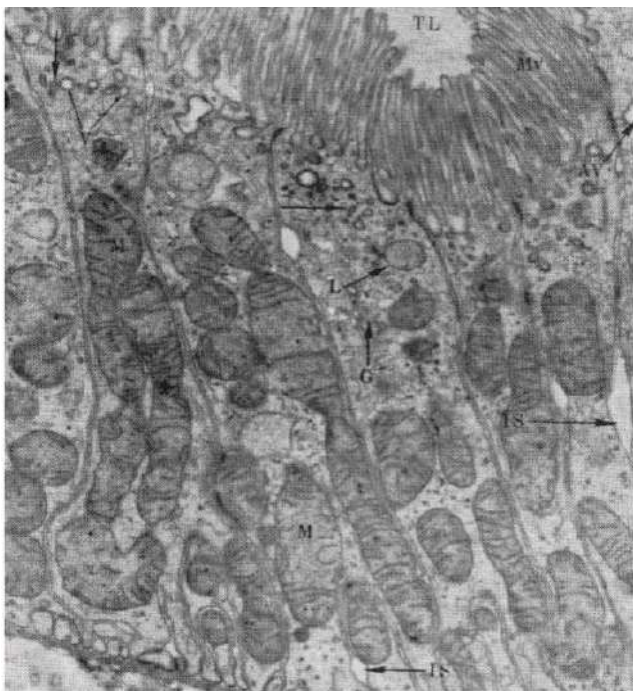
(مقدار فیلتر شده یک ماده قطعا در امتحان خواهد بود)

میزان فیلتراسیون = غلظت پلاسمایی $\times$ GFR

مثلا غلظت گلوکز خون ۹۰ mg/dl است (چیزی حدود ۱۰۰ mg/dl) یعنی ۱gr/1L. پس در یک شبانه روز حدود ۱۸۰ gr گلوکز فیلتره می‌شود و همه آن بازجذب می‌شود.

چیزی در حدود دو سوم پروتئین‌ها می‌تواند فیلتره شود.

بازجذب از نظر مقدار بسیار زیاد است؛ یعنی در هر شبانه‌روز در کلیه‌ها از ۱۸۰ L فیلتراسیون، ۱۷۸,۵ L آن بازجذب می‌شود (۹۹٪ سدیم و ۹۰-۹۹ درصد آب بازجذب می‌شود) یا از ۱۲۵ سی سی ۱۲۴ سی سی در دقیقه به صورت پردازش شده به بدن باز می‌گردد.



بازجذب در تمام قسمت‌های سیستم توبولی به جز کپسول بومن صورت می‌گیرد. نفرونی که بلندتر است، بازجذب بیشتری خواهد داشت.

توبول پروگسیمال لوله ای است که اولین قسمت بازجذب را انجام می‌دهد و از یک ردیف سلول تشکیل شده که غشای قاعده ای این سلول‌ها چین خورده است و مجاری قاعده ای را می‌سازد و غشای قاعده ای آن **brush border** است؛ بنابراین سلول‌های اپیتلیال نسبت سطح به حجم بالا دارند. این سلول‌ها میتوکندری فراوان دارند (انتقال فعال و مصرف انرژی). موتور محرکه همه ی انتقال‌ها در توبول وجود پمپ $Na^+ - K^+$ در غشای قاعده ای جانبی است که ولتاژ منفی دائمی در سلول ایجاد می‌کند و یون‌های مثبت تمایل به ورود به سلول دارند و فرایند بازجذب را شروع می‌کند. سلولی که مرده پمپ هایش خوب کار نمی‌کنند.

فیلتراسیون یک مرحله ای است؛ که مواد از یک غشای سه لایه ی واحد عبور کرده از منافذ می‌گذرند اما از غشای پلاسمایی رد نمی‌شوند.

بازجذب ۲ مرحله ای (از لابه‌لای سلول‌ها به محیط بین سلولی، از محیط بین سلولی به مویرگ‌ها) یا ۳ مرحله ای (از لومن به داخل سلول، از سلول به فضای بین سلولی، از فضای بین سلولی به مویرگ) است.

راه انتقال مواد

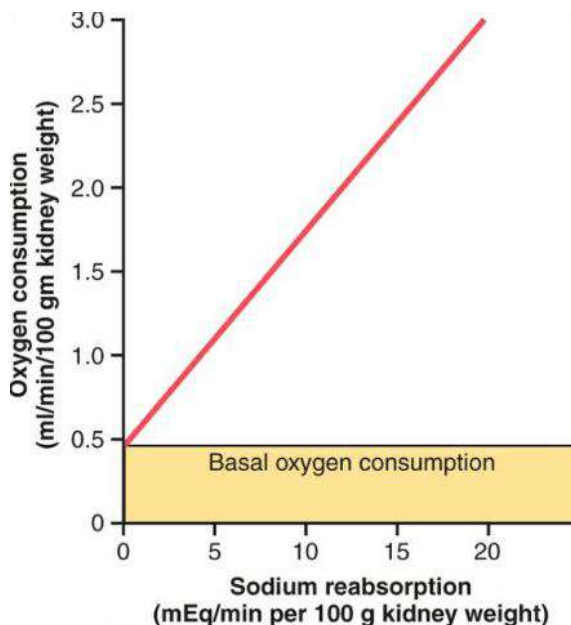
۱. **Trans cellular**: مثل چیزهایی که حامل دارند (گلوکز، سدیم و حتی خود آب و پروتئین‌ها)

۲. **Para cellular**: از فاصله بین سلول‌ها رد می‌شود مثل آب و هرچه بتواند در آب حل بشود (کلسیم، سدیم و پتاسیم).

کل خون ما در عرض ۵ دقیقه به کلیه‌ها می‌رسد. پس کلیه‌ها از اعضای هستند که نسبت به وزن (هرکدام ۱۵۰ gr) خون زیادی دریافت می‌کنند. یعنی در کل دو کلیه ۳۰۰ گرم وزن دارند که از یک درصد وزن بدن کمتر است (۰/۴ درصد) ولی ۲۰٪ خروجی قلب به آن می‌رسد و جریان خون آن ۷ برابر مغز و مصرف اکسیژن آن دو برابر مغز است.

کلیه‌ها از رگ تشکیل شده و بافت نسجی کمی دارند.

موتور محرکه همه ی انتقال‌ها وجود پمپ سدیم پتاسیم در غشا basolateral است.



۱. این Basal oxygen consumption است که مقدار ثابتی است. (Basal oxygen consumption یعنی مقدار پایه مصرف اکسیژن برای بقای سلول ها)

۲. این خط نشان دهنده ی یک رابطه خطی بین مصرف سدیم و مصرف اکسیژن است.

بنابراین مهم ترین عامل مصرف اکسیژن و انرژی در کلیه بازجذب سدیم است. در واقع قسمت عمده اکسیژن مصرفی در کلیه، صرف بازجذب سدیم می شود. وظیفه اصلی کلیه بازجذب سدیم های فیلتر شده است.

بیشترین قسمت یک نفرون و قطورترین قسمت آن مربوط به proximal tubule است.

حدود ۲/۳ یا ۶۵٪ از بازجذب ها در P.T. صورت می گیرد (شامل بازجذب الکترولیت ها، nutrient ها، آب و ... P.T. که از همه توپول ها ضخیم تر است و پارانشیم بیشتری دارد، بیشترین مقدار بازجذب را هم دارد. علاوه بر این بیشترین مقدار ترشح (اسیدها و بازهای آلی) هم در P.T. صورت می گیرد. پس عمده ترین و بااهمیت ترین بخش بازجذب در توپول پروگزیمال کلیه ها صورت می گیرد. کلیه ها نمی توانند اجازه دهند که موادی مانند گلوکز، آمینواسیدها پروتئین ها و ... در توپول های انتهایی بازجذب شوند.

حدود ۶۵٪ سدیم در P.T. بازجذب می شود و پمپ های غشایی سدیم را وارد سلول می کنند اما در سلول هایی که پمپ برای سدیم ندارند از راه های دیگری مانند هم انتقالی جذب می شود و انتقال ان انتقال فعال اولیه است.

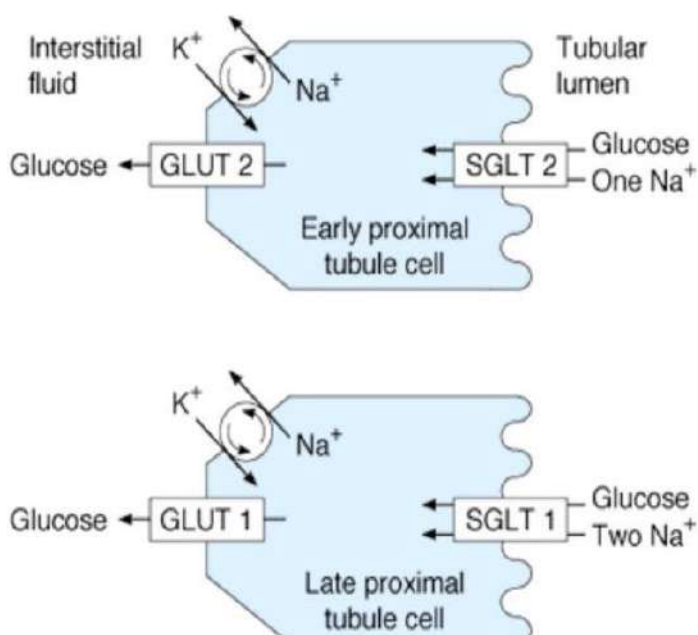
مکانیسم دیگر بازجذب سدیم: انتقال مخالف با هیدروژن که انژیوتانزین II روی آن اثر تحریکی دارد (انژیوتانزین II روی پمپ و انتقال سدیم بیکربنات هم اثر تحریکی دارد)

۱۰۰٪ گلوکز فیلتره شده باید در P.T. بازجذب شود. در سایر قسمت های نفرون بازجذب گلوکز انجام نمی شود بنابراین اگر مقداری گلوکز در توپول پروگزیمال بازجذب نشود این گلوکز وارد ادرار می شود. چون در جاهای دیگر مکانیسم بازجذب گلوکز وجود ندارد. مکانیسم اصلی بازجذب گلوکز، انتقال فعال ثانویه و هم انتقالی با سدیم است از طریق SGLT. گلوکز از طریق هم انتقالی با سدیم از غشای سلول ها مانند سلول های روده ای و کلیوی عبور می کند و وارد سلول ها می شود و از طرف دیگر از طریق انتشار تسهیل شده وارد خون می شود. البته خود این هم انتقالی هم در قسمت های مختلف توسط ترانسپورترهای مختلفی انجام می شود. گلوکز در مجموع در سلول کلیوی با انتقال فعال ثانویه منتقل می شود. انتقال فعال اولیه یعنی ATP مستقیماً صرف یک کاری شده اما در انتقال فعال ثانویه ATP در یک جایی خرج شده ولی تاثیرش مستقیم نیست.

در ابتدای P.T. که می خواهیم بیشتر گلوکزها را برداریم، SGLT2 یک گلوکز و یک سدیم را برمی دارد. در انتهای P.T. که می خواهیم هر چه گلوکز باقی مانده را جارو کنیم و حاضریم برای یک گلوکز ۲ تا ۳ تا سدیم مصرف کنیم، SGLT1 یک گلوکز و ۲ تا ۳ سدیم را برمی دارد. عملکرد SGLT در جهت اختلاف پتانسیل سدیم است و این مسئله بسیار مهم است؛ چون اگر در جهت اختلاف پتانسیل گلوکز بود نمی توانست ۱۰۰٪ گلوکز را بازجذب کند. وقتی از ابتدای P.T. گلوکز از طریق transporter خودش (در ابتدای P.T. GLUT2 و در انتهای P.T. GLUT1) براساس انتشار تسهیل شده از سلول خارج و بازجذب می شود.

به مجموع ۲ فرایند انتقال گلوکز (هم انتقالی با سدیم و انتشار تسهیل شده)، انتقال فعال ثانویه می‌گویند. (انتقال فعال اولیه زمانیست که مستقیماً برای انتقال خود ماده انرژی مصرف شده باشد)

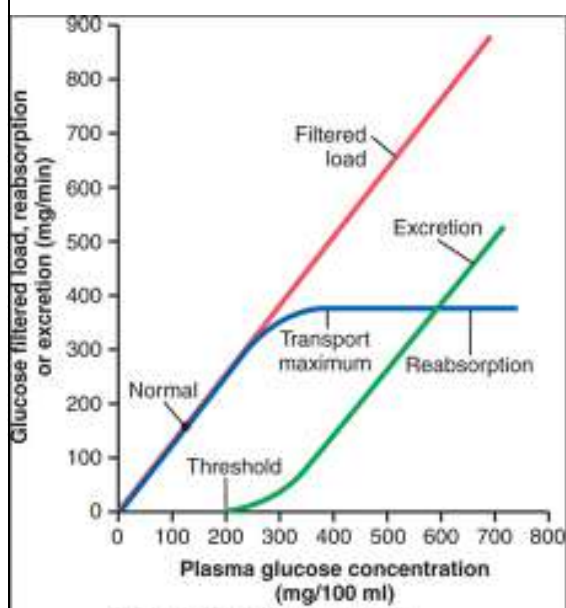
فقط در P.T. برای قندها ناقل داریم.



در صورت آسیب به P.T. یا مصرف گلوکز بیش‌تر از ظرفیت P.T.، فرد دچار گلوکزاوری می‌شود چون گلوکز فقط در توبول پروگزیمال امکان بازجذب دارد.

SGLT ها یا carrier های کلیه‌ها تنها بازجذب کننده ی D-glucose ها هستند و L-glucose را منتقل نمی‌کنند و در جهت غلظت سدیم عمل می‌کنند تا همه ی گلوکز برداشته شود.

تقریباً ۸۰٪ گلوکز در ۲۰٪ اول P.T. بازجذب می‌شود و بقیه آن در بخش‌های آخر؛ به طوری که در قسمت‌های آخر P.T. هیچ گلوکزی برای بازجذب نداریم.



اگر میزان غلظت پلاسمایی گلوکز را افزایش دهیم مثلاً مصرف گلوکز زیاد باشد یا انسولین نداشته باشیم که گلوکز را وارد سلول‌ها کند به تبع آن بار توبولی آن ماده هم افزایش پیدا می‌کند، در ابتدا میزان بازجذب هم افزایش می‌یابد و در ابتدا گلوکز در ادرار دیده نمی‌شود. اما از یک جایی به بعد که همان حد آستانه است سیستم انتقال اشباع می‌شود که به آن **transport max** می‌گویند و گلوکز هرچقدر از این حد بیشتر شود، وارد ادرار می‌شود. استاد: شرح مطلب را از گایتون بخوانید.

در یک غلظت پلاسمایی پایین‌تر گلوکز در ادرار ظاهر می‌شود. در صورتی که در یک غلظت پلاسمایی بالاتر به **transport max** می‌رسیم. علت این است که در غلظت‌های پایین‌تر نفرون‌های کوچک به حداکثر انتقال می‌رسند اما نفرون‌های بلند در غلظت‌های بالاتر به آن می‌رسند.

دلیل پتاسیم پتاسیم: کوچک بودن شکل هیدراته آن و وجود مکانیسم‌های انتقالی فراوان

علت این که با افزایش غلظت گلوکز باز جذب آن نیز افزایش می‌یابد این است که ابتدا نفرون‌های کوچک به حداکثر باز جذب می‌رسند و سپس نفرون‌های بزرگتر که توانایی باز جذب بیشتری هم دارند گلوکز اضافی را باز جذب خواهند کرد.

بار توبولی: مقداری از ماده که در واحد زمان فیلتره می‌شود.

Tubular load یا بار توبولی یک ماده همان ضرب GFR در غلظت پلاسمایی است.

همه اسید آمینه‌ها مانند گلوکز باید در توبول پروگزیمال باز جذب شوند (با هم انتقالی وارد سلول می‌شوند و از طرق انتشار تسهیل شده یا ترکیب شدن با یکدیگر و تشکیل پروتئین‌ها از سمت دیگر خارج می‌شوند). در غیر این صورت وارد ادرار می‌شود مثلاً توبول پروگزیمال به صورت مادرزادی برای یک آمینو اسید **carrier** نداشته با شد اما بعضی از پروتئین‌ها مانند آلبومین و پروتئین‌های کوچکتر به طور طبیعی در ادرار وجود دارند و روزانه به طور معمول ۳۰ گرم پروتئین را فیلتره می‌کنیم که به وسیله مکانیسم‌های **engulfing** مانند آندوسیتوز یا پینوسیتوز باز جذب می‌شود.

۱۰۰ درصد پروتئین‌های فیلتره شده در توبول پروگزیمال باز جذب می‌شوند یعنی اگر پروتئینی نتواند در توبول پروگزیمال باز جذب شود وارد ادرار می‌شود. حتی در انسان‌های نرمال پروتئینی مانند آلبومین می‌تواند حدود ۱۰۰-۱۵۰ میلی گرم در شبانه روز در ادرار دیده شود. پس دفع پروتئین در ادرار در حد میلی گرم می‌تواند نرمال تلقی شود اما بیش از این مقدار حتماً باید علتش بررسی شود و جلوگیری گرفته شود.

دفع پروتئین در بارداری به خاطر افزایش نفوذ پذیری مویرگ‌های گلومرولی است.

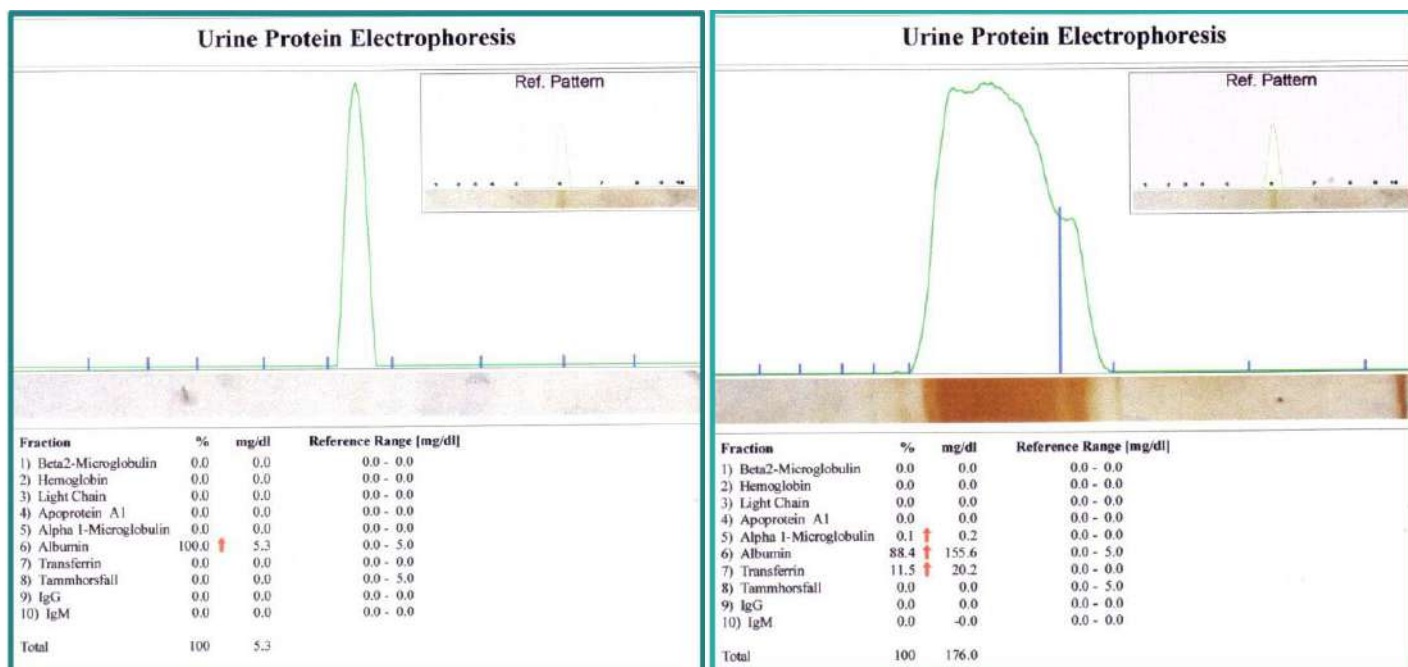
در توبول پروگزیمال آکوپورین‌های شماره یک همواره بازند.

دلایل احتمالی دفع پروتئین در ادرار

- مصرف زیاد پروتئین
- آسیب به غشای سه لایه
- عدم توانایی توبول پروگزیمال در باز جذب پروتئین

چرا دفع پروتئین (urinary protein excretion) آنقدر بد است؟ دچار خیز می‌شویم فشار اسمزی کلوییدی خون کاهش می‌یابد مایعات به فضای بین سلولی می‌رود و فشار خون افزایش می‌یابد. دچار نارسایی قلبی می‌شویم اگر در حالت عادی ۵ لیتر خون پمپ می‌شده، الان ۳،۴ لیتر پمپ می‌شود برای اینکه اکسیژن به همه اندام‌ها برسد در نتیجه فشار بالا می‌رود و از طرفی آب بیشتری وارد اندام‌ها می‌شود.

در نمودار پایین پروتیین‌ها وارد سیستم توبولی شده اند. اصلی ترین دلیل پروتیین اوری مشکل در مویرگ‌های گلومرولی است. منافذ آن‌ها بزرگ شده و یا آن بارهای منفی که پروتیین‌ها را دفع می‌کرده از بین رفته است. پس صدمه به غشای گلومرولی اصلی ترین دلیل پروتیین اوریا است. علت دیگر می‌تواند کمبود ATP در توبول پروگزیمال باشد یا هر مشکل دیگری در P.T. سلول‌های کلیوی مثلا در جریان سنگ‌های کلیوی، عفونت و ... پروتیین‌های خاصی را تولید می‌کنند و در سیستم ادراری می‌ریزند و چون ممکن است محل ساخت این پروتیین‌ها بعد از P.T. باشد مثلا در قوس هنله، کلیه نمی‌تواند بازجذبشان کند.



مشکل گلومرال

غشای گلومرولی تخریب شده که باعث شده این پروتیین‌ها (high molecular weight protein) فیلتره شوند.

سندروم نفروتیک

کلا هر وقت نفوذگذاری مویرگ‌های گلومرولی به پروتیین زیاد شود می‌گوییم فرد سندروم نفروتیک دارد (پروتیین اوریا ایجاد می‌شود).

Increase in permeability of the glomerular capillaries to proteins & increase in urinary protein excretion (proteinuria)

Mutations in several genes that encode slit diaphragm proteins (nephrin, NEPH-1, podocin, CD2-AP & α-actinin 4)

۱۰۰ درصد nutrientها در توبول پروگزیمال بازجذب شد و غلظت آن‌ها در مایع توبولی به صفر رسیده .

۶۵٪ آب و ۶۵٪ سدیم در توبول پروگزیمال بازجذب می‌شود و ۵۵٪ پتاسیم (در کلاس ۶۵٪ گفته شده است) و بیشتر از آن (۸۰-۸۵ در صد) بیکربنات بازجذب می‌شود. همراه همه اینها به ویژه در قسمت دوم توبول ابتدایی بازجذب passive کلر (هم انتقالی با سدیم) را داریم. غلظت سدیم تا انتهای توبول پروگزیمال ثابت است چون آب همراه آن بازجذب می‌شود (گایتون: مایع تا انتهای توبول پروگزیمال ایزوتونیک باقی می‌ماند). ۵۰٪ اوره در P.T. بازجذب می‌شود (ماده اولیه بسیاری کرم‌های ارایشی و مرطوب

کننده اوره است تا آب را در سطح پوست نگه دارند. هم چنین فشار اسمزی بدن و قدرت تغلیظی در کلیه‌ها توسط اوره حفظ می‌شود)

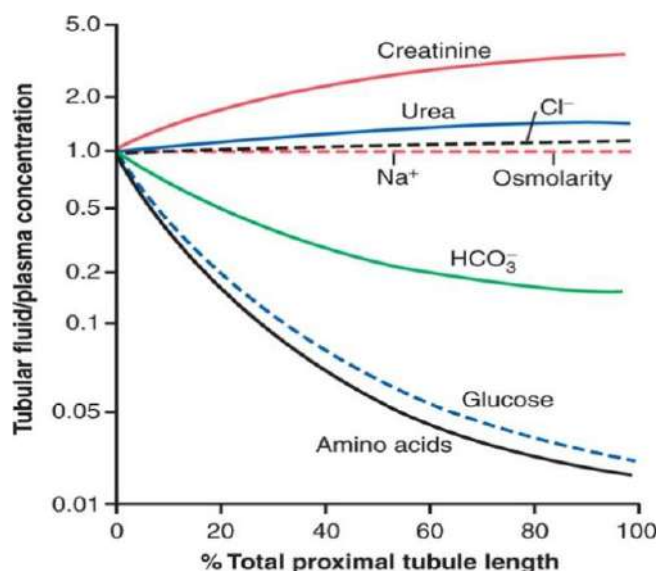
کراتینین اصلاً بازجذب نمی‌شود. در آقایان مقداری (۱۰٪) هم ترشح می‌شود.

نکته: غلظت کراتینین در انتهای توبول پروگزیمال سه برابر ابتدای آن است چون دو سوم آب بازجذب شده.

چرا منحنی اوره بالا رفته؟ چون اوره کمتر از آب بازجذب می‌شود پس غلظتش افزایش پیدا می‌کند.

بازجذب کلر

بازجذب سدیم به دلیل ایجاد بار منفی سبب بازجذب کلر نیز می‌شود. همچنین بازجذب آب غلظت آن را افزایش می‌دهد و سبب بازجذب بیشتر می‌شود.



✓ نکته: هر ماده‌ای که کمتر از آب بازجذب شود نمودارش بالاتر از آب قرار می‌گیرد و هر ماده مثل بی‌کربنات که بیشتر از آب بازجذب شود نمودارش در پایین قرار می‌گیرد.

به تدریج که از ابتدای توبول پروگزیمال به سمت انتهای آن می‌رویم، اسمولالیت چه تغییری می‌کند؟ ثابت می‌ماند. چرا؟

چون آکوابورین‌هایی وجود دارند که همواره بازند. اگر ۷۰ درصد سدیم بازجذب شود، ۷۰ درصد هم آب بازجذب می‌شود.

تنها ماده‌ای که می‌تواند در بازجذب P.T. و سایر قسمت‌ها اثر بگذارد، آنژیوتانسین II است.

آنژیوتانسین II هم انتقال مخالف سدیم-هیدروژن را تحریک می‌کند و هم روی فعالیت پمپ اثر تحریکی دارد و هم هم انتقالی سدیم-بیکربنات را از غشای Posterolateral افزایش می‌دهد.

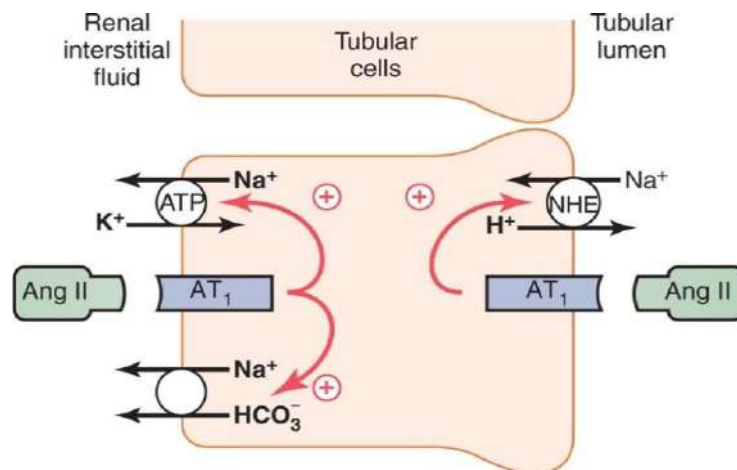
پرقدمت‌ترین هرمون احتباس‌دهنده ی سدیم در بدن آنژیوتانسین II است.

منیزیم بیشتر در قوس هنله بازجذب می‌شود.

هیدروژن به وسیله پمپ هیدروژن و مکانیسم‌های انتقال فعال ترشح می‌شود.

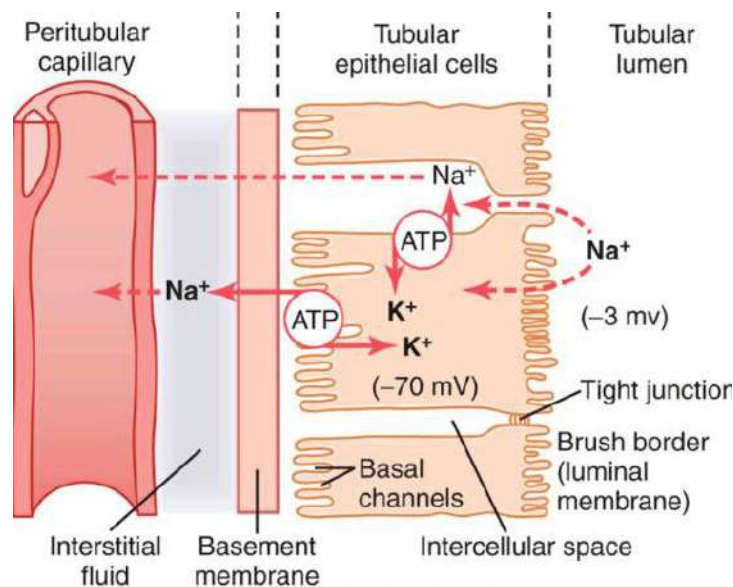
غلظت کراتینین در پایان P.T. سه برابر می‌شود زیرا دوسوم آب بازجذب شده است.

بسته به نیاز بدن، پتاسیم می‌تواند بازجذب یا ترشح شود.



چه تفاوتی از لحاظ مکانیسم‌های بازجذب در سطح اندوتلیالی مویرگ‌های اطراف توبولی و در سطح غشای لومینال سلول‌های اپیتلیال کلیه وجود دارد؟ انتقال در سطح غشای لومینال به وسیله مکانیسم‌های انتقالی صورت می‌گیرد و در صورت عدم وجود carrier حتی در صورت فشار زیاد ماده منتقل نمی‌شود اما در سطح اندوتلیال فقط اختلاف فشار هیدوستاتیک و اسمزی کلوییدی دخالت دارند.

در طول شبانه روز، مقداری یون هیدروژن در بدن ما تولید می‌شود که باید از طریق کلیه‌ها دفع شود. در توبول پروگزیمال این یون هیدروژن با مکانیسم هم انتقالی با سدیم انتقال می‌یابد. هیدروژن از کجا می‌آید؟ از متابولیسم؛ ذرات اسیدهای فرار مانند اسید کربنیک از CO₂ و اسیدهای غیرفرار مثل اسیدسولفوریک از پروتئین‌هایی که S دارند.



بخش نازک نزولی قوس هنله میتوکندری، brush border و مجرای قاعده ای ندارد پس مقدار زیادی از مواد را منتقل نمی‌کند ولی آکوپورین نوع ۱ دارد که همواره باز است فقط برای انتقال ساده آب به طور عمده ۲۰٪ آن و مقدار کمی از سدیم و اوره است.

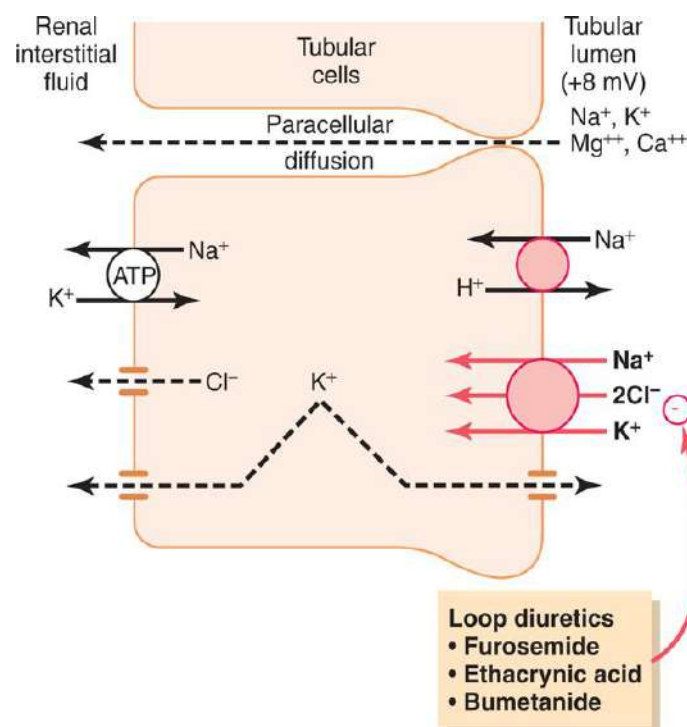
بخش نازک صعودی قوس هنله حتی برای آب هم مجرای انتقالی ندارد و تقریباً نسبت به آب هم نفوذناپذیر است. بخش ضخیم صعودی قوس هنله دو ویژگی دارد :

- سلول‌ها دوباره ضخیم شده و دارای میتوکندری هستند حدود ۲۰-۲۵ درصد یون‌ها در این قسمت منتقل می‌شود و carrier اختصاصی دارند به این ترتیب که تنها جایی است که این carrier را دارد با ۴ محل ترکیبی و یک سدیم و یک پتاسیم و دو کلر را به داخل سلول آزاد می‌کند. از سمت دیگر سلول کانال‌های کلری و پتاسیمی، پمپ سدیم-پتاسیم و ... این یون‌ها را منتقل می‌کنند.
- نسبت به آب به طور مطلق نفوذناپذیرند. آکوپورین ندارند.

۲۵ درصد سدیم، پتاسیم و کلر در قسمت ضخیم صعودی هنله بازجذب می‌شود. اگر یک نمونه از انتهای بخش ضخیم صعودی هنله بردارند از نظر اسمولاریته چه وضعیتی دارد؟

اسمولاریته در اینجا خیلی کمتر است چون ۲۵ درصد یون‌ها پر قدرت منتقل شده اند ولی آب کماکان در داخل سیستم توبولی باقی مانده است. به همین جهت وقتی مایع توبولی به ابتدای توبول دیستال می‌رسد همواره رقیق است.

قوی‌ترین داروهای دیورتیک مثل اتاکرینیک اسید، فوروزماید لازیکس، (احتمالاً فروسمید هم استاد گفتن) در قوس هنله مانع فعالیت حامل ۴ کرییری می‌شوند و حجم ادرار را افزایش می‌دهند. این داروها چگونه می‌توانند در این قسمت اثر کنند وقتی آب در اینجا اصلاً منتقل نمی‌شود؟ (پاسخ در فصل ۳۲ گایتون، قسمت داروهای دیورتیک)



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

سندروم فانکونی

سلول‌های توبول پروگزیمال کلاً نمی‌توانند بازجذب را انجام دهند. علتش هنوز معلوم نیست که آیا به دلیل کاهش ATP است یا به صورت ارثی. در این سندروم کارهای اختصاصی توبول پروگزیمال دچار اختلال می‌شوند. بازجذب گلوکز آمینو اسید پروتیین و ... (سدیم و اوره زیاد نه چون در قسمت‌های دیگر هم می‌توانند بازجذب شوند).

Hereditary or Acquired

Impaired ability of cells to reabsorb a.a. glucose and proteins. A decline in ATP.

Characteristics:

Acidosis, glycosuria, proteinuria

تعدادی نمونه سوال برای مرور مباحث جلسه گذشته

- سندروم بارتر بدلیل اختلال در کدام قسمت توبولی بوجود می آید ؟
قسمت ضخیم صعودی قوس هنله به دلیل عدم انتقال یون ها به ویژه یون کلر. این سندروم نادرتر از سندروم فانکونی است.
- Bartter's syndrome is a rare but interesting condition that is due to defective transport in TAL.
It is characterized by chronic Na^+ loss in the urine, with resultant hypovolemia causing stimulation of renin & aldosterone secretion without hypertension, plus alkalosis.
- کدام یک از انتقال های زیر در غشا لومینال (luminal) توبول پروگزیمال صورت نمی گیرد؟
سدیم-گلوکز سدیم-کلر سدیم-پتاسیم آنتی پورت سدیم-هیدروژن آنتی پورت
- کدام یک از عوامل زیر ترشح یون هیدروژن و بازجذب بی کربنات را کاهش می دهد ؟
افزایش فشار کربن دی اکسید هایپوکالمی افزایش آلدوسترون کاهش آنژیوتانسین ۲
- در جریان عبور خون از درون مویرگ های گلومرولی کدام یک از فشارهای زیر تغییر چشمگیر تری دارد؟
فشار هیدروستاتیک گلومرولی فشار اسمزی کلوئیدی گلومرولی فشار کپسول بومن فشار اسمزی کلوئیدی بومن
- کمترین اثر تونوس سمپاتیک بر روی جریان خون کلیوی در کدام حالت زیر است؟
واکنش دفاعی ایسکمی مغزی خونریزی شدید حالت استراحت
- مهم: "مقدار" کدام یک از مواد زیر در انتهای توبول پروگزیمال با ابتدای آن برابر است؟
جواب این سوال باید ماده ای باشد که در طول توبول پروگزیمال بازجذب و ترشح نداشته باشد. مثلاً اینولین می تواند جواب مناسبی باشد چون هیچگونه بازجذب و ترشحی در این مسیر ندارد.
حال اگر بجای واژه "مقدار" از لفظ "غلظت" در سوال استفاده شده بود جواب چه میشد؟ موادی مانند سدیم، پتاسیم و... می توانست جواب مورد نظر باشد. به دلیل که این مواد به همراه آب در قسمت پروگزیمال بازجذب می شوند و تفاوتی در نسبت جذب آن ها وجود ندارد. اگر سوال از ما خواسته بود ماده ای را مشخص کنیم که در ابتدا و انتهای توبول پروگزیمال غلظت برابر ندارند، موادی مانند گلوکز، اسیدآمینه، پروتئین های کوچک و بی کربنات می توانستند جواب مورد نظر باشند. چون تقریباً غلظت این مواد در انتهای توبول پروگزیمال به صفر میرسد (البته غلظت بیکربنات به صفر نمیرسد اما تفاوتی در معناداری با ابتدای توبول پیدا می کند)
- در مورد گلوکز در کلیه، کدام جمله زیر صحیح است؟
حدود ۹۰ درصد آن در قسمت اول توبول پروگزیمال بازجذب می شود ۱۰ درصد مابقی آن در توبول دیستال بازجذب می شود. (نادرست: ده درصد مابقی هم در قسمت انتهایی توبول پروگزیمال بازجذب می شود)
با مکانیسم هم انتقالی از سلول خارج می شود. (نادرست: از طریق GLUT ها از سلول خارج می شود)
با مکانیسم تسهیل یافته به سلول وارد می شود. (نادرست: از طریق هم انتقالی به سلول وارد می شود) (SGLT)

- مهم: غلظت کدام یک در شریانچه و ابران بیشتر از آوران است؟

به نظر می‌رسد موادی می‌توانند جواب این سوال باشند که بدلیل پیوند به بعضی پروتئین‌ها نتوانند بطور کامل همراه با آب فیلتره شوند و در مویرگ‌های گلومرولی باقی بمانند (این نکته در جلسه قبل مطرح شد). مثلاً کلسیم این طور است، بدلیل این که مقداری از کلسیم به پروتئین‌های درشت bind شده است نمی‌تواند بطور کامل فیلتره شود، در نتیجه مقداری از آن در گلومرول باقی می‌ماند و به شریانچه و ابران منتقل می‌شود. در نتیجه مقدار آب بیشتری نسبت به کلسیم فیلتره می‌شود و غلظت کلسیم در شریانچه و ابران نسبت به آوران بیشتر می‌شود. اما بطور مثال سدیم و پتاسیم این ویژگی را ندارند و همراه با آب و به همان نسبت، فیلتره می‌شوند و در نتیجه غلظت آن‌ها در شریانچه آوران، گلومرول، کپسول بومن و شریانچه و ابران تقریباً با هم برابر است. حالا سوالی که مطرح می‌شود این است که اگر غلظت کلسیم این تغییرات ناگهانی را در خون داشته باشد، یک فاجعه نیست؟! نکته ای که در اینجا حائز اهمیت است و نباید از آن غافل شد این است که خون شریانچه و ابران مستقیماً به بدن بر نمی‌گردد بلکه ابتدا وارد شبکه مویرگی ثانویه می‌شود و در آنجا مقدار نسبتاً زیادی آب بازجذب می‌شود (۹۹ درصد) در حالی که مقدار کمتری کلسیم بازجذب می‌شود در نتیجه غلظت کلسیمی که از شبکه مویرگی دوم به بدن بر می‌گردد تفاوت چندانی با غلظت خون ورودی به کلیه ندارد. سوالی دیگر ذیل این سوال در کلاس مطرح شد: غلظت اینولین را در پنج قسمت نامبرده شده با یکدیگر مقایسه کنید: شریانچه آوران/شریانچه و ابران/گلومرول/کپسول بومن/ شبکه مویرگی دوم غلظت اینولین در آوران و ابران و بومن و گلومرول یکسان است اما قطعاً در شبکه مویرگی دوم غلظت کمتری دارد. زیرا در این شبکه مویرگی آب به مقدار فراوان بازجذب می‌شود ولی اینولین هیچگونه باز جذبی ندارد، در نتیجه در شبکه مویرگی دوم رقیق می‌شود.

ادامه مبحث باز جذب که از جلسه قبل باقی مانده بود:

باز جذب در توبول دیستال

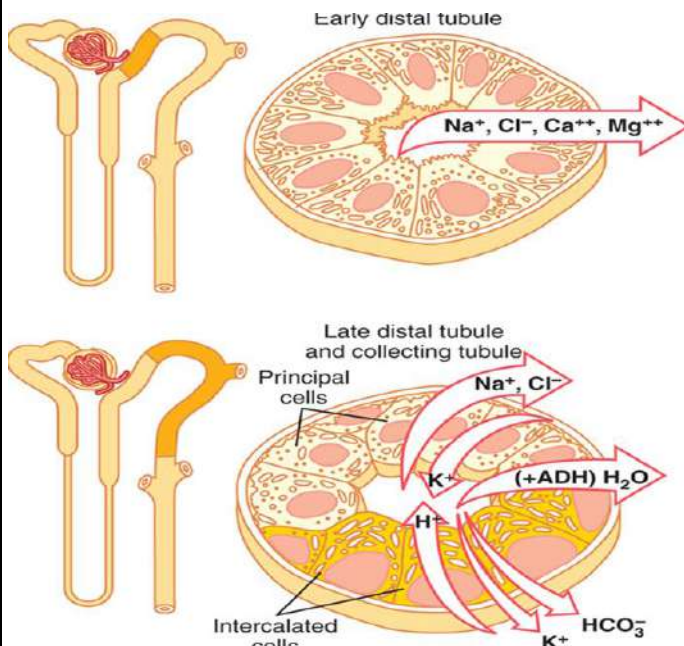
توبول دیستال دارای قسمت‌ها متنوعی است.

بخش ابتدایی توبول دیستال (early distal tubule)

این ناحیه مشابه با قسمت صعودی هنله تقریباً به آب نفوذ ناپذیر است. در این ناحیه تعدادی حامل‌های اختصاصی برای هم انتقالی کلر و سدیم وجود دارد و حدود پنج درصد از سدیم به این صورت بازجذب می‌شود. جذب سدیم در این قسمت بصورت اختصاصی است و مشابه این مکانیسم در قسمت‌های دیگر نفرون مشاهده نمی‌شود در نتیجه زمانی که قصد داریم تاثیر دیورتیک (افزایش حجم ادرار) بگذاریم از داروهایی استفاده می‌کنیم که صرفاً این مکانیسم از بازجذب سدیم را کاهش دهد و در نتیجه می‌توانیم حجم ادرار را افزایش دهیم بدون آنکه در قسمت‌های دیگر نفرون اختلالی ایجاد شود. داروهای تیازید دیورتیک از این دسته هستند و با متوقف کردن این ۵ درصد بازجذب سدیم سبب اثر دیورتیک می‌شوند. (بطور مثال در نظر بگیرید که می‌خواستیم برای اثر دیورتیک از مهارکانال‌های سدیم پتاسیم استفاده کنیم، واضح است که این کار بی‌نظمی‌های شدیدی را بوجود می‌آورد و ثمر بخش نخواهد بود)

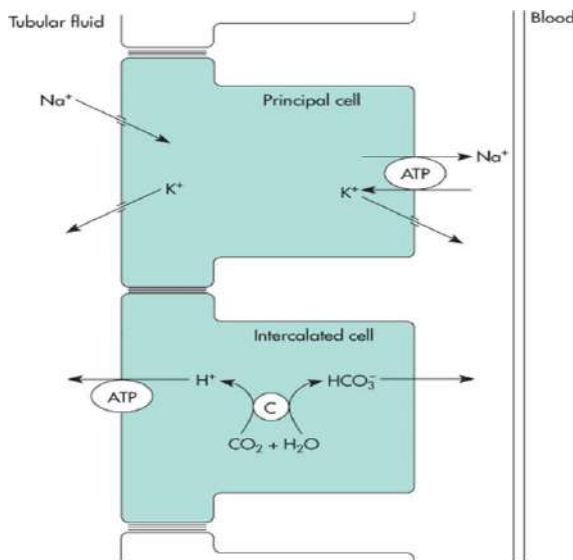
کاربرد داروهای دیورتیک چیست؟ برای کاهش فشار خون و بار قلب داروهای دیورتیک به صورت کمکی همراه با داروهای ضد فشار خون مصرف می‌شوند.

بخش انتهایی توپول دی ستال (late distal tubule) و توپول جمع کننده قشری (cortical collecting duct) و مجرای جمع کننده مرکزی دارای خواص مشترک هستند از جمله آنکه نسبت به اوره نفوذناپذیر هستند و ترانسپورتر مربوط به آن را ندارند و از دو نوع سلول بوجود آمده اند :



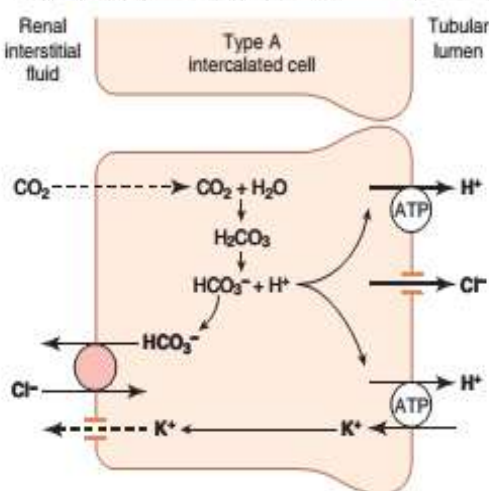
- اصلی یا (P cells) principal: که بخش عمده ی پارانشیم سلول های انتهایی را تشکیل می دهند.
 (۱) باز جذب سدیم را تحت تاثیر آلدوسترون انجام می دهد و برای حفظ تعادل، یون هیدروژن یا پتاسیم را ترشح می کنند.
 (۲) این سلول ها در غیاب ADH (که از هیپوفیز خلفی ترشح می شود) تقریباً به آب نفوذ ناپذیر هستند (نه به طور مطلق) و در حضور ADH می توانند آب را باز جذب کنند.

- Intercalated (I cells): در اسیدوز و آلكالوز کمک کننده اند و دو نوع اند:



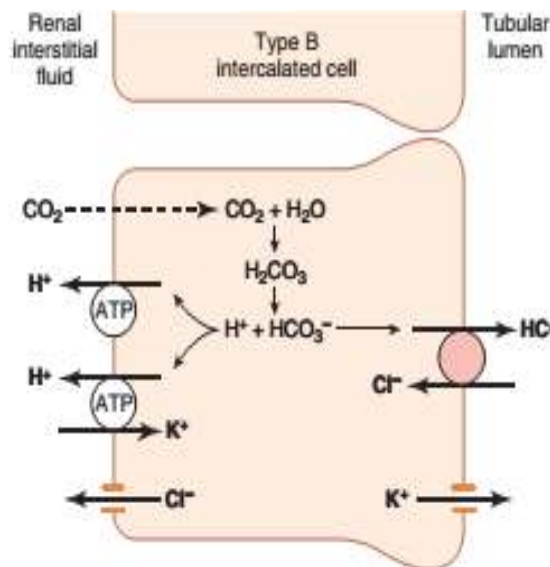
۱. نوع A: وظیفه ترشح هیدروژن و در مقابل باز جذب بیکربنات را بر عهده دارد و بیشتر برای اختلالات اسیدوتیک بکار می رود.

۲. نوع B: وظیفه باز جذب هیدروژن و ترشح بیکربنات را بر عهده دارند و در اختلالات مربوط به آلكالوز بکار می آیند.



هیدروژن در این ۳ قسمت انتهایی بیشتر به واسطه ATP منتقل می شود که توسط دو نوع سلول Intercalated باز جذب و ترشح می شود.

هیدروژن و پتاسیم چون تنظیم دقیق می‌خواهند در آخر نفرون تنظیم می‌شوند.

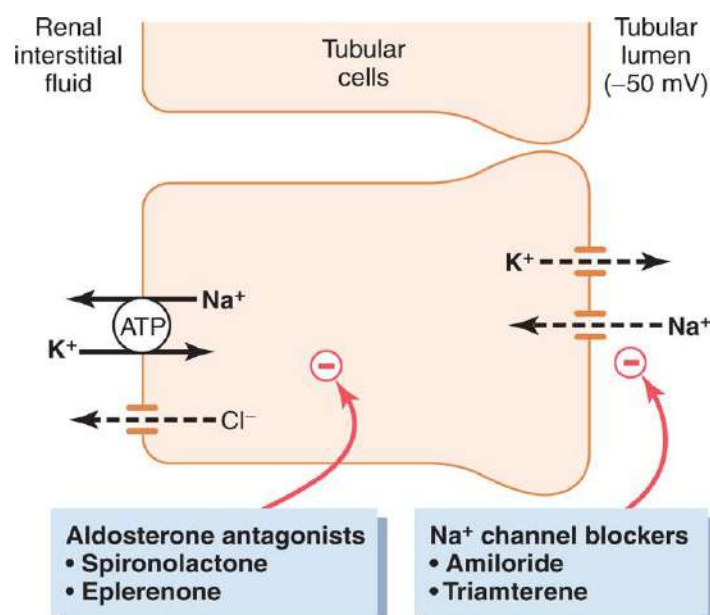


آلدسترون

در سلول‌های این ناحیه اثر تحریکی دارد در بازجذب سدیم. به این ترتیب که هم نفوذپذیری غشای لومینال را به سدیم بالا می‌برد، هم فعالیت پمپ را زیاد می‌کند، تعداد پمپ‌ها را افزایش می‌دهد و ...

لوله‌های جمع‌کننده مرکزی (medullary collecting duct) بسیار شبیه به دو قسمت قبلی (late distal tubule/cortical collecting duct) می‌باشند یعنی مانند آن‌ها *تحت تاثیر آلدوسترون قرار می‌گیرند و سبب افزایش بازجذب سدیم می‌شوند. *تحت تاثیر ADH سبب افزایش بازجذب آب می‌شوند. *سدیم و کلر به هر طریقی که شده باز جذب می‌شوند * سلول‌های intercalated هم در آن‌ها وجود دارد برای تنظیم اسید و باز در صورت نیاز.

فرق عمده این ناحیه با دو ناحیه قبل در آن است که این قسمت نسبت به اوره نفوذپذیر است بر خلاف دو ناحیه قبلی که نسبت به آن نفوذ ناپذیر بودند و به همین دلیل است که اوره در قسمت مرکزی نفرون باقی می‌ماند. (علت عمده بقای اوره در قسمت مرکزی نفرون، بازجذب آن در همین ناحیه می‌باشد)



✓ نکته: این سه قسمت انتهایی، وظیفه ترشح یون پتاسیم را بر عهده دارند و می‌توانند غلظت نهایی یون پتاسیم را تعیین کنند.

✓ نکته: در این سه قسمت انتهایی که سدیم تحت تاثیر آلدوسترون بازجذب می‌شود می‌تواند محل خوبی برای مانور دارویی باشد. به این معنا که چون سدیم در این ناحیه با روشی اختصاصی بازجذب می‌شود و مشابه آن در قسمت‌های دیگر مشاهده نمی‌شود، می‌توان از داروهایی استفاده کرد که صرفاً این بخش از بازجذب سدیم را مهار کنند و از این طریق سبب افزایش حجم ادرار و اثر دیورتیک شوند.

✓ با توجه به نکته مطرح شده در بالا، ما دو دسته داروی دیورتیک داریم:

۱. آنتاگونیست‌های آلدوسترون: این داروها با مختل کردن فعالیت آلدوسترون مانع جذب سدیم می‌شود و از این طریق اثر دیورتیک خود را اعمال می‌کند. مثل اسپیرونولاکتون

۲. داروهای دسته دوم داروهایی هستند که با اثر بر روی غشا لومینال سلول‌های توبولی مانع بازجذب سدیم می‌شوند و از این طریق اثر دیورتیک (افزایش ادرار) اعمال می‌کنند. مثلاً **Na channel blocker** ها از این دسته داروها هستند که البته این کانال‌ها فقط در قسمت خاصی از توبول قرار دارند.

(در این قسمت استاد از چند دارو نیز اسم بردند که گفتند برای امتحان لازم نیست)

✓ نکته: نکته قابل توجه آن است که در سیستم توبولی مواد مغذی مانند گلوکز و اسیدآمینه در همان ابتدا تکلیفشان مشخص می‌شود اما تکلیف موادی مانند سدیم و پتاسیم در انتها مشخص می‌شود!!!

جمع بندی بازجذب در نمودار

مجموعه موادی که بالای خط سدیم و آب قرار گرفته اند یعنی میزان دفعشان نسبت به آب بیشتر است. (مواد زاید دفعی)

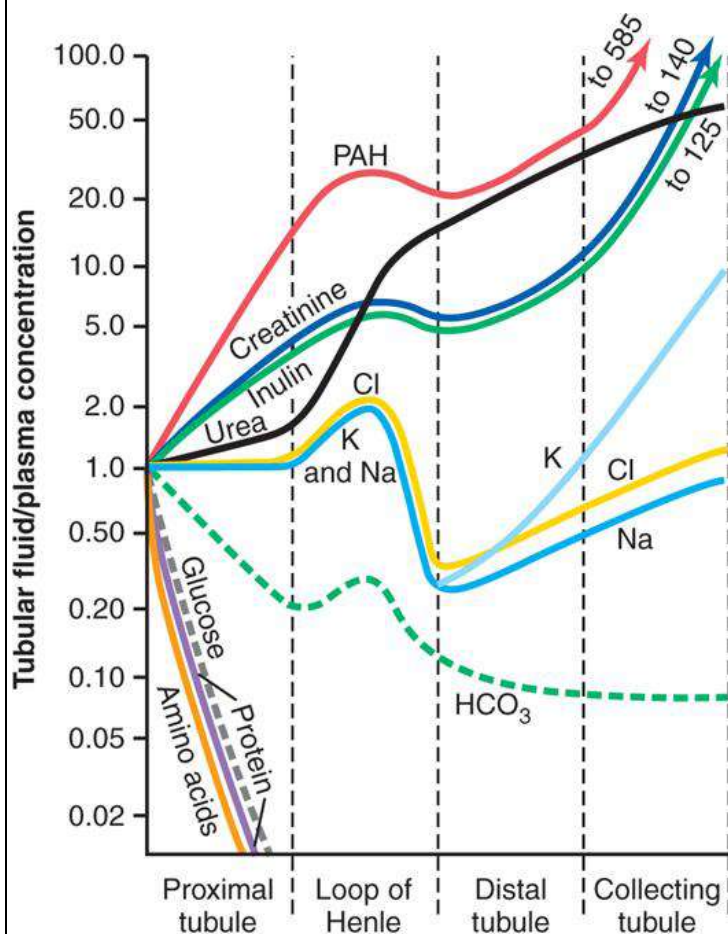
مجموعه موادی که پایین خط سدیم و آب قرار گرفته اند یعنی میزان دفعشان نسبت به آب کمتر است. (مواد مفید و ضروری)

در شکل رو به رو همه ی قسمت‌های توبولی به نمایش گذاشته شده است و می‌توانیم تغییرات غلظت مواد را در قسمت‌های مختلف توبولی مشاهده کنیم.

بطور مثال همان طور که مشاهده می‌کنید غلظت سدیم انتهای توبول، تغییر چندانی نسبت به ابتدای آن نداشته است برخلاف موادی مانند کراتینین، اوره و...

از طرفی غلظت موادی مانند گلوکز و اسید آمینه قبل از اتمام توبول پروگزیمال به صفر می‌رسد. حدود ۹۰ درصد از بیکربنات هم در این مسیر توبولی بازجذب می‌شود (البته در جدول

گایتون ۹۹ درصد ذکر شده!)



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

اگر ۱ درصد فیلترای گلومرولی تبدیل به ادرار شده باشد، ماده ای که هیچ ترشح و بازجذب ندارد غلظتش در انتها ۱۰۰ برابر غلظتش در خون است.

غلظت اینولین در پایان توپول پروگزیمال حدود سه برابر می شود (از آنجا که دو سوم آب بازجذب می شود پس غلظت آن سه برابر می شود) این ماده، ماده ایست که پس از فیلتره شدن نه بازجذب می شود و نه ترشح دارد.

✓ نکته مهمی که می توان از این شکل استنباط کرد آن است که هر جا که منحنی بالارو می باشد به دو علت می تواند باشد:
(۱) افزایش باز جذب آب را داریم نسبت به آن ماده
(۲) ترشح از آن ماده صورت می گیرد.

براساس نکته مطرح شده غلظت اینولین به این علت بالا می رود که این ماده بعد از فیلتره شدن هیچگونه باز جذب و ترشح ندارد و فقط باز جذب آب داشتیم. مواد دیگری در نمودار مشاهده می شوند که نسبت به اینولین دارای شیب صعودی بیشتری می باشند مانند کراتینین و PAH (پارا آمینو هیپوریک اسید که از متابولیسم اسید آمینه بوجود می آید و در اسب به مقدار زیاد مشاهده می شود) که این مواد قطعا ترشح هم دارند.

بیکربنات بیش از ۹۹/۹ درصدش بازجذب می شود، سدیم چیزی در حدود ۹۹/۵ درصد. کراتینین تقریبا بازجذب نمی شود. اوره ۵۰ درصد.

بطور کلی حدود ۶۵ درصد از بازجذب در توپول پروگزیمال انجام می شود، ۱۵ درصد از آن در قوس هنله، ۱۰ درصد توپول دیستال و حدود 1cc/min در مجرای جمع کننده. (در اسلاید گفته مجرای جمع کننده ۹/۲۵ درصد و urine میلی لیتر در دقیقه)

ترشح

ترشح یعنی انتقال مواد از شبکه دوم مویرگی به داخل توپول. با فیلتراسیون هم جهت است. (البته در جلسه بعد این نکته ذکر می شود که در قسمت مرکزی نفرون، اوره از مایع بین سلولی به داخل توپول وارد می شود که نام آن هم "ترشح" می باشد) که بیشترین آن از توپول پروکسیمال (حدود ۶۵ درصد آن) انجام ولی ترشح هایی مهم و حیاتی نیز در قسمت های انتهایی انجام می شود. در واقع مواد آنیونی که قرار است ترشح بشوند، از یک مسیری تبعیت کرده و با گیرنده هایی خاص ترشح می شوند. این مواد می توانند داخلی باشند مانند اورات، اگزالات، نمک های صفراوی و ... یا خارجی باشند مانند داروهایی با خاصیت آنیونی مثل پنی سیلین، فلورین و سالیسیلات و ... تقریبا همه این مواد در توپول پروکسیمال ترشح می شوند.

Some organic anions secreted by the proximal tubule:

<u>Endogenous anions</u>	<u>Drugs</u>
cAMP	Acetazolamide
Bile salts	Chlorthiazide
Hipurates	Penicillin
Oxalate	Probenecid
Prostaglandins	Salicylate
Urate	Furosemide

Some organic cations secreted by the proximal tubule:

Endogenous cations	Drugs
Creatinine	Atropine
Dopamine	Cimetidine
Epinephrine	Morphine
Norepinephrine	Quinine

پس محل ترشح تتراسایکلین توپول پروکسیمال است. مواد کاتیونی نیز چه خارجی و چه داخلی از مسیری خاص تبعیت و در توپول پروکسیمال ترشح می شوند. (این امر بدیهی است که برای داروهای خارجی مسیر ترشح اختصاصی تعبیه نشده و از طریق همان گیرنده‌های آنیونی و کاتیونی ترشح می شوند)

✓ نکته: پزشکی می خواهد به مریضی آنتی بیوتیکی بدهد که مریض راحت فعالیت روزانه اش را انجام دهد و نیاز به تزریق مکرر نداشته باشد. پس ما باید به نحوی جلوی فیلتراسیون و ترشح دارو را بگیریم و آن را **long active** کنیم. حالا چه کنیم؟

برای کاهش میزان فیلتراسیون می توان از داروهایی استفاده کرد که به طریقی با پروتئین های بزرگ **bind** شوند و از این راه، میزان فیلتراسیون آنها کاهش پیدا کند. یون کلسیم هم سایش کوچک است ولی به پروتئین ها می چسبد و فیلتراسیونش کم است. ۵۰ درصد آن یونیزه می شود.

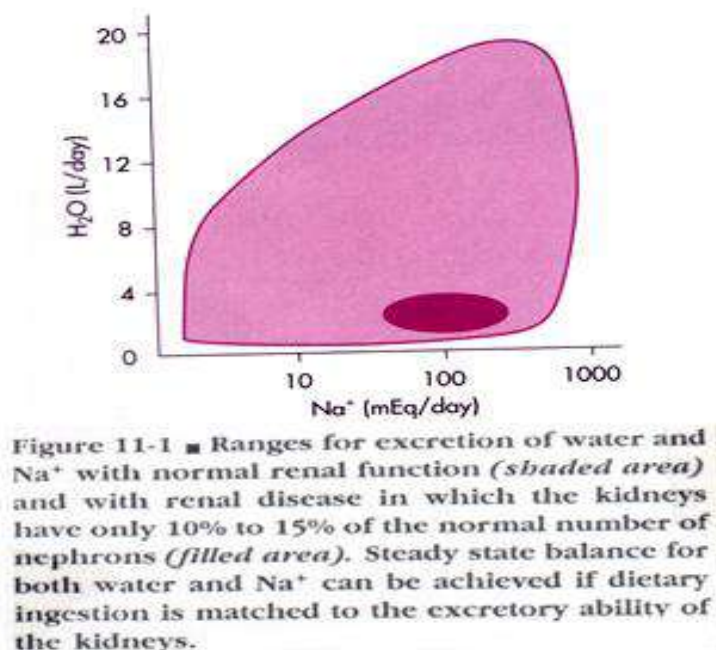
حال اگر بخواهیم میزان ترشح را کاهش دهیم بدین ترتیب عمل خواهیم کرد: مثلاً دارویی اگر خاصیت آنیونی داشته باشد می آیم داروی دیگری که میل ترکیبی بالاتری با گیرنده آن دارد را می دهیم که عوارض کمی دارد و اینگونه غلظت مؤثر دارو را برای مدت طولانی تری حفظ می کنیم. (با مکانیسم های رقابتی)

✓ اگر فردی به علت پیری یا آسیب کلیه، **Renal Excretory Capacity** او کاهش یابد، اولین توصیه ما این است که مراقب **dietary intake** خود باشد؛ مثلاً افرادی که دیالیزی هستند، باید پتاسیم مصرفی و میزان غذاهای با خاصیت اسیدی و بازی را محدود کنند. پتاسیم در گیاهان و سبزیجات بخصوص موز و دانه ها مانند پسته زیاد است. به کودکان مصرف موز توصیه می شود چون می خواهند سلول بسازند و احتیاج به پتاسیم دارند.

✓ نکته: داروها و مواد خارجی از جمله سم ها بیشترین تاثیر منفی خود را بر توپول پروگزیمال می گذارند. بدلیل آنکه عمده ترشح آنها در این قسمت انجام می شود و سبب مسموم شدن سلول های این قسمت و در نهایت نابودی آن سلول ها می شوند.

(پایان بحث ترشح)

در شکل زیر کلیه‌های فرد سالم و بیمار با یکدیگر مقایسه شده است:



یک فرد سالم در بازه ۵ تا ۲۰ لیتر ادرار می‌تواند دفع کند، حتی در صورت مصرف زیاد نمک می‌تواند تا ۵۰ لیتر دفع کند ولی در فرد بیمار که ۱۰ تا ۱۵ در صد نفرون هایش فعال است، به ۱ تا ۴ لیتر کاهش می‌یابد. در واقع افراد سالم اگر روزانه ۷ لیتر آب هم مصرف کنند، مشکلی پیش نمی‌آید ولی فرد بیمار اگر این مقدار را مصرف کند آب در بدنش باقی می‌ماند و کمتر هم اگر مصرف کند چون توانایی رقیق و غلیظ کردن را از دست داده به مشکل بر می‌خورد.

محدوده دفع سدیم در افراد سالم در شبانه روز تقریباً ۰-۱۰۰۰ mEq است و فقط افراد ورزشکار به علت تعریق بالا مجبور به مصرف نمک هستند. ما وقتی سدیم مصرف می‌کنیم داخل بدن به هیچ چیزی تبدیل نمی‌شود (چون ماده معدنی است). پس در حالت عادی همان قدر سدیم که می‌خوریم، همانقدر هم دفع می‌شود و اگر هم نخوریم نیز دفع نمی‌شود. اما در فرد بیمار این بازه بسیار باریک تر می‌شود.

حال سوالی که مطرح می‌شود این است که اگر کلیه‌ها توانایی دفع سدیم را تا این مقدار دارند پس به چه دلیل توصیه می‌شود که نمک کم مصرف کنیم؟

به دو دلیل: (۱) اول آنکه افزایش مصرف نمک به یک عادت تبدیل می‌شود و هنگامی که به یک عادت تبدیل شد شرایط خطرناکی برای بدن پیش می‌آورد. (۲) به زبان عامیانه سدیم را دزد کلاسیم می‌دانند به این معنا که کلیه نباید از نظر الکترولیت سرش شلوغ باشد یعنی اگر غلظت سدیم در مایعات وارد شده به کلیه بالا باشد قطعاً در روند بازجذب کلسیم اختلال ایجاد می‌شود.

(قسمت ترشح در این جلسه توسط استاد توضیح داده نشد).

BU12



تاریخ

دو شنبه ۹۸/۳/۲۷

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (کلیرانس و خودتنظیمی)

تعداد صفحات

۱۴

استاد

دکتر کد خدایی

اعضای گروه

- یاسمن میر
- زهرا فهمیده
- نیما عباس زاده



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

چند سوال برای مرور مبحث گذشته

۱. در حالت طبیعی بیشترین مقدار پتاسیم در کدام قسمت توبولی بازجذب می‌شود؟

الف) قوس هنله (ب) پروگسیمال

ج) دیستال (د) لوله‌های جمع کننده ادرار

چرا؟ چون ۶۵٪ الکترولیت‌های مهم در قسمت پروگسیمال جذب می‌شود.

۲. در شرایط کم آبی و حداکثر فعالیت ADH، بیشترین مقدار آب در کدام قسمت توبولی بازجذب می‌شود؟ در توبول پروگسیمال

چرا؟ چون در توبول پروگسیمال در هر حالتی (پرآبی یا کم آبی / تعریق زیاد یا کم / نبود ADH یا حداکثر فعالیت آن) ۶۵٪ آب بازجذب می‌شود. بنابراین شرایط سوال نکته‌ی انحرافی محسوب می‌شود.

۳. غلظت کدام ماده در انتهای توبول پروگسیمال با ابتدای آن مساوی است؟ اینولین (ولی به طور طبیعی در بدن نیست و ماده‌ای

مصنوعی است). بعد از اینولین، کراتینین پاسخ صحیح است.

۴. کدام یک از جملات زیر در مورد گلوکز صحیح نیست؟

الف) منحصراً در توبول پروگسیمال بازجذب می‌شود.

ب) با روش تسهیل یافته از سلول خارج می‌شود.

ج) می‌تواند هم از مسیر داخل سلولی و هم از مسیر کنار سلولی منتقل شود.

د) در نفرون‌ها غالباً حامل‌های SGLT1 بعد از SGLT2 قرار گرفته است.

۵. علت ایزوتونیک ماندن مایع توبولی تا انتهای پروگسیمال کدام است؟

الف) نفوذپذیری غشاء این لایه‌ها به سدیم و آب

ب) وجود پمپ سدیم پتاسیم در غشاء قاعده‌ای جانبی

ج) انتقال فعال اولیه سدیم از پروگسیمال

د) باز بودن همیشگی آکواپورین‌های ۱

اسوالات جزوه ۹۵:

سوال: در فرد مبتلا به سنگ حالب بالا رفتن کدام فشار علت اصلی توقف فیلتراسیون است؟

۱) هیدرواستاتیک مویرگی گلومرولی

۲) اسمزی کلونیدی مویرگی گلومرولی

۳) هیدرواستاتیک کپسول بومن: درست

۴) اسمزی کلونیدی کپسول بومن

تحریک خفیف تا متوسط سمپاتیک کلیوی روی کدام فرایند اثر مثبت دارد؟

۱) فیلتراسیون

۲) جریان خون کلیوی

۳) باز جذب توبولی سدیم: درست

۴) دفع آب

باز جذب گلوکز در کلیه هادر سطوح غشای لومینال قاعده‌ای سلولی و مویرگی دور توبولی به ترتیب با چه مکانیسمی است؟

۱) هم انتقالی تسهیل یافته دسته جمعی: درست

- (۲) تسهیل یافته هم انتقالی دسته جمعی
 - (۳) تسهیل یافته هم انتقالی فعال ثانویه
 - (۴) فعال ثانویه هم انتقالی دسته جمعی
- جهت تعیین فیلتراسیون موادغشای مویرگی گلومرولی بر اساس کدام یک از موارد زیر عمل می‌کند؟
- (۱) بارالکتریکی
 - (۲) غلظت پلاسمایی (غلظت گلبول‌های قرمز بالا ولی اجازه رد شدن ندارد)
 - (۳) قطر و غلظت پلاسمایی
 - (۴) بار الکتریکی و وزن مولکولی: درست
- نارسایی کلیوی به کدام دلیلی ذیل به اورمی منجر می‌شود؟
- (۱) افزایش بازجذب اوره از توبولها
 - (۲) کاهش فیلتراسیون گلومرولی: درست
 - (۳) کاهش ترشح توبولی کلیوی
 - (۴) افزایش سنتز کبدی [

کلیرانس کلیوی :

اصلی ترین شاخص بررسی سیستم کلیوی و میزان کار کلیه‌ها چیست؟ GFR یا میزان فیلتراسیون کلیوی ولی هیچ راه مستقیمی برای اندازه گیری GFR نداریم در نتیجه عبارتی را تحت عنوان کلیرانس کلیوی تعریف کرده اند. طبق تعریف کلیرانس کلیوی عبارت است از حجمی از پلاسما که در واحد زمان از یک ماده پاک می‌شود.

فرمول محاسبه کلیرانس:

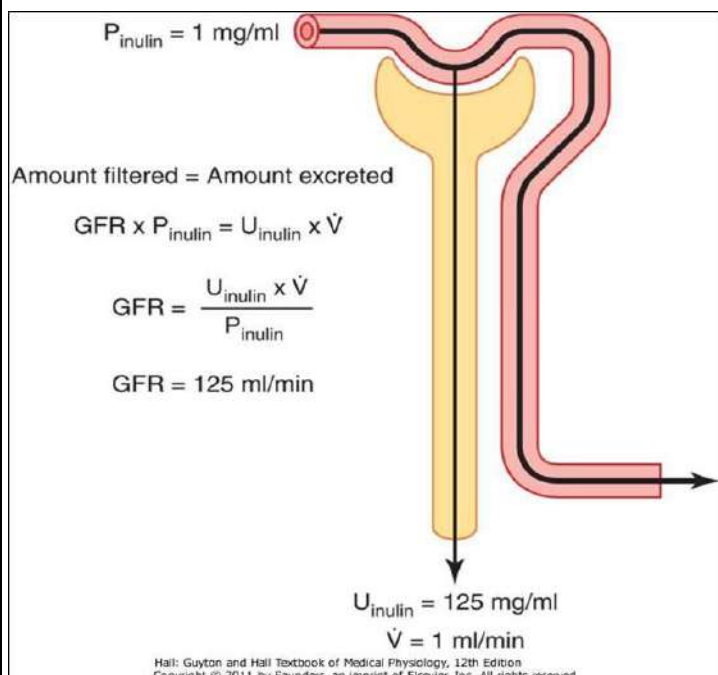
$$\text{Renal Clearance} = U \times \frac{V}{P}$$

U=Urinary excretion rate, P= Plasma concentration, V= حجم ادرار در واحد زمان

مثال : اگر غلظت یک ماده در ادرار ۱۰۰ میلی گرم در هر میلی لیتر ، حجم ادرار در هر دقیقه ۱ میلی لیتر و غلظت پلاسمایی این ماده ۱۰۰ میلی گرم در هر میلی لیتر باشد ، کلیرانس کلیوی چقدر است و معنای آن چیست؟

کلیرانس کلیوی ۱۰۰ ml/min می‌شود که یعنی کلیه می‌تواند در هر دقیقه ۱۰۰ میلی لیتر پلاسما را از این ماده پاک کند.

حال بر اساس این تعریف اگر کلیرانس یک ماده ثابت را در افراد مختلف اندازه بگیریم هر چه کلیرانس بیشتر باشد علامت بهتری است یا هر چه کمتر باشد؟ در این سوال هر چه کلیرانس بیشتر باشد بهتر است چون نشان میدهد که کلیه فرد قابلیت پاکسازی بیشتری دارد.



توضیح اسلاید:

ماده ای فیلتر شده و سپس وارد ادرار می شود و در این مسیر هیچ گونه بازجذب و ترشحاتی ندارد در نتیجه در تعیین مقدار دفع این ماده نسبت به غلظت پلاسمايي اش تنها اولین شبکه ی مویرگی است که نقش دارد. پس اگر ما بتوانیم مقدار دفعی این ماده را به دست آوریم می توانیم عملکرد شبکه ی مویرگی اول را ارزیابی کنیم که درواقع همان **GFR** است. ضمناً اگر ماده ای پس از فیلتر شدن دیگر هیچ بازجذب و ترشحاتی نداشته باشد می توانیم ادعا کنیم که مقدار دفع این ماده با مقدار فیلتر شده برابر است.

Amount filtered = Amount excreted

$$P_x \cdot GFR = U_x \cdot V$$

$$GFR = \text{clearance thus: } GFR = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

P_x

چه ماده ای است که این خاصیت را دارد که پس از فیلتر شدن دیگر هیچ بازجذب و ترشحاتی نداشته باشد؟
ماده ای که فعلاً در دسترس قرار دارد اینولین است که **Gold standard** آزمایشات فعلی است. ولی اینولین در بدن به صورت طبیعی وجود ندارد و ماده ای است پلی ساکاریدی . پلیمر فروکتوز است که از ریشه ی غده ای گیاه کوبک به دست می آید با وزن مولکولی حدود ۵۰۰۰. اگر این ماده را به بدن تزریق کنیم می توانیم **GFR** را به دست آوریم. کلیرانس اینولین ۱۲۵ **ml/min** است یعنی در هر دقیقه ۱۲۵ میلی لیتر پلاسما از این ماده پاک می شود. این ماده فیلتر می شود. بازجذب نمی شود و ترشح نیز نمی شود.
برای به دست آوردن غلظت پلاسمايي از بیمار نمونه خون می گیریم. برای به دست آوردن غلظت ادرار باید غلظت متوسط ادرار را به دست بیاوریم در نتیجه باید ادرار بیمار را در یک بازه ی زمانی مثلاً در ۲۴ ساعت یا ۴۸ ساعت جمع آوری کنیم. با این توضیحات ، **clearance study** مطالعه ی پرزحت، پرهزینه و زمان بری است و نمی توانیم آنرا برای هر مراجعه کننده ای انجام دهیم.
پس اگر مشکوک شدیم که مشکل بیمار از کلیه ها است ، ساده ترین اندازه گیری که انجام می دهیم تا مطمئن شویم مشکل از کلیه ها است چیست؟ اوره و کراتینین خون را اندازه می گیریم . هر قدر میزان اوره و کراتینین در خون افزایش یافته باشد تقریباً به همان میزان کار کلیه ها کم شده است.

از این مرحله که ثابت شد مشکل از کلیه بیمار است تزریق اینولین و **clearance study** را انجام می دهیم. اما در عمل برای محاسبه ی **GFR** غلظت ادراری کراتینین (ماده ای در بدن با ویژگی های نزدیک به اینولین) ، حجم متوسط ادرار و غلظت پلاسمايي را اندازه می گیرند.
اگر کلیرانس ماده ای صفر باشد دو حالت وجود دارد : یعنی این ماده به هر مقداری که فیلتر شده بازجذب می شود پس در نتیجه هیچ حجمی از پلاسما از این ماده پاک نمی شود.

یا در حالت دوم این ماده اصلاً فیلتر نمی شود مثل پروتئین های درشت و سلول های خونی ، گلوکز و آمینو اسید ها.

هرچه کلیرانس ماده ای به صفر نزدیک شود یعنی آن ماده ضروری تر است. به همین دلیل کلیرانس سدیم کمتر از ۰٫۱ میلی گرم در دقیقه است. یعنی سدیم برای بدن ماده ای مهم است.

اگر ماده ای علاوه بر فیلتر شدن از راه ترشح نیز وارد سیستم توبولی شود آن موقع کلیرانس این ماده بیشتر از اینولین (۱۲۵ میلی لیتر در دقیقه) می شود. مانند کراتینین که کلیرانس آن ۱۴۰ mlit/min است. اگر ماده ای هم از طریق فیلتراسیون و هم ۸۰٪ باقی مانده ی آن از شبکه ی مویرگی دوم از راه ترشح وارد ادرار شود ماکزیمم کلیرانس آن چقدر می تواند باشد؟ ماکزیمم کلیرانس کلیوی = جریان پلاسمایی کلیوی

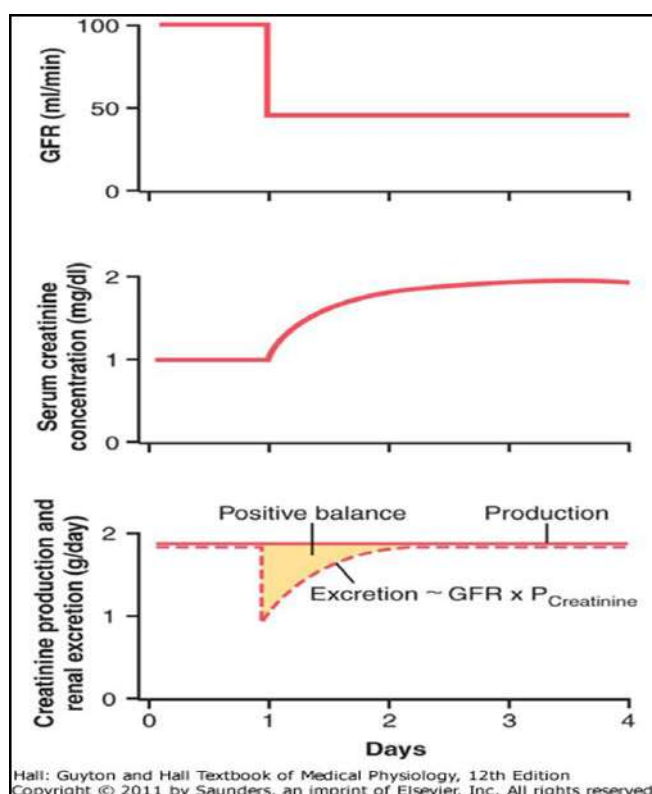
اگر کلیرانس ماده ای بیشتر از جریان پلاسمایی کلیه باشد نشان می دهد که سلول های خود کلیه مقداری از این ماده ساخته و به ادرار وارد می کنند.

به علت پرهزینه و زمان بر بودن مطالعه ی کلیرانس آن را مستقیماً انجام نمی دهند بلکه با استفاده از فرمول آن را محاسبه می کنند:

Cockcroft & Gault equation:

$(140 - \text{age/yr}) \times \text{BW/kg}$ (وزن بدن به کیلوگرم)

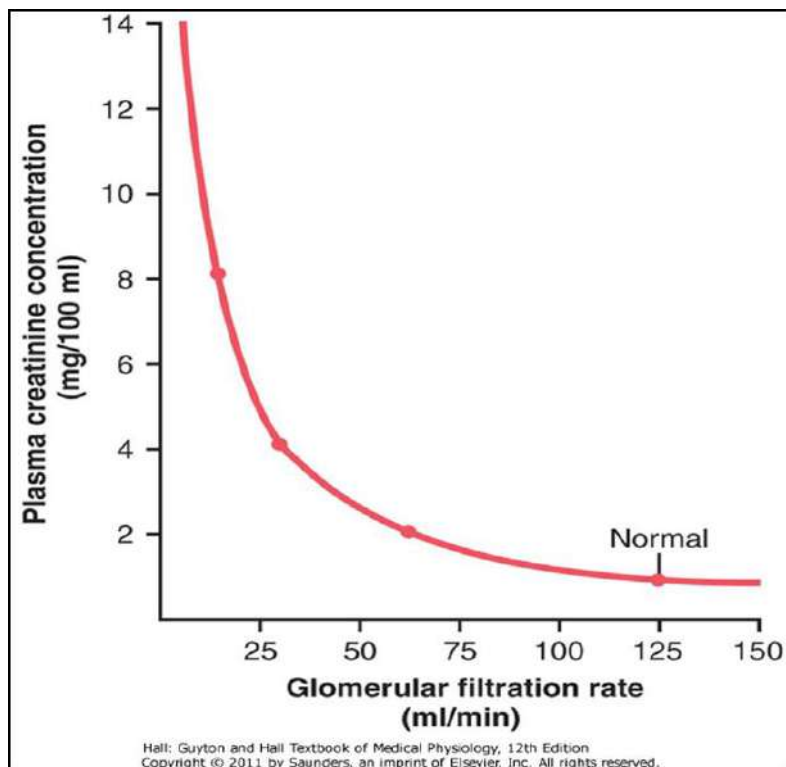
$P_{Cr} \times 72$ (غلظت پلاسمایی کراتینین)



توضیح اسلاید:

اگر به دلیلی GFR ناگهان به ۵۰٪ کاهش بیابد ، دفع ادراری کراتینین ابتدا کاهش یافته ولی بعد چهار یا پنج روز به حد طبیعی خود باز می گردد و میزان دفع و تولید آن در بدن با یکدیگر برابر می شود. این مسئله نشان دهنده ی این است که اندازه گیری میزان دفع ادراری کراتینین نمی تواند معیار خوبی برای ارزیابی کار کلیه ها باشد.

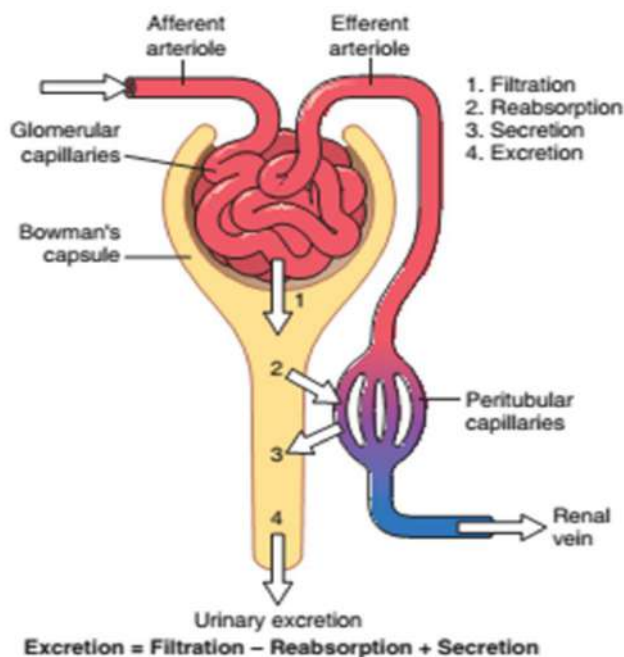
بعد از چند روز میزان دفع کراتینین به میزان عادی باز می گردد اما به قیمت افزایش غلظت پلاسمایی کراتینین ، البته خود کراتینین در این موارد خیلی خطرناک نیست (یا اوره که فراوان ترین ماده دفعی ادرار است) بلکه هنگامی که کلیه خوب کار نکند غلظت مواد توکسیکی مانند TNF,IL و... بالا می رود و باعث اغمای فرد می شود.



توضیح شکل: نمودار عملکرد کلیوی مریضی است که وقتی GFR آن نصف می شود غلظت پلاسمایی کراتینین ۲ برابر می شود و یا اگر GFR کلیه ۱/۴ شد غلظت کراتینین ۴ برابر می شود. بنابراین تعیین میزان غلظت کراتینین شاخص خوبی برای ارزیابی عملکرد کلیه و GFR است. البته مقایسه میزان کراتینین خون شاخص چندان خوبی برای Early detection نارسایی کلیوی نیست زیرا در تغییرات کم غلظت کراتینین مثل ۱,۹ برابر شدن آن پزشکان چندان Alert نمیشوند در حالی که کلیه حدود ۴۰ درصد نسج خود را از دست داده است و عموم مردم در مراحل بحرانی و کاهش خیلی زیاد عملکرد کلیه به مراکز درمانی مراجعه می کنند.

ترشح

ترشح یعنی انتقال مواد از داخل دومین شبکه مویرگی به داخل کپسول بومن.



همان طور که بیشترین مقدار بازجذبها در توبول پیچ خورده پروگزیمال بود بیشترین میزان ترشح نیز در توبول پروگزیمال می باشد. البته قسمت های مختلف توبول پروگزیمال دارای قدرت های متفاوت ترشح می باشند. چون کلیه ها برای ترشح مواد مختلف (برخلاف بازجذب) برنامه ریزی نشده است (به علت وجود انواع و اقسام داروها و ...) ترشح مواد به صورت کلی برنامه ریزی شده است. مثلاً یک سری مواد کاتیونی و یک سری مواد آنیونی ترشح می شوند و چون کلی اند این مکانیسم ها معمولاً رقابت پذیراند و در نتیجه یکی می تواند جایگزین دیگری بشود. پس مواد کاتیونی چه داخل بدن باشند چه از خارج بدن وارد شده باشند از یک مسیر ترشح میشوند و ماد آنیونی هم همین گونه هستند.

Some organic cations secreted by the proximal tubule:

Endogenous cations

Creatinine
Dopamine
Epinephrine
Norepinephrine

Drugs

Atropine
Cimetidine
Morphine
Quinine

Some organic anions secreted by the proximal tubule:

Endogenous anions

cAMP
Bile salts
Hipurates
Oxalate
Prostaglandins
Urate

Drugs

Acetazolamide
Chlorthiazide
Penicillin
Probenecid
Salicylate
Furosemide

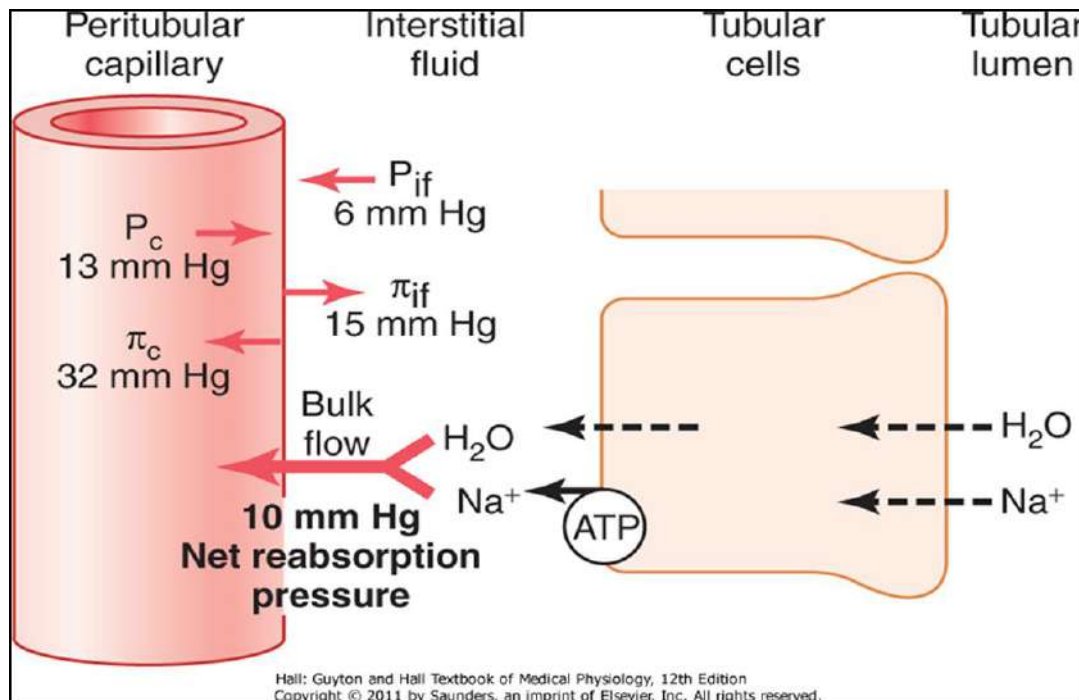
برای افرادی که دچار روماتوئید قلبی هستند چون باید همواره غلظت آنتی بیوتیک در بدن آن ها بالا باشد نمی توانیم روزانه ۴ آمپول یا چند عدد قرص تجویز کنیم و باید موادی به آن ها تزریق کنیم که دیر دفع شوند، برای این کار باید:

۱. میزان فیلتراسیون آن را با اتصال به مواد دیگر کاهش دهند.
۲. میزان ترشح آن ماده را کاهش دهند مثلاً برای پنی سیلین از پرو پنسیسید استفاده می کنند و چون میل ترکیبی گیرنده ها به پروپنسیسید بیشتر است آن را ترشح می کنند.

مراحل (راه های) ترشح ۳ نوع هستند:

۱. توسط خود سلول ها ساخته و ترشح می شود (مثل اوره).
۲. از فضای بین سلولی ترشح می شود.
۳. وارد سلول می شود و سپس از سلول ترشح می شود.

مکانیسم‌های تنظیم بازجذب



بازجذب از سطح Tubular lumen از طریق گیرنده‌ها و کریر صورت می‌گیرد ولی بازجذب از Interstitial fluid در اثر تفاوت فشار صورت می‌گیرد. بازجذب آب (bulk flow) می‌تواند مواد مختلفی را با خود انتقال دهد که تحت تاثیر فشارهای هیدرواستاتیک و اسمزی کلوییدی است. افزایش فشار خون باعث افزایش فیلتراسیون می‌شد و بازجذب را کاهش می‌دهد. برای اندازه‌گیری بازجذب فرمولی داریم:

$$Q = Kr \{ (P_i - P_c) + (\pi_c - \pi_i) \}$$

با توجه به فرمول اشاره شده اگر تنگی شریانچه آوران داشته باشیم در شبکه مویرگی اول فشار را پایین می‌آورد و GFR را کم می‌کند و در دومین شبکه مویرگی بازجذب را زیاد می‌کند (با کم کردن PC که نقش منفی دارد). اگر وایبران تنگ شود قبل از تنگی فشار هیدرواستاتیک بالا می‌رود و GFR ثابت می‌ماند یا افزایش پیدا می‌کند و بازجذب را کاهش می‌دهد؟

اگر فشار اسمزی کلوییدی در داخل کلیه کاهش یابد مثلاً فشار اسمزی کلوییدی پلاسمای سیستمیک زیاد شود، در این صورت GFR کم می‌شود و در دومین شبکه مویرگی بازجذب زیاد می‌شود.

در چه صورت ممکن است فاشر اسمزی کلوییدی داخل مویرگ افزایش یابد؟

۱- غلظت پروتئین‌ها در کل بدن بالا برود

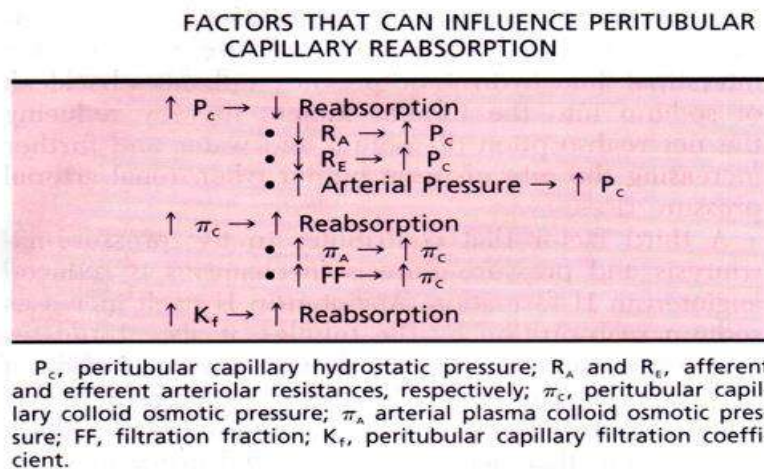
۲- Filtration fraction به هر دلیلی افزایش یابد. [با این معلومات که یا GFR افزایش پیدا کرده RPF ثابت بوده است و یا

GFR ثابت بوده RPF کاهش پیدا کرده]

سوال امتحانی: اگر کسر فیلتراسیون به هر دلیلی زیاد شود ، بازجذب زیاد می شود. چون پروتئین ها در اولین شبکه مویرگی تغلیظ می شوند و همین پلاسمای غلیظ شده به دومین شبکه مویرگی منتقل می شود و آب را بیشتر به سمت خود میکشند در نتیجه بازجذب زیاد می شود. این توضیحات در صورتی مصداق دارند که فقط یک پارامتر تغییر کند ولی در بدن ما هیچ وقت این طور نیست که مثلاً فقط فشار هیدروستاتیک مویرگ تغییر کند و فشار مایع بین سلولی تغییری نداشته باشد ؛ بنابراین ، اثری که از تغییر یک پارامتر طبق فرمول انتظار داریم با اثری که در واقعیت دیده می شود ، متفاوت است.

*در امتحان معمولاً تغییر به صورت یک پارامتری داده می شود و با در نظر گرفتن همین فرمول باید جواب بدهیم. مثلاً میپر سند افزایش فشار هیدروستاتیک بین سلولی چه اثری روی بازجذب دارد که با توجه به فرمول **net reabsorption pressure** باعث افزایش بازجذب می شود. [هر چند در واقعیت دقیقاً همین طور نیست!]

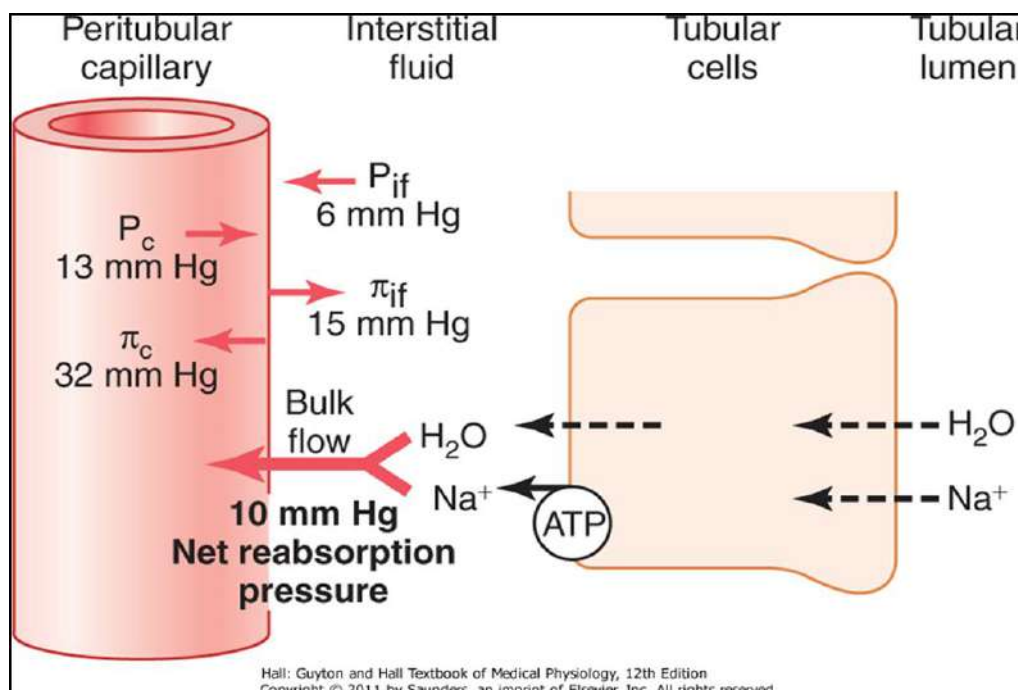
بازجذب هم مثل فیلتراسیون تحت تاثیر جمع جبری فشارهایی صورت میگیرد که به صورت زیر است:



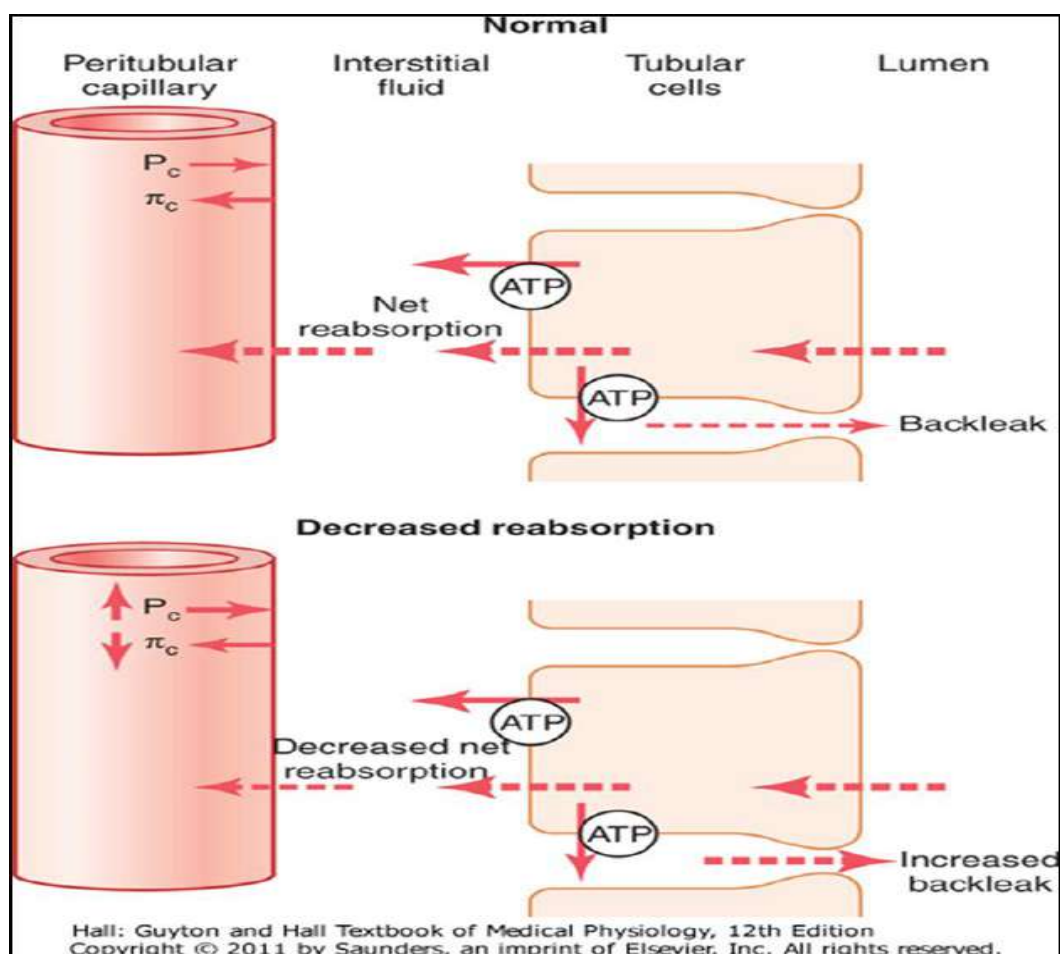
فشار اسمزی کلوییدی مویرگ 32mmHg-فشار هیدروستاتیک مویرگ 13mmHg- فشار اسمزی کلوییدی مایع بین سلولی 6mmHg

15mmHg- فشار هیدروستاتیک مایع بین سلولی 6mmHg

در نتیجه **net filtration pressure** هم برابر $(15+13)-(32+6)=10\text{mmHg}$ است. [به سمت داخل مویرگ؛ برخلاف فیلتراسیون]



گاهی به دلایلی در مویرگ فشار هیدروستاتیک بالا می‌رود و یا فشار اسمزی کلوییدی پایین می‌آید در این صورت بازجذب کم می‌شود. توضیح: بازجذب از غشای لومینال سلول‌های اپی تلیال توبول تقریباً ربطی به فشار ندارد و وقتی ماده و **carrier** آن وجود دارند این بازجذب انجام می‌شود؛ مواد از توبول به درون سلول وارد می‌شوند و سپس به طور فعال [یا با **facilitated diffusion**] به فضای بین سولی وارد می‌شوند ولی فشار هیدروستاتیک افزایش یافته ی درون رگ اجازه نمیدهد که این موارد به درون رگ وارد شوند در نتیجه مواد از طریق فضای **intercellular** و با گذشتن از **tight junction** ها به درون لومن توبول برمیگردند. [increased backleak] بیشتر بازجذب در توبول پروگزیمال است و حدود ۱۰٪ از **tight junction** های آن اتصالاتی **leaky** اند و نشت از طریق این اتصالات صورت می‌گیرد. بنابراین برای این که افزایش فشار کلیه را منفجر نکند!، اگر به هر دلیل افزایش فشار هیدروستاتیک یا کاهش فشار اسمزی کلوییدی در **capillary** رخ بدهد، **solute** ها دوباره از طریق فضای بین سلولها به داخل توبول برمیگردند (مکانیسم **back leakage** یا نشت برگشتی).



هورمون‌های موثر بر بازجذب: آلدوسترون، آنژیوتنسین II، ANP، ADH، PTH و تاثیر هریک بر بازجذب در جدول زیر در گایتون آمده .
 آنژیوتنسین ۲ در همه توبولها از جمله پروگزیمال با اثرات متعددی باعث افزایش بازجذب می‌شود.

Table 27-3. Hormones That Regulate Tubular Reabsorption

Hormone	Site of Action	Effects
Aldosterone	Collecting tubule and duct	$\uparrow$ NaCl, H_2O reabsorption, $\uparrow$ K^+ secretion
Angiotensin II	Proximal tubule, thick ascending loop of Henle/distal tubule, collecting tubule	$\uparrow$ NaCl, H_2O reabsorption, $\uparrow$ H^+ secretion
Antidiuretic hormone	Distal tubule/collecting tubule and duct	$\uparrow$ H_2O reabsorption
Atrial natriuretic peptide	Distal tubule/collecting tubule and duct	$\downarrow$ NaCl reabsorption
Parathyroid hormone	Proximal tubule, thick ascending loop of Henle/distal tubule	$\downarrow$ PO_4^{3-} reabsorption, $\uparrow$ Ca^{++} reabsorption

علاوه بر هورمون‌ها و فشارهای مختلف موثر بر بازجذب، مکانیسم مهمی به نام GT balance (glomerulo-tubular balance) (تعادل گلومرولو-توبولی) بازجذب را تنظیم می‌کند. GT balance یعنی تعادل بین عملکرد گلومرول و توبول؛ عملکرد کلومرول فیلتراسیون و عملکرد توبول بازجذب است، پس GT balance به معنی تعادل بین فیلتراسیون و بازجذب است.

طبق این تعادل اگر GFR افزایش یابد، reabsorption هم زیاد می‌شود و اگر GFR کاهش یابد، reabsorption هم کاهش می‌یابد. فرض کنیم فشارخون متوسط فردی 100mmHg است، در این فشار GFR ۱۸۰ لیتر در شبانه روز است که ۱۷۸٫۵ لیتر از آن بازجذب می‌شود و ۱٫۵ لیتر به ادرار تبدیل می‌شود که برون ده ادراری است. تغییر کوچکی مثل افزایش ۲۵٪ فشار خون باعث می‌شود GFR به ۲۲۵ لیتر برسد! بدون در نظر گرفتن خودتنظیمی! اگر reabsorption ثابت و همان ۱۷۸٫۵ لیتر باقی بماند، میزان ادرار دفعی به ۴۶٫۵ لیتر میرسد (یعنی ۳۱ برابر)! اگر این اتفاق می‌افتاد فرد در عرض چندساعت می‌مرد! ولی در واقعیت اتفاق نمی‌افتد چون طبق مکانیسم GT balance اگر GFR افزایش یابد، reabsorption هم افزایش می‌یابد.

علاوه بر این باید توجه کنیم که به دلیل وجود خودتنظیمی افزایش ۲۵٪ فشار خون باعث افزایش ۲۵٪ GFR نمی‌شود و در مثال فوق، خودتنظیمی به طریقی حذف شده. ضمناً طبق فرمول فشار خالص بازجذبی، انتظار می‌رود که با افزایش فشار هیدروستاتیک مویرگ، بازجذب کاهش یابد و حتی از همان ۱۷۸٫۵ لیتر اولیه کمتر شود در حالی که در مثال بالا آن را ثابت فرض کرده ایم و در واقعیت نه تنها ثابت نمی‌ماند بلکه افزایش می‌یابد.

چطور این تناقض‌ها را توجیه کنیم؟ افزایش فشار خون بالاخره reabsorption را طبق فرمول کاهش می‌دهد یا بر اساس GT balance افزایش؟

منطقی است که وقتی فیلتراسیون زیاد شود، کلیه سعی می‌کند با افزایش بازجذب، جلوی دفع مواد و الکترولیت‌ها و آب را بگیرد پس GT balance درست تر از صرفاً در نظر گرفتن یک فرمول است و اتفاقی که در واقعیت مشاهده می‌شود همین است. البته چون افزایش بازجذب دقیقاً موازی و به همان نسبت GFR نیست، افزایش میزان دفع ادرار هم مشاهده می‌شود. چرا این افزایش فشار با فرمول net filtration pressure تناقض دارد؟ در واقع تناقضی وجود ندارد چون این طور نیست که فشارخون بالا می‌رود، در این فرمول فقط PC افزایش یابد و π_i و π_c ثابت بمانند. واضح است که همه ی این پارامترها به هم وابسته اند مثلاً وقتی GFR زیاد شود [RPF ثابت] پلاسمای درون مویرگ تغلیظ می‌شود در نتیجه π_c افزایش، π_i هم افزایش می‌یابد پس قاعدتاً π_i هم ثابت نیست.

ولی در آزمون علوم پایه یا پایان بلوک وقتی در مورد تاثیر تغییر یک پارامتر سوال شد، فقط همان یک عامل را در نظر می‌گیریم مگر این که به GT balance در سوال اشاره کنند.

بحشی که در ادامه می‌آید در گایتون نیست ولی خیلی کاربردی است. برای این که تعادل را در بدنمان حفظ کنیم و غلظت الکترولیت‌ها ثبات داشته باشد، اگر به دلیلی دریافت ماده ای افزایش یا کاهش یابد، باید دفع کلیوی آن تغییر کند.

اگر در فردی به دلیل سن بالا یا هر دلیل ارثی یا اکتسابی دیگر، کلیه‌ها خوب کار نکنند و کاملاً functional نباشند، مهم ترین اقدام او این است که به تغذیه خود دقت کند و intake روزانه اش محاسبه شده باشد؛ موادی که کلیه سالم مسئول دفعش هستند را کمتر مصرف کند مثلاً پتاسیم که در موز و پسته فراوان است. [کودکان باید از این منابع پتاسیم بیشتر استفاده کنند چون در حال رشد هستند و برای ساخت سلول‌های جدید پتاسیم که یک یون فراوان در داخل سلول است، لازم دارند]. [بیمار دیالیزی در طول هفته نباید موز یا غذاهایی که پتاسیم زیاد دارند بخورد و فقط در هنگام دیالیز می‌تواند آنها را بخورد].

Regulation of renal excretion

- Renal excretory capacity
- Dietary intake

در شکل مقابل کلیه‌های فرد سالم و بیمار با یکدیگر مقایسه شده است:

یک فرد سالم در بازه ۰/۵ تا ۲۰ لیتر ادرار می‌تواند دفع کند، حتی در صورت مصرف زیاد نمک می‌تواند تا ۵۰ لیتر دفع کند ولی در فرد بیمار که ۱۰ تا ۱۵ درصد نفرون هایش فعال است، به ۱ تا ۴ لیتر کاهش می‌یابد. در واقع افراد سالم اگر روزانه ۷ لیتر آب هم مصرف کنند، مشکلی پیش نمی‌آید ولی فرد بیمار اگر بیش از ۴ لیتر آب مصرف کند آب در بدنش باقی می‌ماند و کمتر از یک لیتر هم اگر مصرف کند دچار شرایط خطرناک می‌شود. چون توانایی رقیق و غلیظ کردن را از دست داده به مشکل بر می‌خورد.

پس normal بودن percentage نفرون‌ها نقش خیلی مهمی در دفع کلیه دارد. محدوده دفع سدیم در افراد سالم در شبانه روز تقریباً ۰-۱۰۰۰ mEq است. در واقع می‌توانیم از بیمار بخواهیم اصلاً نمک مصرف نکند بدون این که نگران افت فشار خون باشد. [فقط افراد ورزشکار به علت تعریق بالا مجبور به مصرف نمک هستند].

ما وقتی سدیم مصرف می‌کنیم داخل بدن به هیچ چیزی تبدیل نمی‌شود (چون ماده معدنی است). الکترولیت‌ها در بدن به عنصر دیگری تبدیل نمی‌شوند. مثلاً نمی‌توانیم از بیمار بخواهیم O, H, C مصرف نکند چون این عناصر در ترکیب با هم وارد میشوند و با هم به مولکولهای مختلفی در بدن تبدیل میشوند اما الکترولیت‌ها را باید به اندازه ای بخوریم که می‌توانیم دفع کنیم. پس در حالت عادی همان قدر سدیم که می‌خوریم، همانقدر هم دفع می‌شود و اگر هم نخوریم نیز دفع نمی‌شود. اما در فرد بیمار بازه ی توانایی دفع سدیم توسط کلیه خیلی باریک می‌شود.

حال سوالی که مطرح می‌شود این است که اگر کلیه‌ها توانایی دفع سدیم را تا این مقدار دارند پس به چه دلیل توصیه می‌شود که نمک کم مصرف کنیم؟ (به دو دلیل: ۱) اول آنکه افزایش مصرف نمک به یک عادت تبدیل می‌شود و هنگامی که به یک عادت تبدیل شد شرایط خطرناکی برای بدن پیش می‌آورد. ۲) به زبان عامیانه سدیم را دزد کلسیم می‌دانند به این معنا که کلیه نباید از نظر الکترولیت سرش شلوغ باشد یعنی اگر غلظت سدیم در مایعات وارد شده به کلیه بالا باشد قطعاً در روند بازجذب کلسیم اختلال ایجاد می‌شود.

در فردی که progressive nephron loss دارد (یعنی به طور پیش رونده نفرون هایش را از دست می‌دهد)، GFR به تدریج کاهش می‌یابد، می‌خواهیم ببینیم روی غلظت مواد مختلف چه تاثیری می‌گذارد و با توجه به این مسئله می‌توانیم بفهمیم که کدام مواد شاخص بهتری برای نشان دادن افت عملکرد کلیه هستند. بر این اساس مواد را به سه دسته می‌توان تقسیم کرد :

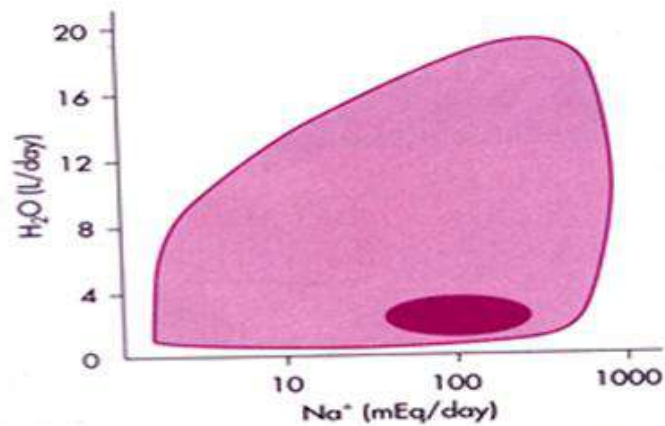


Figure 11-1 ■ Ranges for excretion of water and Na^+ with normal renal function (*shaded area*) and with renal disease in which the kidneys have only 10% to 15% of the normal number of nephrons (*filled area*). Steady state balance for both water and Na^+ can be achieved if dietary ingestion is matched to the excretory ability of the kidneys.

1- Little or no regulation:

Plasma concentrations increase as nephrons are lost:

- Creatinine
- Urea

2- Partial regulation:

Plasma concentrations can be maintained until 50% to 70% of nephrons are lost:

- HCO_3^-
- Ca^{++}
- P_i

3- Near – complete regulation :

Plasma concentrations can be maintained until 75% to 90% of nephrons are lost.

- Water (Posm)
- Na^+ , K^+

با توجه به دسته بندی بالا الکترولیت ها و آب شاخص خوبی نیستند (دسته ی ۳) چون غلظت پلاسمایی آن ها می تواند تا زمانی که ۷۵ تا ۹۰ درصد از **function** کلیه از دست رفته باشد ، حفظ شود چون بدن کنترل خیلی خوبی برای آن ها دارد و میزان دفع آنها علاوه بر **GFR** تحت تاثیر مکانیسم های به دقت کنترل شده ای است. (مثل ترشح و بازجذب) به این دلیل که **maintenance** غلظت نرمال این مواد خیلی برای بدن مهم است.

ولی اوره و کراتینین (دسته ی ۱) شاخص خوبی هستند چون روی آن ها تقریباً **regulation** نداریم و دفع آن ها عمدتاً تحت تاثیر میزان فیلتراسیون است نه مکانیسم های کنترلی بازجذب و ترشح [خصوصاً برای کراتینین] اگر فانکشن کلیه اندکی تغییر کند اثرش را نسبتاً به سرعت روی این مواد می بینیم.

بعد از اوره و کراتینین ، اثر فانکشن کلیه را روی بی کربنات و کلسیم و فسفات می توانیم ببینیم. که با افت ۵۰ تا ۷۰ درصدی عملکرد کلیه ، ظاهر می شود.

تأثیر عملکرد کلیه روی غلظت پلاسمایی مواد

Effects of progressive nephron loss on the plasma concentration of some solutes and urine concentrating ability

	100	65	33	20	10
GFR (% of normal)	100	65	33	20	10
Plasma (Na ⁺) – mEq/L	140	140	140	138	134
Plasma (K ⁺) – mEq/L	4	4	4	4.5	5.5
Plasma (Ca ⁺⁺) – mEq/dl	10	10	10	8.7	8.2
Plasma (Pi) – mg/dl	4	4.2	4.3	5.2	5.8
Plasma (HCO ₃ ⁻) – mEq/L	24	24	22	16	13
Plasma (creatinine) – mg/dl	1	1.6	3.1	5.0	10.4
Plasma BUN – mg/dl	14	18	29	46	82
Plasma pH	7.4	7.4	7.37	7.3	7.26
Plasma – mOsm/kg H ₂ O	290	292	295	300	310
Max.Uosm- mOsm/kg H ₂ O	1200	1000	500	350	310
Min.Uosm- mOsm/kg H ₂ O	50	50	70	200	310

می بینیم که در شرایطی که فقط یک سوم (۳۳٪) نفرون‌ها کار می‌کنند غلظت سدیم همچنان نرمال و 140mEq/L است ! حتی وقتی فانکشن کلیه به ده درصد نرمال رسیده ، سدیم تغییر خطرناکی ندارد. [همین طور در مورد پتاسیم]

ولی BUN و کراتینین خیلی زود تغییرات را نشان داده اند.

هم چنین می بینیم که اسمالاریته پلاسما تغییرات خیلی چشمگیری ندارد [آب دارای near-complete regulation است.].

BU13



تاریخ

دوشنبه ۹۸/۳/۲۷

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (مکانیسم‌های دفع ادرار، تنظیم اسمولاریته و اسیدیته خون)

تعداد صفحات

۲۰

استاد

دکتر کدخدایی

اعضای گروه

- فاطمه قاسمی
- کیما شجاعی
- محمد امین نیکبخت



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

خود تنظیمی میزان فیلتراسیون گلومرولی و خودتنظیمی میزان جریان خون کلیوی

در طول زندگی در معرض اتفاقاتی هستیم که فشار خون را کم و یا زیاد می کند. در حالت استراحت فشار خون کم و در حالت دو فشار خون افزایش می یابد پس اگر این فشار خون بر روی GFR اثر گذارد و وضعیت بحرانی می شود. ولی در حالت طبیعی بدن این اتفاق نمی افتد و کلیه می تواند GFR را در طی تغییرات چشم گیر فشار خون تنظیم کند (Auto-regulate).

در محدوده وسیعی از تغییرات فشار خون شریانی از حدود ۷۰-۸۰ تا ۱۶۰-۱۷۰ میلی متر جیوه، می بینیم در این محدوده وسیع از تغییرات فشار خون شریانی، GFR و جریان خون کلیوی (RBF) تقریباً ثابت مانده است. (البته خارج از این محدوده با تغییر فشار خون، این دو کمیت نیز تغییراتی دارند)، اما در جریان تغییر فشار خون، **برون ده ادراری** هم جهت با تغییر فشار خون تغییر می یابد، پس برون ده ادراری خاصیت خود تنظیمی ندارد.

این خودتنظیمی هم در کلیه ها **INVIVO** (در حالت نرمال و فیزیولوژیک) و هم در کلیه هایی که عصب قطع شده است و هم کلیه هایی که درآورده اند دیده می شود، حتی در یک نفرون مجزا. در واقع این توانایی ذاتی است و احتیاجی به اعصاب و مواد موجود در خون ندارد.

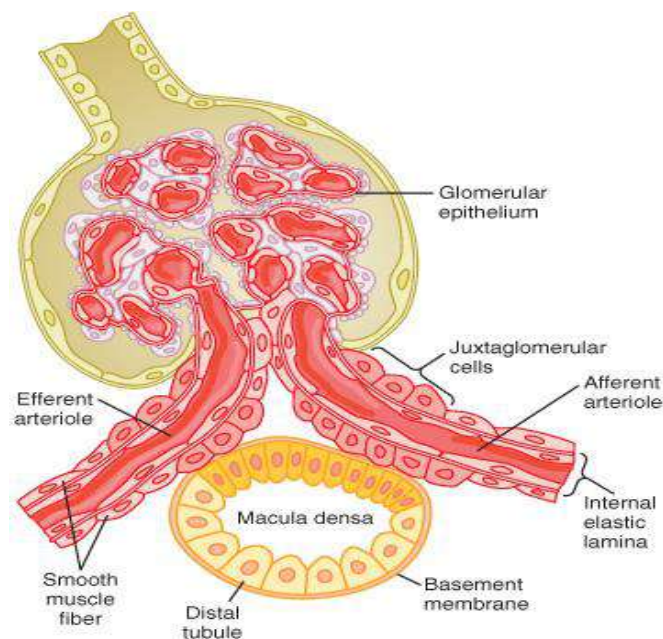
؟؟ سوال: اگر GFR به صورت حاد کم شود چه اتفاقی می افتد (مثلاً از ۱۲۵ به ۷۰ برسد)؟ مواد زائد به خوبی دفع نمی شوند و در بدن تجمع می یابند. زیرا دفع مواد زائد تابع GFR است و کاهش آن سبب کاهش دفع ادرار می شود. دفع مواد زائد تابع حجم فیلتراسیون (GFR rate) می باشد

و اگر به صورت حاد و نه تدریجی زیاد شود چه رخ می دهد (مثلاً از ۱۲۵ به ۱۵۰ برسد)؟ فرصت برای بازجذب کم می شود و دفع مواد ضروری افزایش می یابد؛ چون هنوز نفرون ها گشاد نشده اند و بستر مویرگی و سایر ویژگی های نفرون مانند قبل است، نمی تواند این حجم از پلاسما را با کیفیت مناسب بازجذب کند در نتیجه مقداری از مواد پلاسما که باید بازجذب می شدند، دفع می شوند.

خلاصه ای از خودتنظیمی

یک میلیون نفرون هر کدام با طول ۵ سانت در هر کلیه به اندازه یک مشت بسته ما وجود دارد. توبول دیستال دور نیست و در واقع نزدیک گلومرول است و هر اتفاقی که در میزان فیلتراسیون بیفتد دستور به گلومرول صادر و میگوید با این تغییرات GFR را تنظیم کن.

مثال: به دلیلی میزان فیلتراسیون گلومرولی در این نفرون کاهش پیدا کرده است حال می خواهیم GFR را در این نفرون افزایش دهیم چکار کنیم؟ و ابران را تنگ کنیم و آوران را گشاد می کنیم.



حال اگر میزان فیلتراسیون افزایش پیدا کرده باشد آوران را تنگ می کنیم.

پس به این دلایل است که GFR باید ثابت بماند و اگر تغییری هم هست تدریجی صورت می گیرد.

دستگاه مسئول خودتنظیمی را دستگاه پهلوی گلومرولی **juxtaglomerular apparatus** می نامند و از نظر مکانی به این صورت است که ما حدود ۱ میلیون نفرون (طول هر نفرون بطور متوسط ۵ سانتی متر است) داریم که در کلیه ها قرار گرفته اند. فی الواقع نفرون ما خیلی هم منظم کنار هم قرار نگرفته اند و توبول دیستال که می خواهد شروع شود، از زاویه بین شریانچه های آوران و و ابران می گذرد

و این ۱ میلیون نفرون بسیار فشرده و در هم فرو رفته اند و توپول دیستال بر خلاف اسمش که باید دور باشد برعکس است و بسیار نزدیک می باشد. در بخش ابتدایی توپول دیستال سلول های فشرده و دنس داریم که مجاور سلول های عضلانی شریانچه های آوران و وایران است و سیستمی را ایجاد کرده است که GFR را کنترل می کند. (این، همان سیستم پهلوی گلومرولی می باشد)

در نتیجه سیستم پهلوی گلومرولی دارای دو نوع سلول است:

(۱) سلول های ماکولا دنسا توپول دیستال

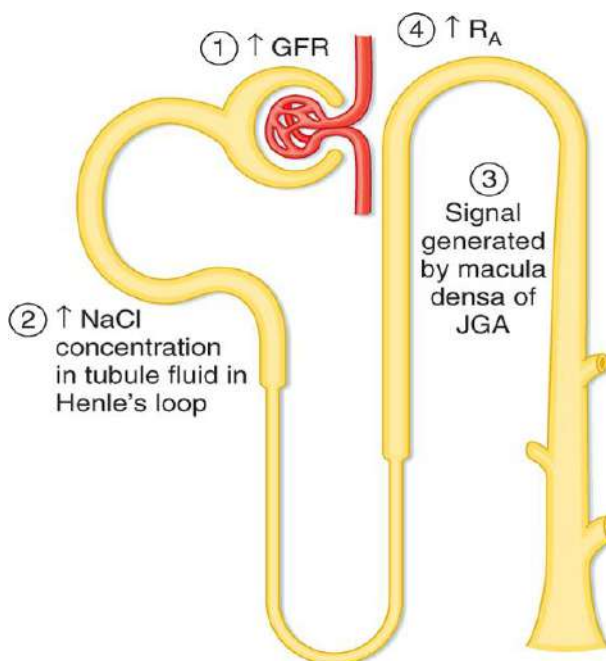
(۲) سلول های عضلانی اطراف شریانچه های آوران و وایران یا همان juxtaglomerular cells (گرانول دار هستند پر از رنین و آنزیم هستند)

سلول های ماکولا دنسا واقعا دنس و متراکم اند.

این دستگاه از طریق دو مکانیسم خودتنظیمی را به انجام می رساند:

۱. مکانیسم فیدبک توپولوگومرال "TGF" (یعنی توپول خبری را مخابره می کند و گلومرول از آن تبعیت می کند). به گلومرول دستور گشادی یا تنگی رگ را می دهد.

- این مکانیسم به این صورت است که سلول های ماکولا دنسا (توبولی) تغییرات غلظت سدیم و پتاسیم یا به طور خلاصه NaCl را حس می کنند و متوجه می شوند که GFR تغییر کرده است، در نتیجه پیام هایی را مخابره می کنند به قسمت گلومرولی و آنجا با تغییر قطر شریانچه های آوران و وایران، GFR را تنظیم می کنند. اگر بخواهیم GFR را افزایش بدهیم، شریانچه آوران را گشاد می کنیم و شریانچه وایران را به طور نسبی تنگ می کنیم. دقیقا همین کار را این مکانیسم فیدبکی توپولوگومرال به صورت هماهنگ انجام می دهد؛ یعنی تغییراتی در قطر شریانچه (هر دو) ایجاد می کند که به سمت افزایش GFR حرکت می کند.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.

حالا اگر برعکس GFR افزایش یافت و ما بخواهیم GFR را کم کنیم :

۱. مقدار سدیم کلراید رسیده به قوس هنله و بخش دیستال بیشتر از حالت عادی می شود و سیگنالی توسط ماکولا دنسا تولید می شود که این سیگنال روی سلول های پهلوی گلومرولی اثر کرده، و این اثر سبب می شود تا مقاومت و انقباض عضلانی جدار شریانچه ی آوران را افزایش دهد و شریانچه آوران را تنگ می کند. هر میانجی ای که در این مسیر وجود داشته باشد (مانند آدنوزین تری فسفات و غیره)، باید در

وازدایلایش و وازو کانستریکشن از طریق تاثیر بر یون کلسیم ایفای نقش کند. اما اگر بخواهیم قسمت دیگر یعنی شریانچه و ابران را تنگ کنیم از آنژیوتانسین ۲ استفاده می‌کنیم که آن هم بر روی کلسیم اثر می‌گذارد.

۲. مکانیسم ماهیچه ای یا میوژنیک : هر عضله ای را بکشیم تنگ می‌شود و انقباض می‌یابد. حالا اگر جریان خون کم شود و کشش دیواره آن کاهش یابد، رگ گشاد می‌شود تا جریان خون زیاد شود و چون داریم راجع به انقباض و انبساط صحبت می‌کنیم، منظورمان یون کلسیم است. همان طور که در بالا ذکر شد هر کدام از مکانیسم‌های بالا در نهایت به کلسیم ختم می‌شود در نتیجه اگر ما از **Ca channel blocker** ها استفاده بکنیم ، خود تنظیمی بطور کامل متوقف می‌شود.

خلاصه

۲ مکانیسم برای خود تنظیمی داشتیم:

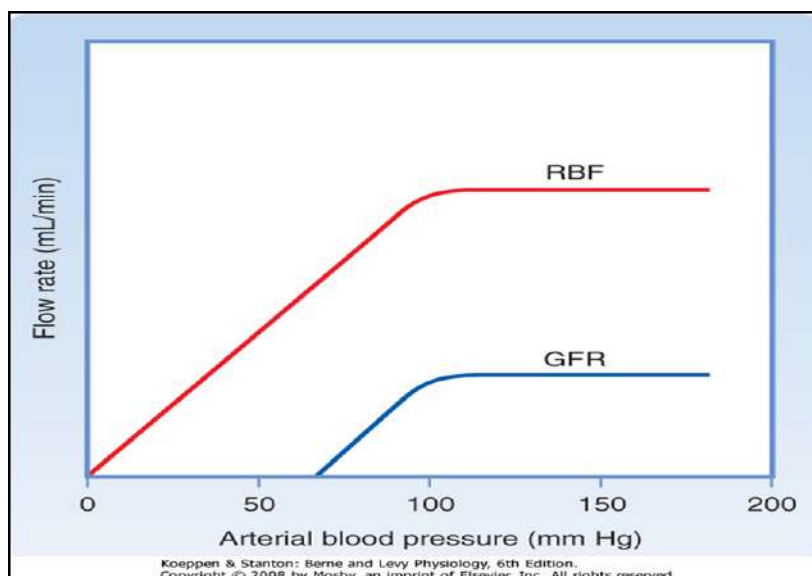
TGF ارتباط بین غلظت سدیم کلرید دیستال تو بول و مقاومت جدار عروقی را برقرار می‌کند.

میوژنیک مکانیسم دیگری است که بین فشار وارده به دیواره عروق شریانچه ای و مقاومت عروقی ارتباط برقرار می‌کند. مجموعه این‌ها به صورت هماهنگ عمل می‌کنند که خودتنظیمی را ایجاد کنند.

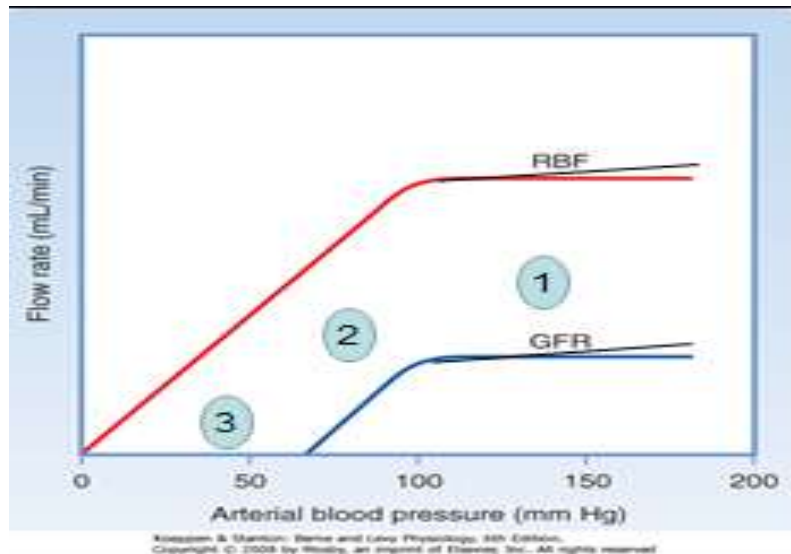
هنوز مشخص نشده که دقیقا چه میانجی ای (منظور همان پیامی است که از ماکولا دنسا به گلومرول فرستاده می‌شود) دخیل است. یکی از مکانیسم‌های خودتنظیمی که باعث ایجاد لینک بین تغییرات سدیم کلرید و مقاومت عروقی شریانچه اوران و و ابران شود. مثلا می‌گویند آنژیوتانسین ۲ دخیل است. میانجی‌های سیستم سمپاتیک و آدنوزین (به عنوان متهم اصلی) مطرح هستند ولی هنوز مکانیسم دقیق مشخص نیست اما مشخص شده داروهایی که عضله صاف عروق را از بین می‌برند، خودتنظیمی را هم از بین می‌برند؛ چون در نهایت خود تنظیمی بواسطه آن‌ها انجام می‌شود. برای مثال بلاک کننده‌های کانالهای کلسیمی، افزایش پتاسیم خارج سلولی باعث از بین رفتن خودتنظیمی می‌شود.

مریضی را با خونریزی داخلی نزد شما آورده اند. یعنی فشار خون شریانی ذره ذره کاهش می‌یابد و به حدود 100 mmHg رسیده است، کلیه چه وضعیتی دارد؟ همچنان نرمال است و هم **GFR** داریم و هم خود تنظیمی. بعد به فشار $70-60 \text{ mmHg}$ می‌رسیم آیا بیمار زنده می‌ماند؟ آیا هوشیار است و به سوال‌های ما جواب می‌دهد؟ بیمار زنده است و هوشیار است و کلیه به فعالیت خود ادامه می‌دهد و **GFR** داریم ولی خود تنظیمی در آن متوقف شده است. (فاز ۲)

آیا این شکل بیانگر این است که هر چقدر فشار خون تغییر کند **GFR** ثابت است؟ خیر، بلکه این در محدوده خاصی اتفاق می‌افتد در واقع اگر فشارخون خیلی کم شود دیگر **GFR** ثابت نمی‌ماند.



✓ نکته: این شکل توسط استاد تصحیح شده است و نشان می‌دهد که در محدوده فشار شریانی که خودتنظیمی انجام می‌شود تغییرات RBF و GFR صفر نیست اما مقدار آن نسبت به تغییرات فشاری بسیار کم تر است. مثلا اگر فشار شریانی ۱۰۰ در صد تغییر کند، GFR کمتر از ده درصد تغییر می‌کند.



چرا خودتنظیمی در فشار پایین تر از ۶۰-۸۰ mmHg دیگر عمل نمی‌کند؟ چون در زیر این فشارها شریانچه آوران maximally dilated است و بیشتر از این امکان گشاد کردن آن برای افزایش GFR وجود ندارد.

ادامه case: بیمار با فشار خون ۶۰ (اصولا میلی متر جیوه) زنده است؟ بله و به سوالات ما جواب می‌دهد (هوشیار است) ولی کلیه‌های بیمار دیگر خودتنظیمی ندارد (البته باید بیمار حتما بستری شود. دقت کنیم که در این شرایط ممکن است به خاطر مساعد بودن شرایط ظاهری بیمار و هوشیاری اش پزشک به کلیه‌ها و فیلتراسیون کلیوی توجهی نداشته باشد و بعد از چند ساعت نرسیدن خون به کلیه‌ها، فانکشن آن‌ها به کلی از دست برود).

- خود تنظیمی در فاز ۲ که در شکل مقابل مشخص شده است صورت نمی‌گیرد و در این مرحله GFR و RBF متناسب با تغییر فشار خون شریانی تغییر می‌کنند.
- در فاز ۳ کلیه‌ها به مرور دارند از بین می‌روند و دیگر عملکردی ندارند در نتیجه GFR به صفر می‌رسد و RBF هم به مرور کاهش می‌یابد.
- بطور خلاصه: بیمار به اورژانس آمده / ست فشار خون حدود ۱۰۰ میلی متر جیوه / ست و خونریزی دارد و افت فشار ادامه دارد، با کاهش فشار خون به حدود ۸۰ میرسد (ماکزیمم فشارخون به ۳۰ و یا بالاتر برسد فرد میمیرد و کمترین فشارخون شریانی...؟) در فاز ۲ کلیه خودتنظیمی ندارد در واقع GFR در حال کاهش / ست جریان خون کلیوی کم می‌شود در نقطه ۳ بیمار هوشیار / ست ولی هیچگونه فیلتراسیونی نداریم.

؟؟ سوال: همواره گفته شده RBF , GFR به موازات هم تغییر می‌کنند حالا اگر قرار باشد یکی از پارامترها فدای دیگری شود کدام برای ما مهمتر است ؟ قطعاً GFR مهم تر است؛ زیرا ما کلیه‌ها را نیاز داریم برای آن که خون ما را تصفیه کنند و اگر قرار باشد این کار را نکنند دیگر به درد ما نمی‌خورند به همین دلیل است که GFR برای ما مهم تر است . مصداق این عمل ما آن است که شریانچه وابران را تنگ می‌کنیم تا GFR افزایش یابد در حالی که RBF کاهش می‌یابد. مقاومت شریانچه وابران تا حدود ۳ برابر (زیر ۳ برابر) افزایش پیدا می‌کند.

- در بحث خودتنظیمی ثبوت GFR مهمتر است.

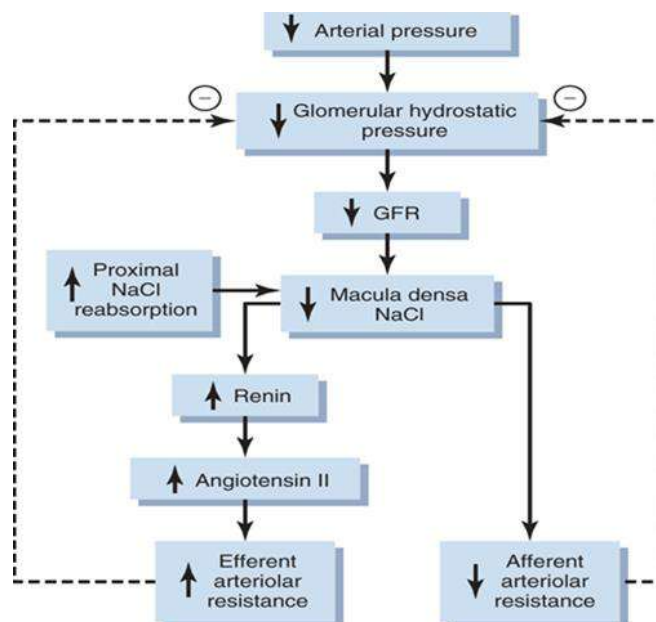
درچه حالتی حاضریم جریان خون کلیوی کاهش پیدا کند ولی GFR ثابت بماند؟ در تنگی خفیف تا متوسط شریانچه وایران

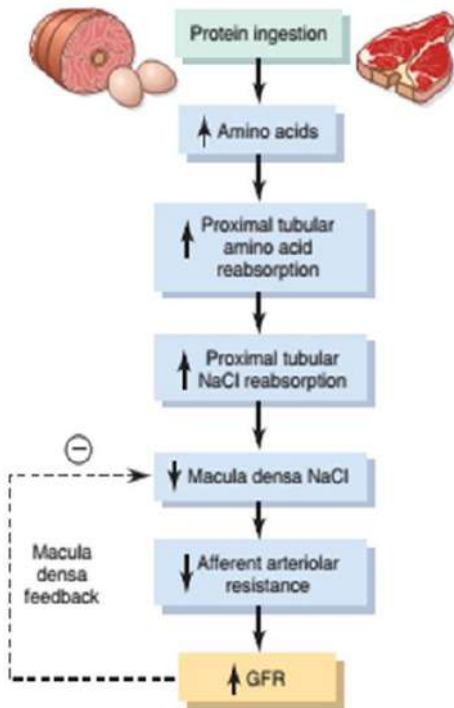
✓ نکته: حداکثر فشاری که ما در آن زنده می‌مانیم ۳۰ سانتی متر جیوه (ماکزیموم) است؛ البته فشار خون همیشه باید در ۱۲ تنظیم شود و فشار بالا به هیچ وجه خوب نیست. در فشار ۳۰ اگر فرد همچنان زنده بود، بلافاصله می‌میرد. مینیموم آن هم ۲ یا ۳ سانتی متر است که فرد بستر و دراز کشیده است. همه‌ی این حالت‌ها خطرناک است و رسیدگی می‌خواهد و حال فرد اصلاً مساعد نخواهد بود ولی فرد در محدوده ۲ یا ۳ سانتی متر جیوه تا ۳۰ سانتی متر جیوه زنده می‌ماند.

- در کلیه ما اگر خون قطع شود و مایع مصنوعی بدهیم خودتنظیمی کماکان وجود دارد پس به خون وابسته نمی‌باشد.
- اگر کلیه را از جای خود خارج کنیم و پرفیوژن انجام دهیم، باز هم خودتنظیمی وجود دارد، پس به محل آن هم بستگی ندارد. اگر عصب آن را قطع کنیم، هم خودتنظیمی وجود دارد، پس سیستم عصبی هم خیلی موثر نمی‌باشد. اگر یک نفر را جدا کنیم، باز هم خودتنظیمی وجود دارد، در نتیجه خودتنظیمی یک چیز داخلی و ذاتی است و زیاد ربطی به بیرون ندارد و این نفرها هستند که طوری ساخته شده‌اند که خودشان خودتنظیمی ذاتی دارند (به ارگان‌های دیگر وابسته نیست).

اگر یک عاملی بتواند باز جذب را در توبول پروگزیمال کم یا زیاد کند به صورت غیر مستقیم می‌تواند بر میزان GFR اثر بگذارد. به این ترتیب که به دنبال تغییر باز جذب در توبول پروگزیمال، غلظت NaCl رسیده به ماکولا دنسا هم تغییر می‌کند در نتیجه سیستم پهلوی گلوامرولی فعال شده و بر GFR تا اثر می‌گذارد.

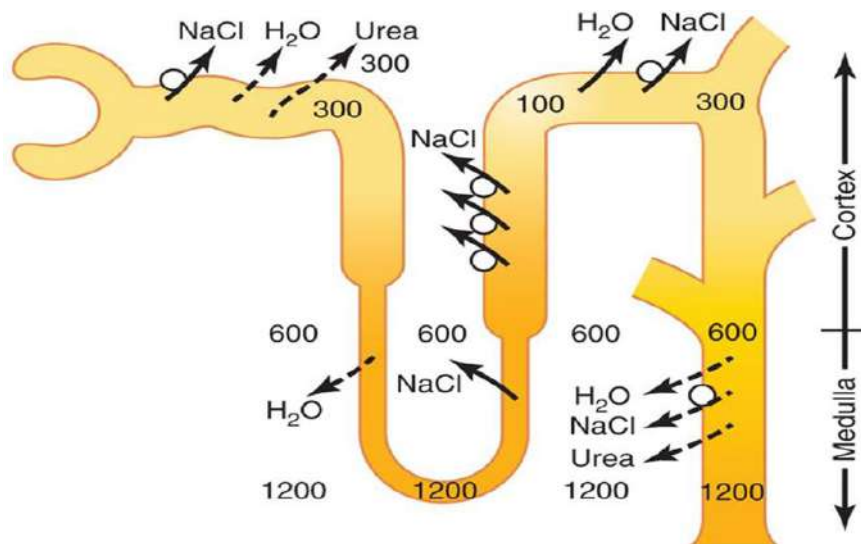
نکته‌ی دیگری که از شکل مقابل استنتاج می‌شود آن است که علاوه بر تغییر GFR، عوامل موثر بر باز جذب در توبول پروگزیمال هم می‌توانند بر خودتنظیمی موثر باشند.





غذاهایی که حاوی پروتئین زیادند سبب افزایش GFR می‌شوند. اما ظاهراً بین این مطلب ومعلومات قبلی ما تناقضی وجود دارد زیرا که ما یاد گرفته بودیم که افزایش پروتئین سبب افزایش فشار اسمزی کلوئیدی می‌شود، در نتیجه GFR کاهش می‌یابد. چگونه این مطلب قابل توجیه است؟ پاسخ این سوال آن است که چون سدیم برای باز جذب نیاز به سیمپورترهای سدیم-اسیدآمینه دارد و بدلیل افزایش اسیدآمینه میزان سدیم بیشتری هم در ابتدای توبول باز جذب می‌شود در نتیجه سیستم پهلوی گلومرولی سدیم کمتری دریافت می‌کند و همین امر سبب می‌شود که این دستگاه با تاثیر بر شریانچه‌های آوران و وایران آنها را گشاد می‌کند و GFR را افزایش دهد.

توجه شود که در مکانیسم خود تنظیمی فقط سیکل اولیه نیست که تاثیر میگذارد بلکه مکانیسم‌های جانبی هم می‌توانند روی آن اثر بگذارند و خارج از سیکل اولیه وارد گود شوند!



؟؟سوال: کدام جمله زیر صحیح است؟

(۱) مکانیسم خودتنظیمی GFR فقط محدود به افزایش است

(۲) انژیوتانسین ۲ با اثر بر شریانچه اوران باعث افزایش GFR می‌شود.

(۳) در کلیه‌ها حفظ RBF از حفظ GFR مهمتر است.

(۴) مکانیسم خودتنظیمی در حفظ GFR در مواردی سبب کاهش RBF می‌شود.

بر خلاف حیوانات در انسان میزان مصرف آب تحت تاثیر عوامل اجتماعی (مثل وقتی که به انسان آب تعارف می‌کنند) نیز می‌باشد! همچنین میزان مصرف آب در انسان تحت تاثیر عادات فردی می‌باشد.

در یک آدم طبیعی (به ترتیب حجم ادرار و اسمولاریته آن)

شرایط کم آبی:

L/day ۰,۵ (حداقل حجم اجباری ادرار در انسان) mosm/L ۱۲۰۰ (حداکثر قدرت تغلیظ ادرار در انسان)

شرایط عادی:

L/day ۲ mosm/L ۳۰۰

شرایط پرآبی:

L/day ۲۰ (حداکثر حجم ادراری که کلیه‌ها در فشار اسمزی معمول mosm/L ۳۰ (حداکثر رقت ادرار در انسان)

می‌توانند دفع کنند)

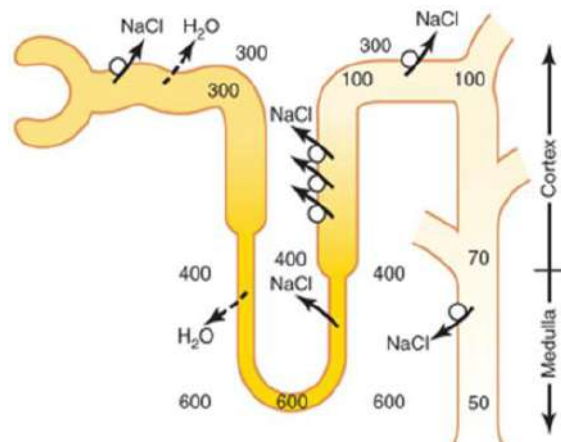
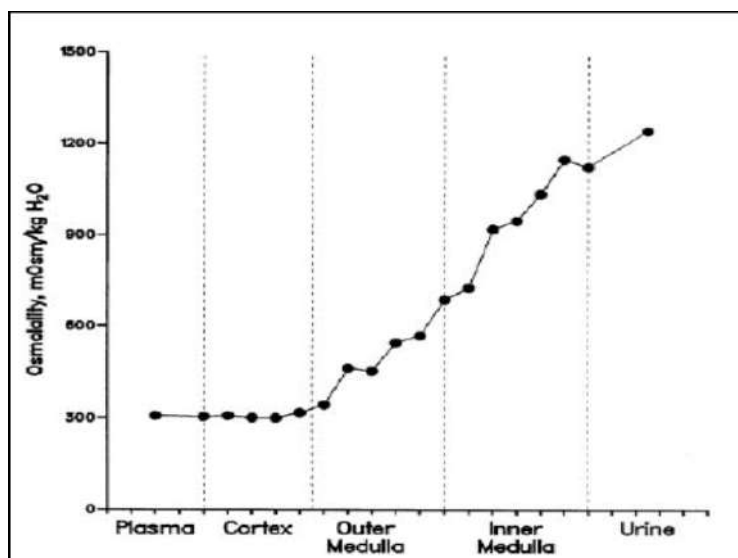
✓ نکته: در فشار اسمزی معمول اگر بیشتر از ۲۰ لیتر در روز آب وارد بدن شود دچار water intoxication میشویم. در واقع آب

بیش از حد استاندارد وارد سلول‌های بدن می‌شود.

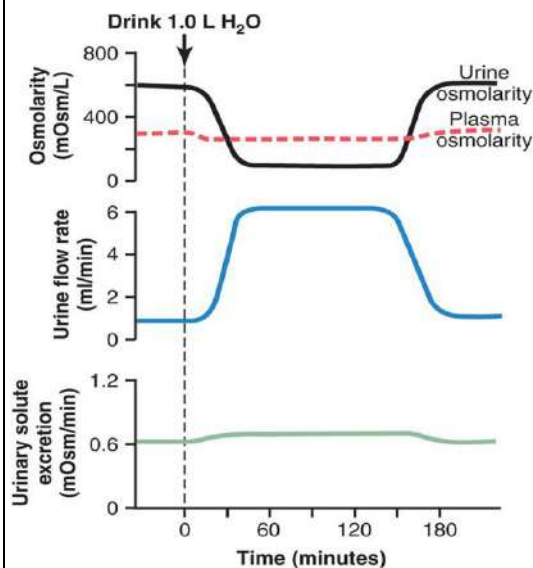
حاصل ضرب اعداد بالا ثابت است؛ یعنی فرد بالغ ۷۰ کیلو گرمی در طول شبانه روز ۶۰۰ میلی اسمول ماده زائد روزانه دارد که باید دفع کند. حالا این ۶۰۰ را در شرایط کم آبی در ۰,۵ لیتر یا در ۲۰ لیتر در پر آبی دفع می‌کند. حداکثر قدرت تغلیظ ادرار در انسان ۱۲۰۰ است. موش‌های آزمایشگاهی تا ۳۰۰۰ هم می‌توانند تغلیظ کنند. موشی هست بنام موش جَشن استرالیایی که می‌تواند ادرار خود را تا ۱۰۰۰۰ میلی اسمل در لیتر تغلیظ کند و حیواناتی هم که به شرایط آبی سازگاری پیدا کرده اند قدرت تغلیظ حداکثری کمتری از انسان دارند. حجم اجباری ادرار در انسان ۰,۵ لیتر است یعنی در یک روز حداقل میزان ادرار دفعی از یک انسان بالغ ۰,۵ لیتر است.

حداکثر حجم ادرار در انسان ۲۰ لیتر در روز است به شرطی که سدیم مازاد نخورده باشد. با مصرف سدیم از این هم بیشتر می‌شود.

اگر کلیه‌های سالم و عملکردی را باز کنیم، در قشر کلیه‌ها اسمولاریته ۳۰۰ (برابر با پلاسما) است و همین که به سمت راس هرما حرکت می‌کنیم اسمولاریته چندین برابر می‌شود و به ۱۲۰۰ می‌رسد. نوشیدن آب در انسان برخلاف حیوانات بر اساس عادت است در حالی که این رفتار در حیوانات بسته به مقدار نیازشان است.



مطابق شکل هر چه به سمت مرکز نفرون حرکت می‌کنیم هم رنگ پر رنگ تر می‌شود و اعداد هم بزرگتر می‌شوند که نشان می‌دهد هر چه به سمت مرکز حرکت می‌کنیم اسمولاریته بیشتر می‌شود.



اگر فردی در دقیقه صفر، یک لیتر آب بنوشد اگر **urine flow rate** ۱ میلی لیتر بر دقیقه باشد (طبیعی) تقریباً ۴۵ دقیقه طول می‌کشد تا برون ده ادراری آن به ۶ برابر برسد. در همین حال اسمولاریته ادرار هم $\frac{1}{6}$ برابر می‌شود. بالاخره آب باید خورده شود و به سیستم ادراری برسد و سپس دفع شود. معادل افزایش حجم ادرار اسمولاریته ادرار کاهش پیدا می‌کند. وقتی به این حد رسید ثابت می‌ماند تا این آب اضافی دفع شود. در این زمان که آب اضافی در حال دفع است و اسمولاریته ادرار متناسب با آن در حال کاهش است ولی مقدار دفع مواد زائد کاهش پیدا نکرده است (بدون تغییر) در نهایت اسمولاریته ادرار و خون هیچکدام تغییر چندانی نمی‌یابد. این پدیده دیورز آب نام دارد (مقدار زیادی آب وارد بدن شود و سپس دفع شود) و در شرایطی که کلیه‌های ما ادرار رقیق دفع می‌کنند اتفاق می‌افتد.

در توبول ابتدایی چون باز جذب یون‌ها با باز جذب آب همراه است اسمولاریته مایع داخل توبول با پلاسما یکی است. به تدریج با حرکت مایع به سمت جلو این مایع غلیظ تر می‌شود. وقتی مایع به ابتدای توبول دیستال می‌رسد بسیار رقیق است چون بخش صعودی قوس هنله نسبت به آب نفوذ ناپذیر است و سدیم کلرید بدون همراهی آب باز جذب می‌شود در نتیجه مایع رقیق می‌شود.

- مایعات ترشحی بدن (اشک، شیر غوارشی و ...) همگی هایپوتونیک یا ایزوتونیک هستند و فقط ادرار است که می‌تواند هایپرتونیک باشد.

فایده ی دفع ادرار غلیظ چیست؟

Survival time (قدرت زنده ماندن) ما را در شرایط سخت بالا می‌برد.

برای دفع ادرار غلیظ دو پیش شرط لازم است:

۱. Medullary Hyperosmolarity: چون ادرار باید نهایتاً از بخش مرکزی خارج شود، در نتیجه باید محیط اطراف لوله نهایی غلیظ باشد، در این صورت آب انگیزه باز جذب دارد. همواره در بخش مرکزی کلیه سالم، هایپراسمولاریته وجود دارد؛ برای اینکه مکانیسم‌های این قسمت یون‌ها و مواد بیشتری را نسبت به آب جذب می‌کنند.

۲. باید مجاری به آب نفوذپذیر باشد؛ در نتیجه باید مقدار زیادی ADH در خون باشد.

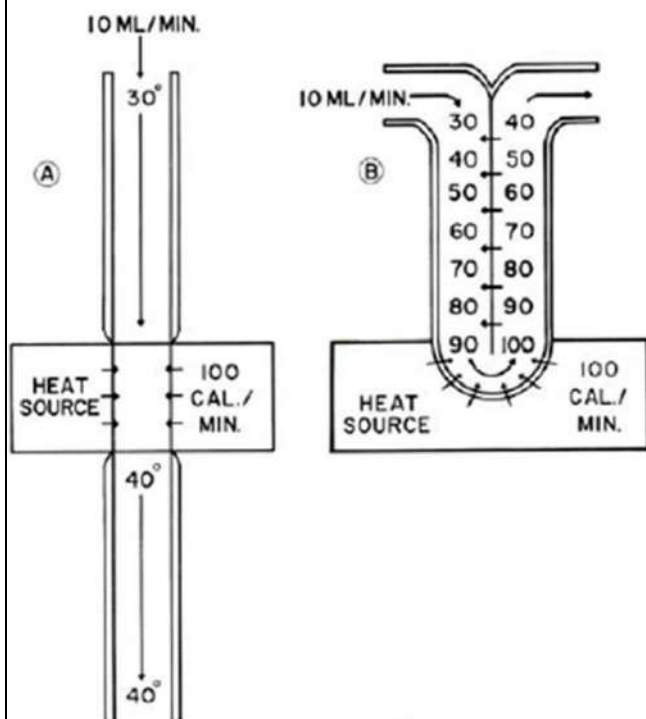
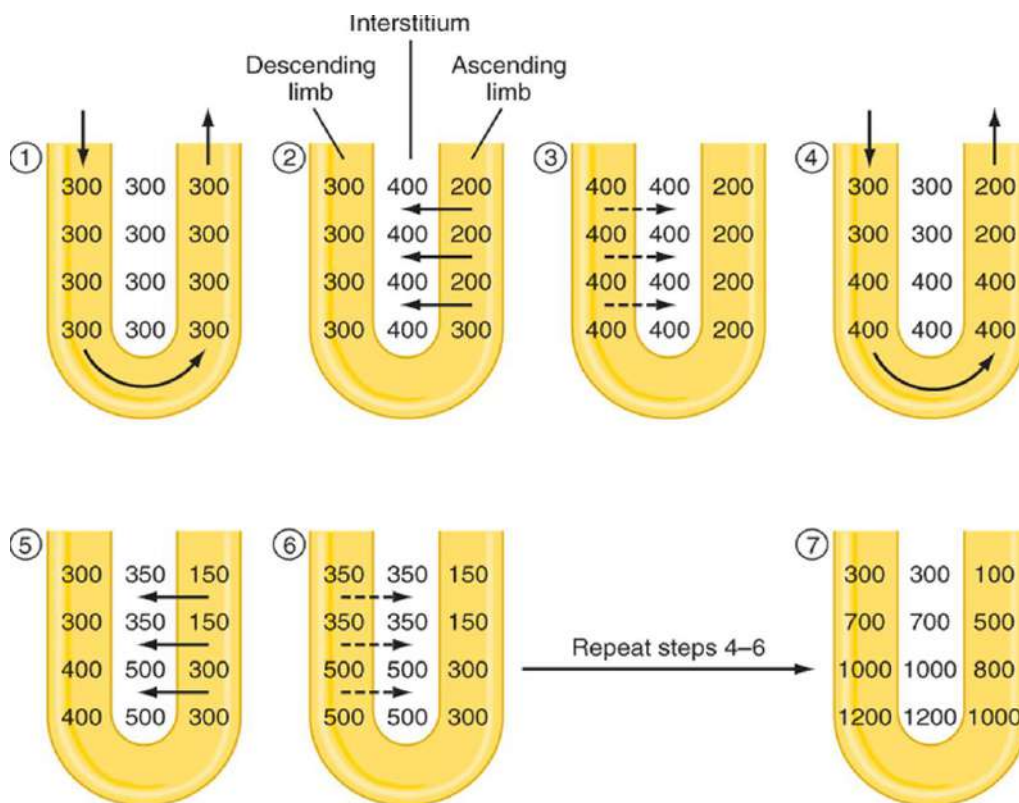
بخش ضخیم قوس صعودی هنله $\frac{1}{4}$ یون‌ها را منتقل می‌کند و مسئول انتقال بخش عمده یون هاست ولی آب را منتقل نمی‌کند.

در بخش‌های انتهایی انتقال اوره و تاثیر آلدوسترون را داریم.

در بخش مرکزی انتقال آب داریم ولی این انتقال درست معادل یون منتقل شده نیست و این دلیل هایپراسمولاریته است ولی این یک اسمولاریته ثابت نیست و حالت گرادینانی دارد (برخلاف قشر که تقریباً ثابت ۳۰۰ است)

مکانیسمی که باعث می‌شود هایپراسمولاریته در بخش مرکزی به صورت لایه لایه و گرادینانی و مرتب باشد، به آن جریان مخالف می‌گویند (counter current).

هنگامی که به دنیا می‌آییم اسمولاریته در تمام کلیه حدود ۳۰۰ است، بعد از مدتی پمپ‌ها ساخته می‌شوند؛ به ویژه این اتفاق را در بخش ضخیم صعودی قوس هنله می‌توانیم ببینیم. برای بار دوم که مواد قرار است از توبول‌ها عبور کنند، مواد اسمولی از توبول خارج می‌شود ولی آب درون آن باقی می‌ماند. برای بار سوم که انتقال این مایع در توبول صورت می‌گیرد، در شاخه نزولی با مایع بین سلولی تعادل را می‌توان مشاهده کرد، پس تعادل اسمزی در اینجا ایجاد می‌شود. این فرآیند ادامه پیدا کرده و با توجه به شکل به مرحله نهایی می‌رسیم.



اما برای فهم بهتر این موضوع که چرا U شکل بودن قوس هاپر اسمولاریته و ایجاد گرادیان می‌شود. مثالی مشابه این شرایط را می‌توان زد، فرض کنید که منبع حرارتی وجود دارد که این منبع ۱۰۰ کالری در دقیقه حرارت تولید می‌کند، و لوله‌ی آبی وجود دارد که آبی با جریان ۱۰ میلی لیتر در دقیقه با دمای ۳۰ درجه وارد شده، و با دمای ۴۰ درجه خارج می‌شود. اگر تغییری در این دستگاه ایجاد کنیم و لوله ورودی و خروجی را در کنار یکدیگر قرار دهیم، در دفعه اول آب با ۳۰ درجه وارد می‌شود ولی دفعه دوم به علت چسبیدگی دو لوله به یکدیگر و به علت تبادل گرما آب این دفعه با ۳۰ درجه وارد محفظه نمی‌شود و مقداری گرم تر است. (با ۳۲ درجه وارد و با ۴۲ خارج می‌شود).

پس بنابر این در هر سیستمی **close proximity** وجود داشته باشد و از طرفی این دستگاه به یک چیزی نفوذ پذیر باشد (گرما، یون‌ها) این خاصیت

باعث صرفه جویی می‌شود (مکانیسم مورد استفاده در رادیاتور ماشین یا شوفاژ). عین این وضعیت در کلیه‌های ما وجود دارد. ماهی به علت این که نیازی به تغلیظ ادرار ندارد از این مکانیسم استفاده نمی‌کند و سیستم ادراری آن از نوع قشری و صاف است، بر عکس انسان که قوس هنله وجود دارد.

تا انتهای توپول پروکسیمال چون انتقال آب به روش اسمز صورت می گیرد اسمولاریته ثابت می ماند (۳۰۰). یعنی هر چقدر پمپ سدیم-پتاسیم سدیمها را بیرون بریزد به همان مقدار هم آب بیرون می رود (به دلیل وجود Aquaporin 1).

در شاخه نزولی آب بیشتری به نسبت یون ها منتقل می شود پس غلیظ تر می شود. ولی در شاخه صعودی هنله پمپها وجود دارند که یون ها را بیرون می ریزند اما آبی اجازه انتقال پیدا نمی کند.

در ابتدای توپول دیستال هموار مایع رقیق است (۱۰۰ mosm/L). از این به بعد اگر ADH وجود داشته باشد آب را خارج می کند و اسمولاریته افزایش پیدا می کند و اگر وجود نداشته باشد آب در قسمت های انتهایی خارج نمی شود و در نتیجه ادرار رقیق ساخته خواهد شد.

هر چه طول قوس هنله بیشتر باشد تغلیظ آن نیز بیشتر است. حداکثر قدرت تغلیظ ادرار ۱۴۰۰-۱۲۰۰ mosm/L (چهار برابر اسمولاریته پلاسما) در انسان است ولی در همه ی پستانداران یکسان نیست؛ سگ و حیوانات آرمایشگاهی قدرت تغلیظ ادرار ۳۰۰۰ میلی اسمول در لیتر دارند. موش جست زن استرالیایی ۱۰۰۰۰ میلی اسمول در لیتر ادرار را تغلیظ می کند. در این حیوانات:

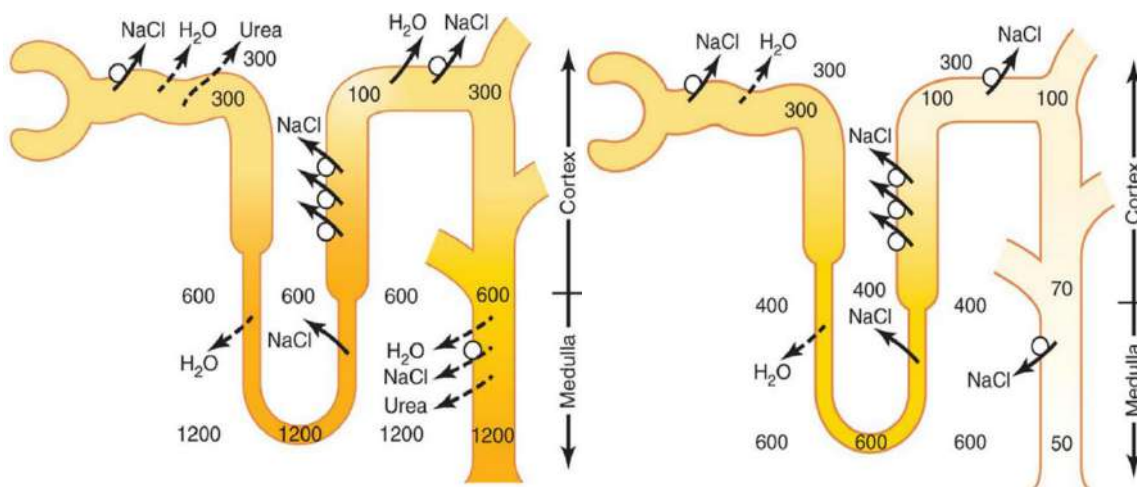
۱- تعداد juxtamedullary nephron (نفرون های پهلوی مرکزی) بیشتر است.

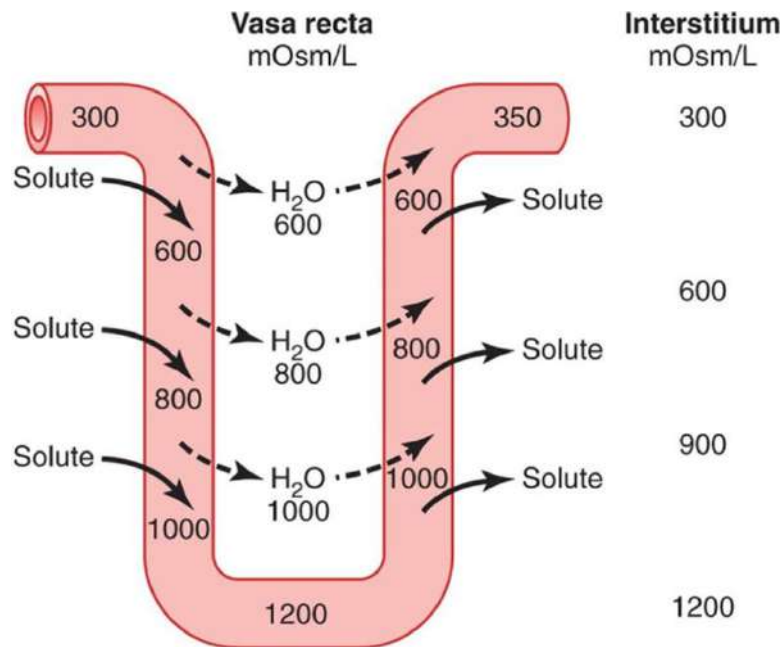
۲- طول قوس هنله بلندتر است (در نتیجه تعداد پمپ بیشتری دارند).

اگر همین کلیه بخواهد ادرار رقیق دفع کند، تفاوتی که بین فانکشن این نفرون در این ۲ شرایط ایجاد می شود این است که در توپول پروگزیمال تفاوتی نمی بینیم و هر دو اسمولاریته ۳۰۰ داشته و ایزو تونیک است، در شاخه نزولی در هر دو حالت می توان غلیظ شدن ادرار را مشاهده کرد اما تفاوت در میزان غلیظ شدن آن است. در شرایطی که آب کم مصرف شده باشد حداکثر به ۱۲۰۰-۱۴۰۰ می رسد اما اگر آب زیادی مصرف شده باشد اسمولاریته در قسمت پایین هنله حدود ۶۰۰ خواهد بود.

در شاخه صعودی نیز فانکشن هر دو یکی است و در هر دو اسمولاریته کاهش می یابد. در ابتدای توپول دیستال در هر دو شکل اسمولاریته حدود ۱۰۰ است. از اینجا به بعد اگر آنتی دیورتیک هورمون نباشد، آب در توپول باقی مانده و ادرار رقیق دفع می شود. اگر ADH وجود داشته باشد، آب گرفته می شود و در نتیجه ادرار غلیظ دفع می شود.

پس بخش مرکزی کلیه انسان غلظت های بالایی از مواد را در خود جای داده که از همه جای دیگر در بدن (خون و ...) بیشتر است.





بخش ضخیم صعودی هنله مسئول گرادیانی بودن اسمولاریته است.

به طور خلاصه

مکانیزم‌های زیادی باعث به وجود آمدن غلظت بالاست ولی علت گرادیانی بودن این افزایش غلظت مکانیسم counter current است. همان جابجایی سدیم در دو جهت مخالف در دو شاخه قوس هنله

اگر فرض کنیم جریان خون کلیوی ۱۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه است، این جریان خون چرا نمی تواند هایپراسمولاریته بخش مرکزی را بشوید و از بین ببرد؟ کلیه ای که نتواند هایپر اسمولاریته اش را حفظ کند دیگر نمی تواند فانکشن موثری داشته باشد

به دلیل حجم کم فضای قشری نسبت به مرکزی و سهم بخش مرکزی ۱ تا ۲ درصد RBF کلیه است (اما همین ۱ درصد نیز می تواند قوس هنله و کلا بخش مرکزی را شستو دهد و از هایپر اسمولاریته را از بین ببرد، پس دلیل دیگری نیز نیاز دارد). علت دیگر این است که سیستم عروقی که در بخش مرکزی قرار دارد، نیز همانند قوس هنله است. پس ترتیب وازا رکتاها به ترتیبی است که قوس هنله است (U شکل است). بخش نزولی هنله بازجذب آب در آن صورت می گیرد که همانند عملکرد بخش صعودی وازا رکتاها است. این عملکرد سبب می شود تا همان طور که قوس هنله ایجادکننده هایپر اسمولاریته بخش مرکزی است، وازا رکتا ثابت کننده این هایپر اسمولاریته می باشد. اما این چگونه است؟ رگ ها یا وازارکتاهای صعودی در کنار لوپ هنله نزولی و وازارکتاهای نزولی در کنار هنله صعودی قرار دارد. خونی که بخش مرکزی را از طریق وازارکتا به سمت قشر ترک می کند اندکی هایپراسمولاریته است.

جنس این اسمولاریته عمدتاً از نوع سدیم کلرید است. از ۱۲۰۰ میلی اسمول تقریباً ۶۵۰ تا از نوع سدیم کلرید و مابقی آن یعنی ۵۵۰ آن از جنس سایر مواد محلول (عمدتاً اوره) است.

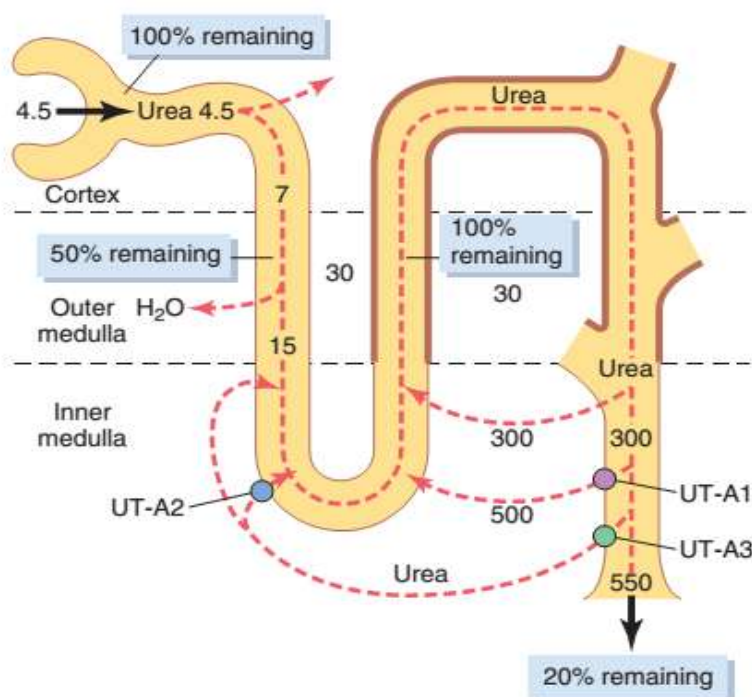
به قوس هنله که به وجود آورنده جریان مخالف است counter current multiplier هم گفته می شود و وازارکتا چون این اسمولاریته را حفظ می کند به آن counter current exchanger (نگهدارنده یا حفظ کننده جریان مخالف) می گویند.

گفتیم که در قسمت نزولی هنله خروج بیشتر آب را داریم و در قسمت ضخیم صعودی هنله خروج بیشتر یون ها را داریم. در vasa recta برعکس است به این ترتیب که در شاخه نزولی وازا رکتا ورود بیشتر یون ها را داریم و در شاخه صعودی ورود بیشتر آب را داریم.

اگر آنتی دیورتیک هورمون وجود داشته باشد، آکوپورین‌های ۲ را به غشای راسی در ۳ قسمت پایانی یعنی انتهای توبول دیستال، جمع کننده قشری و مرکزی وارد می‌کند؛ در نتیجه به آب نفوذپذیری خواهد داشت. آکوپورین‌های ۳ و ۴ که قاعده ای جانبی هستند، همیشه وجود دارند و همیشه باز هستند؛ یعنی به محض ورود آب به سلول می‌تواند از طرف دیگر خارج شود.

آکوپورین‌های نوع ۱ در توبول پروگزیمال و شاخه نزولی همیشه هستند و احتیاجی به هیچ هورمون و محرکی ندارند. در شاخه صعودی و ابتدای توبول دیستال هیچ آکوپورینی دیده نمی‌شود پس به آب نفوذپذیر نیست.

اوره تنها و اصلی ترین ماده ای است که در کلیه گردش مجدد دارد. بعد از این که اوره فیلتراسیون پیدا کرد ۵۰ درصد آن در توبول پروکسیمال با جذب می‌شود. این ۵۰ درصد بایق مانده تا لوله جمع کننده مرکزی با جذب چندانی ندارد (بخش ضخیم صعودی هنله، توبول دیستال و جمع کننده قشری اصلا نمی‌توانند اوره را با جذب کنند). UT-A1 و UT-A3 ترانسپورتهایی هستند که می‌توانند در قسمت انتهای توبولی تحت تاثیر ADH، سبب با جذب اوره از طریق کانال‌های اوره شوند. اوره در بخش نازک نزولی و صعودی هنله ترشح می‌شود. UT-A2 نیز می‌تواند در بخش نزولی قوس هنله سبب ترشح اوره به درون توبول گردد به دلیل افزایش غلظت اوره در محیط بین سلولی. لفظ ترشح همیشه از خون به مایع بین سلولی و از مایع به داخل توبول نیست گاهی از وسط مسیر شروع می‌شود که به آن هم ترشح می‌گویند مثل همین مورد که برای برگشت اوره از مرکز به داخل توبول توسط کریر نوع ۲ ترشح می‌گوییم. و این سیکل تا آنجا تکرار می‌شود تا غلظت آن ۱۰۰ برابر تغلیظ شود.



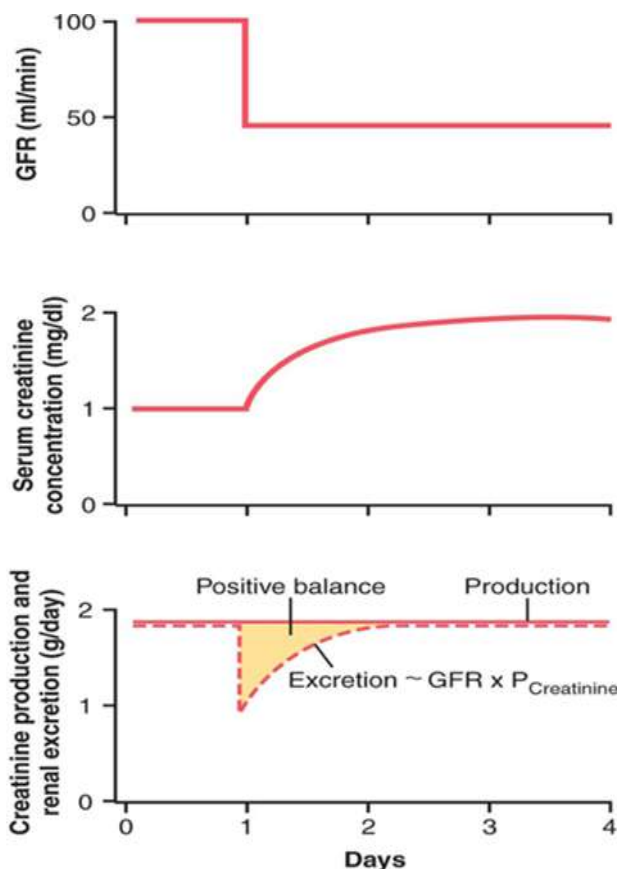
اگر فردی از حداکثر قدرت تغلیظ ادرار خود استفاده کند کلیرانس اسمولی وی از میزان تولید ادرار وی بیشتر خواهد بود به این معنی که مواد اسمولی را از حجمی معادل میزان کلیرانس گرفته و به ادرار تخلیه کرده است. اگر فردی به صورت رقیق ادرار دفع کند، مقدار کلیرانس اسمولی وی از میزان تولید ادرار وی کمتر خواهد بود به این معنی که مقدار مازاد ادرار از آب تشکیل شده است.

$$\text{کلیرانس اسمولی} = \frac{\text{اسمولاریته پلاسما}}{\text{اسمولاریته ادرار}} \times \text{حجم ادرار در دقیقه}$$

Free water clearance = کلیرانس اسمولی - حجم ادرار

برای مثال فردی ادرار رقیق دفع می‌کند (۱۵۰ میلی اسمول در لیتر)، حجم ادرار ۱ میلی لیتر در دقیقه و غلظت اسمولی پلاسما برابر با ۳۰۰ میلی اسمول در لیتر است. پس کلیرانس اسمولی آن برابر است با ۰,۵ یعنی در هر دقیقه از ۱ میلی لیتر ادرار فقط نیم میلی لیتر مواد پلاسما از دست می‌رود نیم دیگر آن آب خالص است.

(جزوه ۹۴: کلیرانس اسمولی برابر است با حجمی از پلاسما که در واحد زمان که در کلیه از مواد اسمولی خودش پاک می‌شود.)



اگر شخصی به صورت ناگهانی یک کلیه اش را از دست دهد، وضعیت اوره او به چه صورت خواهد بود؟ غلظت اوره خون او افزایش می‌یابد. پس به تدریج plasma concentration of urea افزایش می‌یابد. اگر بخواهیم اوره و کراتینین شخص را در ادرارش بسنجیم، آیا تغییری در مقدار اوره و کراتینین ادرار ایجاد شده است؟ خیر، ادرار شخص اوره و کراتینین ثابت دارد. به علت این که GFR آن نصف شده است ولی از طرفی غلظت پلاسمایی آن دو برابر شده است. و با سنجش ادرار به تنهایی، پزشک دچار اشتباه خواهد شد. یعنی نهایت GFR هر چقدر هم که کاهش یابد میزان کراتینین ادرار او تغییر نخواهد کرد اما به قیمت بالا رفتن کراتینین پلاسما تمام خواهد شد؛ برای مثال اگر GFR یک هشتم حالت نرمال شود، میزان کراتینین پلاسما باید حدود ۸ برابر شود تا میزان کراتینین دفعی در ادرار ثابت بماند.

با کاهش میزان GFR میزان کراتینین پلاسما افزایش می‌یابد، این افزایش به یک اندازه نیست اما متناسب با میزان کاهش است. در کاهش‌های ملایم میزان عملکرد کلیه میزان کراتینین خون شاخص خوبی به شمار نمی‌رود اما در وضعیت حاد شاخص بسیار خوبی است.

چرا نوشیدن آب دریا توصیه نمی‌شود؟

اگر شخصی یک لیتر آب دریا با اسمولاریته ۲۴۰۰ میلی اسمول در لیتر نوشیده باشد باید ۲ لیتر آب دفع کند خودش هم روزانه ۵۰۰ الی ۶۰۰ تا را از طریق متابولیسم تولید می‌کند پس در کل حدود ۲۵۰۰ میلی لیتر باید ادرار دفع کند.

چرا حفظ غلظت یون هیدروژن در حد نسبتاً ثابت مهم است؟ چون یون هیدروژن می‌تواند به پروتئین‌ها متصل شود و روی ساختار فضایی و میزان عملکرد آن‌ها تاثیر بگذارد.

یکی از اصلی‌ترین وظایف کلیه‌ها تنظیم تعادل اسیدی-بازی است. در طول شبانه روز اسید از دو طریق در بدن تولید می‌شود قسمتی از طریق غذا به بدن وارد می‌شود قسمتی هم در بدن تولید می‌شود. میزان یون هیدروژن در خون شریانی در یک محدوده 1×10^{-8} تا 1.6×10^{-7} مول بر لیتر است. (پس PH که ما در آن زنده می‌مانیم ۶,۸ تا ۸ است) در حالت عادی هم ۴۰ نانو مول در لیتر است.

بیان غلظت یون هیدروژن به صورت بالا دشوار است از این رو از مقیاسی با عنوان PH استفاده می‌شود غلظت هیدروژن خون شریانی ۴۰ نانو مول در لیتر یا همان $PH = 7.4$ (PH بین ۷,۳۶ تا ۷,۴۴ طبیعی است که در آن فرد دچار اسیدوز و آلکالوز نیست)، در خون وریدی ۷,۳۵، داخل سلول‌ها هم نسبت به شریان اسیدی‌تر است. چون غلظت CO₂ همیشه بالاست. PH ادرار معمولاً خیلی پایین‌تر از ۷,۴ است (۵ تا ۶) اما دامنه تغییرات آن ۴,۵ تا ۸ است.

یک فرد می تواند در PH شریانی بین ۷٫۶ تا ۸ زنده باشد؛ ولی نه به این معنا که حال عمومی خوبی داشته باشد.

غلظت یون هیدروژن تقریباً $1/3500000$ برابر غلظت سدیم (142 میلی اکسی والان بر لیتر) است. سدیم و پتاسیم می توانند خیلی تغییر کنند. مثلاً پتاسیم که مقدار طبیعی آن ۴ است می تواند تا ۵۰ درصد کم یا زیاد شود. ولی اگر یون هیدروژن اندکی کم و زیاد شود حال فرد بد می شود. برای همین اگر افرادی که در شهرهای مرتفع زندگی می کنند به مکان های کم ارتفاع تر بروند و بالعکس، بلافاصله حالشان بد می شود.

اگر بخواهیم سرم فیزیولوژیک (نرمال سالین) درست کنیم باید ۹ گرم در یک لیتر، سدیم اضافه کنیم. حال تصور کنید که غلظت هیدروژن تا چه حد اندک است!

اسید قوی (H^+ زیاد آزاد می کند) در بدن: HCl / اسید ضعیف (H^+ کم آزاد می کند): اسید کربنیک

باز قوی مثل سودسوزآور در بدن نداریم و بیشتر بازها ضعیف هستند.

سه سیستم در بدن ما اسیدیته خون را کنترل می کنند: بافرها، سیستم تنفسی، سیستم کلیوی

در بدن ما سیستم های بافری مختلفی داریم بیکربناتی (به فرم های H_2CO_3 , HCO_3^- و CO_2 که بیشتر به این فرم هست)، فسفاتی، اوراتی و ...

ولی بی کربنات از همه قوی تر است. بی کربنات با اسید برخلاف باز به خوبی مقابله می کند و این از ایده آل بودن سیستم می کاهد.

با توجه به معادله هندرسن هسلباخ و اینکه pKa این سیستم 6/1 است و نسبت باز (بیکربنات) به اسید (CO_2) ۲۰ به ۱ است این سیستم با اسیدوز بهتر مقابله می کند. ایراد این سیستم این است که غلظت $1/2$ میلی مول بر لیتر برای CO_2 خیلی ناچیز است (مثلاً در مقایسه با سدیم که ۱۴۲ است). ثانیاً این سیستم ناقص است یعنی با باز خوب مقابله نمی کنند چون جزء اسیدی آن پایین است. با این وجود، سیستم تامپون بیکربناتی با اهمیت ترین بافر خارج سلولی است؛ چون در همه جا هست و فوراً وارد عمل می شود. همچنین دو جزء دارد که دو عضو برای تنظیم آن ها در بدن مستقر شده اند (ریه برای CO_2 و کلیه برای بیکربنات) یعنی تحت کنترل شدید فیزیولوژیک است.

فرق باز با آلکالاین چیست؟ ترکیب یک فلز با باز قلیا نام دارد ولی در عمل معادل هم استفاده می شوند. مثلاً بیکربنات باز است و بیکربنات سدیم قلیا است.

در بدن به جای باز از آلکالوز استفاده می کنیم چون همیشه بازها در بدن در ترکیب با سدیم یا پتاسیم هستند به صورت سنتی قلیا نام می گیرند.

وقتی هیدروکسید با فلز ترکیب می شود باز قوی تولید می شود که در بدن نداریم ولی اسید خیلی قوی در معده داریم. در کل باز با آلکالاین اصل مشترک دارد. (جمله ی گایتون: قلیا با باز تفاوت چندانی ندارد. قلیا به ترکیب فلز با یون هیدروکسید گویند.)

بافر پروتیین و به ویژه هموگلوبین در بدن خیلی مهم هستند. غلظت هموگلوبین در خون در حد گرم در دسی لیتر است. یعنی غلظت خیلی بالایی دارد

بدن ما با باز نسبت به اسید آموخته تر است و با اسید بهتر مقابله می کند؛ (این را از آنجا نتیجه می گیریم که PH خون شریانی قلیایی است). مثلاً پروتیین های زیادی داریم که می توانند با یون هیدروژن واکنش دهند و با اسید مقابله کنند. از این رو کلیه اسید رو دفع می کند و تمایل به مصرف قلیا داریم.

در بافر آمونیوم $pKa = 9.2$ است. این نشان می‌دهد که باز (گاز آمونیاک) در این سیستم خیلی از اسید (آمونیم کلرید) کمتر است و حدوداً یک صدم است.

$7.4 = 9.2 + \log \frac{[NH_3]}{[NH_4Cl]}$ غلظت در این سیستم هم خیلی کم است. ولی در pH های خیلی کم مثل ادرار و همچنین در جاهایی که تغلیظ شود مثل توبول‌های کلیوی خوب است. ما می‌توانیم از طریق کبد میزان آمونیاک را برخلاف بیکربنات و پروتئین تغییر دهیم؛ به همین جهت این سیستم اهمیت پیدا می‌کند و بسته به نیاز ما می‌تواند بین ۲۰ میلی‌اکی‌والان تا چند صد میلی‌اکی‌والان تغییر کند.

بافر فسفات: $7.4 = 6.8 + \log \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]}$ پس نسبت دو جزء این بافر خیلی به هم نزدیک است و هم با اسیدوز می‌تواند خوب مقابله کند هم با آلکالوز. همچنین در کلیه چون غلظتش بالا می‌رود اهمیت دارد.

پس هر جا در بدن یک زوج تشکیل شود که بتوانند اسید و باز را خنثی کنند یک سیستم بافری تشکیل می‌دهند مثل سیستم نیتراتی، سیتراتی، اوراتی و ... ولی اگر همه را با هم مقایسه کنیم سیستم بافری پروتئینی بسیار با اهمیت است چون همه جا هست؛ داخل خون، داخل سلول

میوه‌ها و گیاهان مملو از منیزیم و پتاسیم است. مواد معدنی اگر مصرف نکنیم دفع هم نمی‌کنیم چون تولید و تبدیل در بدن ندارد. هموگلوبین (واحد غلظت: گرم بر دسی‌لیتر) بهترین گیرنده یون هیدروژن است.

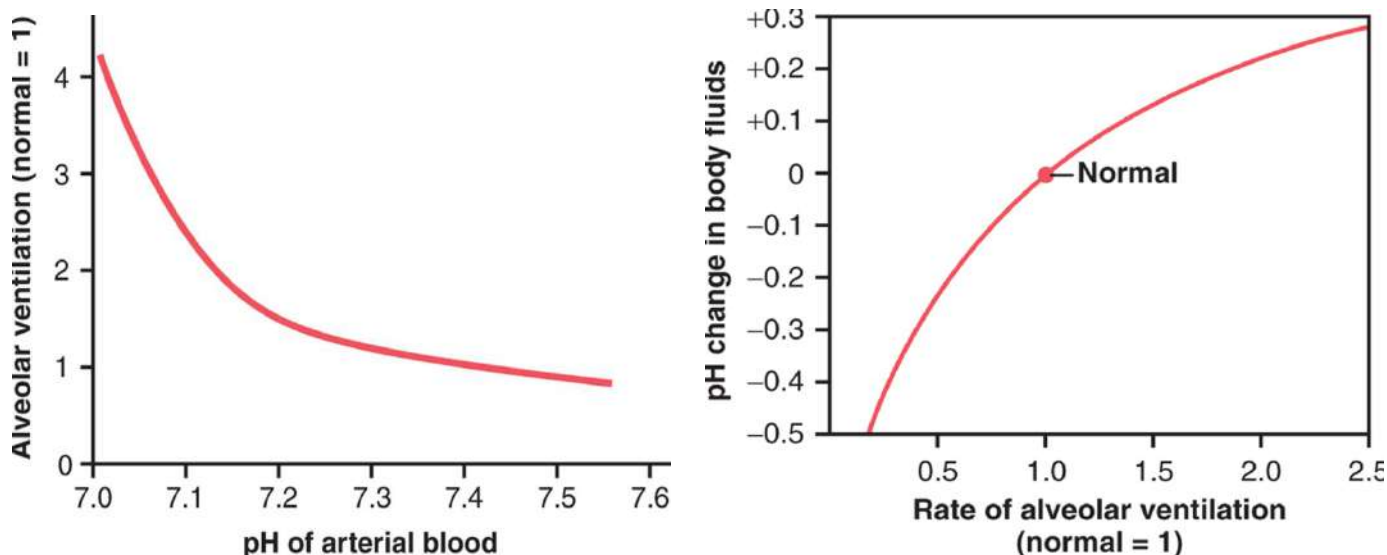
اگر متابولیسم ثابت باشد چه چیز دیگری روی میزان CO_2 اثر دارد؟ عملکرد ریه

اگر میزان تهویه ما متغیر باشد می‌تواند روی pH خارج سلولی اثر بگذارد. در حالت عادی $rate$ تهویه ۱ و $pH = 7.4$ است. ولی اگر حجم تنفسی دو برابر شود pH به ۷٫۶۳ می‌رسد و به آلکالوز بسیار شدید دچار می‌شویم (شبه شرایط صعود به ارتفاعات). اگر تعداد تنفس کم شود و میزان تهویه ریوی یک چهارم شود pH به ۶٫۹ می‌رسد که اسیدوز بسیار شدید است.

اگر pH خون فردی به ۶٫۷ برسد کدام سیستم می‌تواند به او کمک کند؟ سیستم تنفسی

عکس این قضیه را نیز آزمایش کرده‌اند. یعنی این بار به جای pH ، alveolar ventilation خون را تغییر داده‌اند. وقتی pH را کم می‌کنند alveolar ventilation زیاد می‌شود و برعکس.

سیستم بافری در ظرف ثانیه وارد واکنش می‌شود. سیستم تنفسی در ظرف دقیقه. مشکل سیستم تنفسی این است که اگر pH خیلی تغییر کرده باشد نمی‌تواند آن را به ۷٫۴ برگرداند و وقتی به ۷٫۳ می‌رسد دیگر حساسیت مراکز تنفسی نسبت به غلظت هیدروژن از دست خواهد رفت. پس سیستم تنفسی برای جبران دقیق مشکل ایجاد شده ایده آل نیست.



کنترل اسید-باز کلیوی بر سه پایه است: ترشح هیدروژن، بازجذب یون بی کربنات فیلتره شده، اگر این دو تا کافی نباشد نفرون شروع به ساختن یون بی کربنات می کند.

قابل نفوذ ترین ماده در بدن CO_2 و بعد از آن NH_3 و H_2S است. چون این مولکول ها گازهای کوچکی هستند و خیلی راحت در غشا حل می شوند.

CO_2 وارد سلول می شود یا در سلول تولید شده است و با ترکیب با آب اسید کربنیک تولید می کند سپس این اسید تبدیل به بی کربنات و هیدروژن می شود. حاصل این واکنش ها این است که هیدروژن ترشح و بیکربنات بازجذب می شود. در توبول پروکسیمال هیدروژن با مکانسیم exchange ترشح می شود (البته پمپ هیدروژن هم وجود دارد). در برخی از قسمت ها (ابتدایی) با مصرف و تولید دوباره بی کربنات یک یون H^+ به داخل ادرار ترشح می کنیم. در برخی قسمت ها مثل توبول بعد از قوس هنله یون هیدروژن با پمپ ترشح می شود. در قسمت های انتهایی ترشح اسید با مصرف ATP همراه است. در بالاها چون با بیکربنات ترکیب می شود PH ادرار را تغییر نمی دهد و در جمع کننده PH را تغییر می دهد. در نهایت حاصل همه این ها این است که یک هیدروژن ترشح و یک بیکربنات بازجذب می شود. در مورد بعدی یون آمونیوم و فسفات نیز می توانند با هیدروژن ترکیب شوند.

هیدروژن ترشح شده به داخل لومن می تواند با بیکربنات ترکیب بشود و اسید کربنیک به وجود آورد که همانجا به آب و CO_2 تجزیه می شود؛ CO_2 حاصل وارد سلول توبولی می شود و با آب ترکیب شده و یون هیدروژن و بیکربنات حاصل می شود که این بیکربنات بازجذب شده و هیدروژن نیز ترشح می شود. در واقع در این حالت برای بازجذب یک یون بیکربنات، یک یون بیکربنات داخل لومن خرج کردیم؛ هرچند اگر نشاندار کنیم خواهیم دید که بیکربنات جذب شده همان بیکربنات مصرف شده داخل لومن نیست. (شکل ۵-۳۱ گایتون)

اما اگر هیدروژن ترشح شده به داخل لومن با فسفات ترکیب شود ما هیچ بیکربناتی در لومن مصرف نکرده ایم. ولی داخل سلول توبولی با ترکیب آب و CO_2 و سپس تجزیه اسید کربنیک، هیدروژن و بیکربنات به دست می آید و این بیکربنات بازجذب می شود. پس در واقع renal biogenesis بیکربنات اتفاق افتاده و یک بیکربنات جدید ساخته شده است. (این حالت بیشتر در قسمت های انتهایی توبول که بیکربنات در لومن کم است اتفاق می افتد). (شکل ۷-۳۱ گایتون)

در واقع مجموع همه سیستم های تامپونی که در کلیه حاضر هستند کمک می کنند که ذخایر بیکربناتی بدن با بازجذب بیکربنات تامین شود.

اگر حجم مایع خارج سلولی کم شود ترشح هیدروژن افزایش می یابد چون روی آلدوسترون اثر می گذارد.

هیپوکالمی باعث افزایش ترشح هیدروژن می‌شود چون هیدروژن در این حالت به جای پتاسیم ترشح می‌شود. (عوامل موثر بر میزان ترشح هیدروژن در جدول ۲-۳۱ گایتون مهم هستند).

در قسمت انتهایی یک سری سلول انترکاله داریم (تایپ A) که وظیفه ی آن‌ها ترشح H^+ با دو نوع پمپ H^+-K^+ / $H^+-ATPase$ و بازجذب HCO_3^- است و نوع B آن برعکس این است.

همه سلول‌های کلیه (که دارای حجم هستند مثل سلول‌های توبولی) قادر به تجزیه اسید آمینه گلوتامین هستند و تولید دو تا آمونیوم و دو تا بیکربنات، آمونیوم ترشح (انتقال مخالف با سدیم) و دو یون بی کربنات باز جذب می‌شود. این در واقع مکانسیم bicarbonate renal biogeneration است. به دلیل بافرهای زیاد PH تغییر چندانی نمی‌کند.

یک مکانسیم دیگر برای بازجذب سدیم در خلال این روش تولید بیکربنات شناختیم: انتقال مخالف با آمونیوم

حدود ۲۰ روش برای بازجذب سدیم و بیکربنات وجود دارد تا از هدر رفتن آن‌ها جلوگیری شود.

میزان بیکربنات فیلتره شده در شبانه روز: $180L/day \times 24mEq/L = 4320mmol/day$

از این مقدار طبق اسلاید یک میلی مول دفع می‌شود البته واقعیت این است که بیکربنات شاید حتی از کلوز هم بیشتر در بدن بازجذب شود و میزان دفع آن نزدیک صفر است. مگر اینکه به دلایلی تولید قلیا در بدن زیاد شود.

۸۵ درصد بیکربنات در توبول پروکسیمال و ۱۰ درصد در ضخیم صعودی هنله و مابقی در قسمت‌های انتهایی.

از همان ابتدا ۸۵ درصد هیدروژن و بی کربنات ترشح و بازجذب می‌شود از ۴۰۰۰ میلی اکی والان فقط ۱ میلی اکی والان در انتهای توبول باقی می‌ماند.

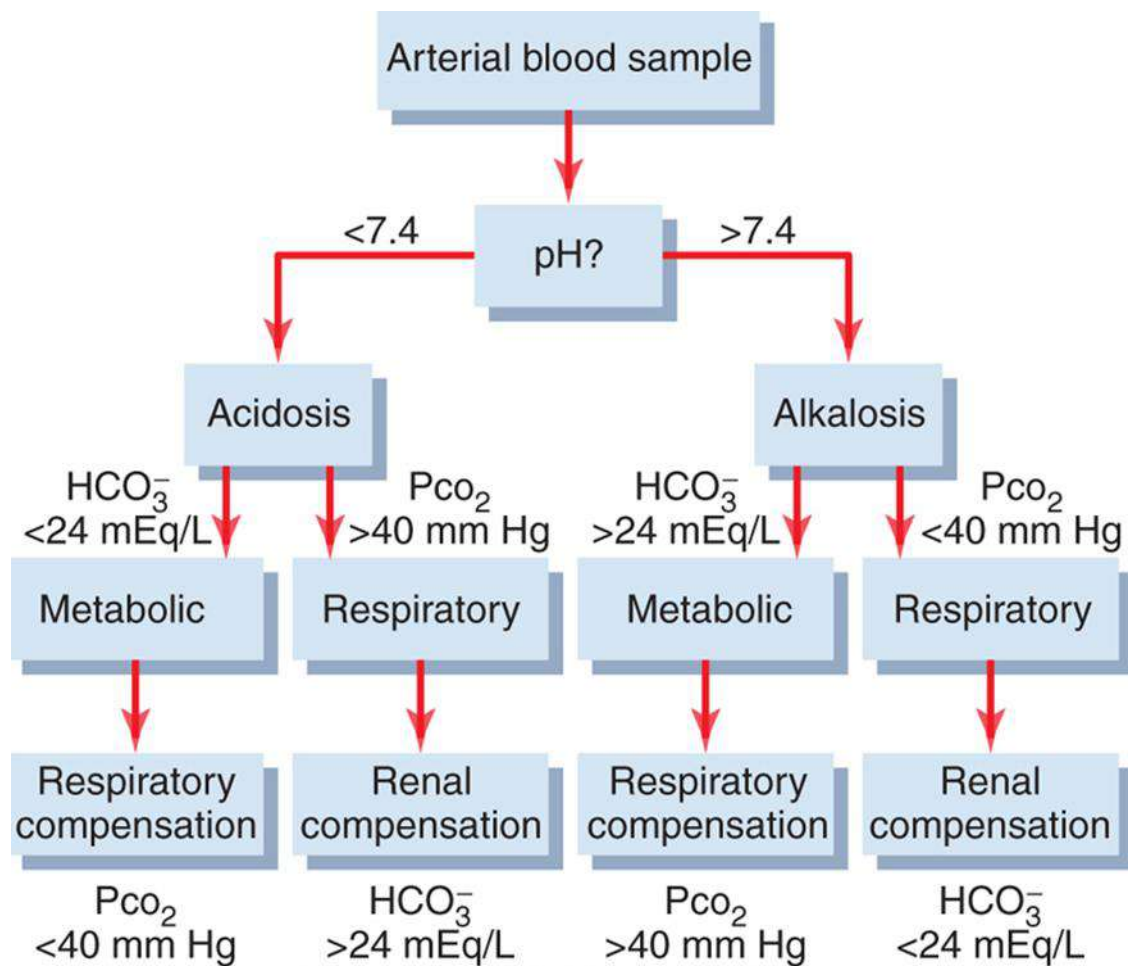
در اورژانس ابتدا به P_H شریان توجه میکنیم. اگر اسیدوز به علت کاهش بیکربنات بود متابولیک و اگر به علت افزایش CO_2 بود تنفسی است.

اسیدوز متابولیک شایع تر است. شایع ترین علت اسیدوز متابولیک و کاهش شدید بیکربنات خون اسهال است چون باعث از دست رفتن شیرهای گوارشی می‌شود. در این شرایط، تعداد تنفس فرد افزایش یافته تا فشار کربن دی اکسید را کمتر ۴۰ بیاورد.

افراد آسمی، ضربه به بصل النخاع، عفونت ریه، پنمونی و هر چه که تنفس را کم کند اسیدوز تنفسی می‌دهد. در این حالت دیگر جبران تنفسی جواب نمی‌دهد باید کلیه‌ها این را تصحیح کنند. طبق معادله هندرسون-غلظت CO_2 زیاد شده، بی کربنات بیشتری باید بازجذب و تولید شود تا نسبت بیکربنات به CO_2 ثابت بماند و H^+ بیشتری را دفع کنند و ادار اسیدی تری تولید کنند.

در مشکلات کلیوی، اسهال (اصلی ترین دلیل)، استفراغ عمیق (خروج محتویات روده؛ بیشتر استفراغ‌ها از این نوع است)، دیابت (بالا رفتن اسید استواسستیک) و مصرف داروهای اسیدی، اسیدوز متابولیک می‌دهد. در این حالت فشار CO_2 باید کاهش یابد پس سیستم تنفس alveolar ventilation را افزایش می‌دهد.

هایپرونتیلیا سیون ناشی از استرس، هیستری، بیماری‌های روانی و صعود به ارتفاعات آکالوز تنفسی را باعث می‌شود. جبران کلیوی: غلظت خونی بیکربنات را از طریق کاهش بازجذب آن کاهش می‌یابد.



استفراغ محتویات معده، مصرف غذای قلیایی و جوش شیرین باعث آکالوز متابولیک می‌شود.

غذاهایی که اسید تولید می‌کنند: گوشت و هرچه گوشت قرمز تر باشد اسیدهای آمینه از نوع متیونین و سیستئین بیشتر تولید می‌کند. اسید سولفوریک و اسید فسفریک تنها از راه کلیه می‌توانند دفع شوند و کلیه‌ها نیز ظرفیت مشخصی برای دفع آن‌ها دارند. از همین رو افراد مسن و افراد مبتلا به نارسایی کلیوی باید میزان مصرف پروتئین‌های گوشتی را کاهش دهند.

میوه و سبزیجات: در مورد مصرف این دو مورد حد آستانه‌ای وجود ندارد.

اگر کلیه‌های فردی دچار مشکل شود و GFR وی کاهش پیدا کند، غلظت پلاسمایی اوره در این فرد چه وضعیتی پیدا می‌کند؟؟

غلظت پلاسمایی آن به همراه کراتینین افزایش پیدا می‌کند. میزان دفع اوره در واحد زمان طی شبانه روز ثابت خواهد بود.

چه عواملی بر برون ده ادراری اثر دارند؟

۱. دیورتیک‌های اسموتیک

هرآنچه که در داخل سیستم توبولی باقی بماند و همراه خودش آب را نگه دارد، از طریق اسمز می‌تواند نقش دیورتیک داشته باشد. مثل گلوکز، سدیم و ... محل اثر آن‌ها در توبول پروگزیمال یعنی جایی که آکواپورین‌ها همواره باز هستند می‌باشد. می‌توانند برون ده ادراری را افزایش دهند.

۲. Plasma oncotic pressure

فشار اسمزی کلوییدی خون بالا برود در هر شبکه مویرگی GFR را افزایش می‌دهد و برون ده را افزایش می‌دهد

۳. اثر تحریک سیستم سمپاتیک

GFR را کاهش می‌دهد و به دلیل تنگ شدن رگ آوران، بازجذب را افزایش می‌دهد. تحریک سیستم سمپاتیک از هر نوعی که باشد، برون ده سیستم ادراری را کاهش داده و GFR را نیز کم می‌کند. در تحریک خفیف تا متوسط سیستم سمپاتیک، فشار خون را افزایش می‌دهد و شریانچه آوران را مقدار کمی تنگ می‌کند که مجموعه این موارد باعث می‌شود اثر آن خیلی چشم گیر نباشد. اما در تحریک شدید آن را به شدت تنگ می‌کند.

۴. آنژیوتانسین II

با تنگی ترجیحی شریانچه و ابران، باعث حفظ GFR می‌شود و نقش مثبتی روی آن دارد. بعد از تنگی فشار هیدرواستاتیک کاهش پیدا کرده و بازجذب افزایش پیدا می‌کند. انتقال مخالف سیدیم-هیدروژن را افزایش می‌دهد و محرک سیستم سمپاتیک است و بنا به این دلایل بازجذب را افزایش داده و در نتیجه برون ده ادراری را کاهش داده.

۵. ADH

اگر غلظت آن در بدن بالا برود و سندرم ترشح نامتناسب ADH (SIADH) را ایجاد می‌کنند و باعث هایپوناترمی می‌شود و اما پس از مدتی حجم ادرار تغییر نخواهد کرد ولی ترکیب آن متفاوت خواهد بود. و برای درمان وی باید از سرم غلیظ سدیم استفاده کرد. طبق پروتکل باید روزانه ۱۰ میلی اکی والان جبران شود.

**تمامی جزوه های این پک
ویرایش جزوات دانشجویان
پزشکی ورودی ۹۵ دانشگاه
علوم پزشکی تهران است.**

ورودی ۹۶ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران



@KRED_co