

۹	بخش پنجم بیماری‌های کلیه	
۱۱	ساختار و عملکرد کلیه	فصل ۲۵
۲۲	رویکرد به بیماری کلیوی	فصل ۲۶
۳۷	اختلالات مایع و الکترولیت	فصل ۲۷
۶۳	بیماری‌های گلومرولی	فصل ۲۸
۸۸	بیماری‌های غیرگلومرولی اصلی کلیه	فصل ۲۹
۱۱۱	اختلالات عروقی کلیه	فصل ۳۰
۱۳۰	آسیب حاد کلیه	فصل ۳۱
۱۴۹	بیماری مزمن کلیه	فصل ۳۲
۱۶۳	نمایه	

کتاب حاضر ترجمه خلاصه مطالب مهم و نکات کلیدی یکی از معتبرترین کتب پزشکی در طب داخلی می‌باشد. این ترجمه کمکی است به دانشجویان، کارورزان و دستیاران که بتوانند در زمانی اندک نکات اصلی و کلیدی در مورد یک بیماری را فراگیرند و جمع‌بندی سریعی در رابطه با مشکلات بیمارشان داشته باشند. در این ترجمه سعی شده متنی ساده و روان ارائه گردد و ضمن حفظ امانت معادل‌گذاری‌های فارسی به‌خوبی انجام شده و برای جلوگیری از ابهام اصل کلی در پاورقی آورده شده است.

در این کتاب علاوه بر بیماری‌ها آناتومی و ساختار کلیه همراه با عملکرد طبیعی آن توضیح داده شده که مطمئناً مطالعه آن برای درک و فهم بهتر بیماری‌ها مؤثر خواهد بود. امید است دانشجویان، کارورزان و دستیاران عزیز با مطالعه این کتاب بهره کافی را برده و بتوانند در سایه ایزد منان در درمان بیماران خود موفق و مؤید باشند.

دکتر سیمایاز

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



بخش پنجم

بیماری‌های کلیه



ساختار و عملکرد کلیه	۲۵
Orson W. Moe, Javier A. Neyra	
رویکرد به بیماری کلیوی	۲۶
Rajiv Agarwal	
اختلالات مایع و الکترولیت	۲۷
Biff F. Palmer	
بیماری‌های گلومرولی	۲۸
Sanjeev Sethi, An De Vriese, Fernando C. Fervenza	
بیماری‌های غیرگلومرولی اصلی کلیه	۲۹
Nilum Rajora, Shani Shastri, and Ramesh Saxena	
اختلالات عروقی کلیه	۳۰
Jeffrey S. Berns	
آسیب حاد کلیه	۳۱
Mark A. Perazella and Jeffrey M. Turner	
بیماری مزمن کلیه	۳۲
Kerri L. Cavanaugh and T. Alp Ikizler	



ساختار و عملکرد کلیه

Orson W. Moe and Javier A. Neyra

مقدمه

کلیه حفظ ترکیب و مقدار مایعات بدن را به عهده دارد و نارسایی آن منجر به اختلال عملکرد اعضای مختلفی می‌شود. بیماری مزمن کلیوی در جهان تقریباً در حال تبدیل به اپیدمی است و آسیب حاد کلیوی در بیماران بستری درصد بسیار بالایی از پذیرش بیمارستانی را شامل می‌شود که با میزان مرگ بالایی همراه است. اتیولوژی آسیب حاد و بیماری مزمن کلیوی بسیار گسترده است. علاوه بر از دست دادن کاهش پالایش گلوبولینی، برخی بیماری‌های کلیوی شامل فشار خون بالا، سنگ‌های مجاری ادراری و گروهی از اختلالات الکترولیتی میزان پالایش گلوبولینی (GFR^۱) را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند ولی ناتوانی و مرگ قابل توجهی را سبب می‌شوند. برای درک این شرایط، دانستن اطلاعات دقیقی از آناتومی و عملکرد کلیه ضروری است.

حدود ۲۵٪ برون‌ده قلبی به کلیه‌ها می‌رود و در آنجا خون به‌طور دائم در حال تصفیه و پالایش است. علاوه بر دفع، کلیه یک عضو متابولیک مهم و منبع مولکول‌های درون‌ریز است. نارسایی کلیوی منجر به برهم خوردن تمامی این سه عملکرد می‌شود. جنبه‌های انتخاب‌شده‌ای از ساختار و عملکرد کلیوی به‌طور خلاصه در این فصل مرور می‌شوند تا بنیان فصول بعدی که به بیماری‌های خاص کلیه می‌پردازند بنا شود.

ساختار کلیه

آناتومی ماکروسکوپی

کلیه‌ها در دیواره خلفی شکم و فضای خلف صفاقی قرار دارند که آنها را برای بیوپسی از راه پوست در دسترس می‌سازد. قطب‌های تحتانی ممکن است در دم عمیق در یک فرد لاغر قابل لمس باشند. هر کلیه انسان وزنی بین ۱۲۰ تا ۱۷۰ گرم دارد؛ ۱۱ سانتی‌متر طول، ۶ سانتی‌متر عرض و ۳ سانتی‌متر ضخامت دارد و شامل حدود ۱ میلیون نفرون است، گرچه تفاوت‌هایی بین افراد مختلف وجود دارد. معمولاً در گزارش‌های سونوگرافی بالینی منظور از «اندازه کلیه» همان طول سری - دمی آن است که نشانگری عالی برای حجم و جرم کلیوی نیست.

کلیه توسط کپسولی فیبری پوشیده شده است. در محل لگنچه شریان‌های کلیوی وارد کلیه شده و ورید کلیوی و حالب‌ها از آن خارج می‌شوند. سطح مقطع کلیه شامل قشر کلیه (قسمت خارجی با رنگ روشن) و مدولا (بخش داخلی و تیره‌تر) است (شکل ۱-۲۵). در بیوپسی به‌طور معمول از قشر قطب تحتانی، نمونه گرفته می‌شود. مدولا به نواحی خارجی و داخلی و مدولای خارجی خود به نوارهای داخلی و خارجی تقسیم می‌شود. مدولا شامل چندین ناحیه مخروطی

1- Glomerular Filtration Rate



تغذیه‌کنندهٔ عروقی است به گردش خون بازگردانده می‌شود: ورید بین لوبولی، ورید قوسی، ورید بین لوبی و ورید کلیوی. ماهیت جریان ناهم‌سوی موزی خون‌رسانی، اساس تونیسیتهٔ بسیار بالای مدولا است که امکان تغلیظ ادرار را می‌دهد ولی در عین حال، انتشار شریانی - وریدی مستقیم اکسیژن، تنش بسیار پایین اکسیژن را در مدولا منجر می‌شود. این تنش پایین اکسیژن باعث می‌شود تا کلیه به آسیب ایسکمیک - که یکی از شایع‌ترین علل آسیب حاد کلیوی است - حساس باشد (به فصل ۳۱ مراجعه کنید).

اعصاب کلیوی

کپسول‌های کلیه و حالب‌ها دارای فیبرهای درد با منشأ اعصاب اسپلانکتیک هستند. این امر درد زاویهٔ دنده‌ای - مهره‌ای^۸ هنگام التهاب کلیه و طی کولیک کلیوی را توجیه می‌کنند. پارانشیم کلیه فیبر درد ندارد ولی به‌طور وسیع با اعصاب سمپاتیک که همراه شریان کلیوی وارد پارانشیم کلیه می‌شوند عصب‌دهی می‌شود. اعصاب سمپاتیک که در مجاورت شریانچه‌ها هستند (به شکل ۱C-۲۵ توجه کنید)، آزادسازی رنین را تحریک می‌کنند، جریان خون کلیه را کاهش می‌دهند و باعث احتباس کلیوی سدیم (Na^+) می‌شوند. قطع عصب رسانی سمپاتیک کلیوی به‌عنوان درمانی جدید برای فشار خون بالای مقاوم پیشنهاد شده است. این کار با استفاده از انرژی فرکانس امواج رادیویی که به‌طور شعاعی از طریق کاتتر شریانی درون کلیوی منتشر می‌شوند صورت می‌گیرد تا فیبرهای عصبی روی شریان کلیوی قطع شوند.

است که هرم^۱ نامیده می‌شوند. رأس این هرم‌ها روی لگنچه قرار دارند و پایلا نامیده می‌شوند. نواحی تماسی لگنچه با پایلاهای کلیوی ساختاری فنجان‌مانندی هستند که کالیس^۲ نامیده می‌شوند. بیناین هرم‌ها گسترش‌های رو به مرکزی از قشر کلیه با نام ستون‌های پرتین^۳ قرار دارند.

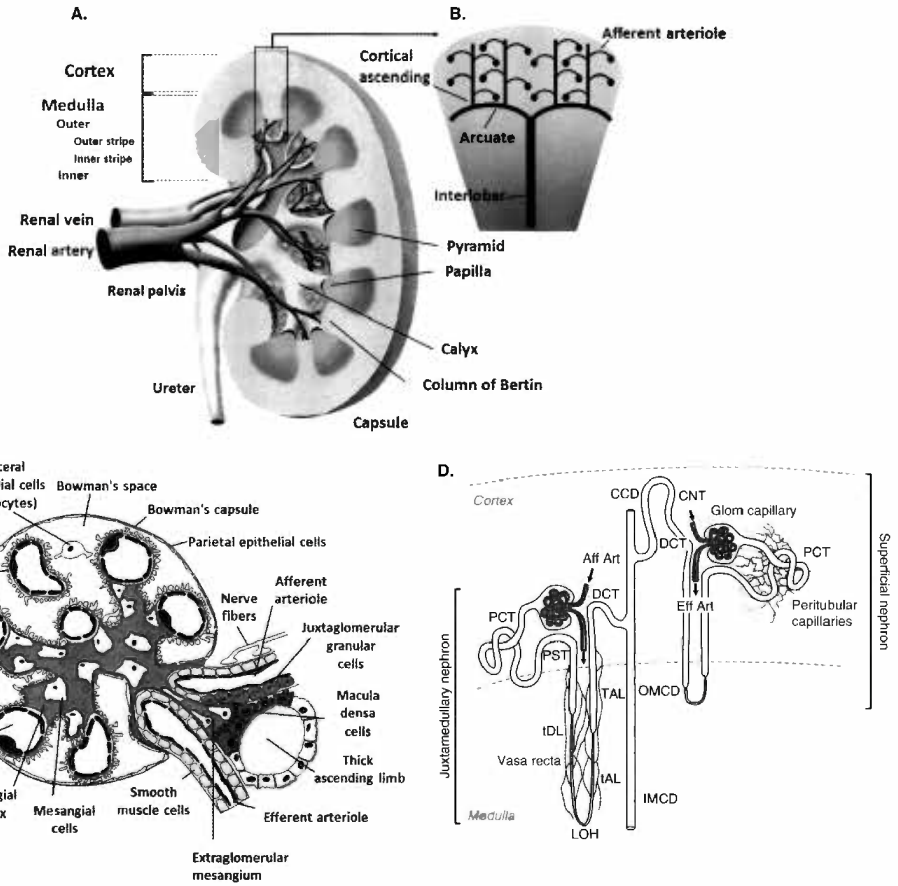
گردش خون کلیوی

هر کلیه خون را از یک شریان کلیوی دریافت می‌کند، اگرچه بیش از یک شریان در حدود یک سوم افراد، وجود دارد. شریان کلیوی، درست قبل یا بعد از ورود به کلیه، به شریان‌های بین لوبی^۴ تقسیم می‌شود که از بین هرم‌ها و به‌صورت شعاعی از ستون‌های پرتین عبور می‌کنند (به شکل ۱A-۲۵ توجه شود). شریان‌های بین لوبی به شریان‌های قوسی تقسیم می‌شوند که در حد فاصل قشر و مدولا قوس ایجاد می‌کنند (به شکل ۱B-۲۵ توجه شود). از شریان‌های قوسی، شریان‌های قشری صعودی جدا می‌شوند که خون را به گلوبرومل‌ها می‌برند. شریان‌های آوران مویرگ‌های گلوبروملی را ایجاد می‌کنند و خون را به هر گلوبرومل می‌رسانند. ویژگی‌های گردش خون کلیوی در جدول ۱-۲۵ خلاصه شده است.

مویرگ گلوبروملی محل اولترافیلتراسیون گلوبروملی است. با وجود آنکه شریان و ابران بعد از مویرگ گلوبروملی قرار گرفته است، به دلیل داشتن جدار شریانی و قرارگیری قبل از سیستم مویرگی دوم که لوله‌ها را احاطه کرده، ونول^۵ محسوب نمی‌شود. مویرگ‌های دور توپولی اکسیژن و مواد مغذی را برای کلیه تأمین می‌کنند، مایع و مواد محلول بازجذب شده توسط توپول‌ها را به گردش خون باز می‌گردانند و مواد محلول را برای ترشح توسط توپول به درون مایع توپولی حمل می‌کنند. مویرگ‌های دور توپولی که نفرون‌های قشری و جنب مدولایی^۶ را احاطه می‌کنند به ترتیب از شریان‌های و ابران گلوبرومل‌های قشری و جنب‌مدولایی منشأ می‌گیرند.

عروقی که موزی لوپ هنله طی مسیر می‌کنند راست رگ (وازا رکتا^۷) نامیده می‌شوند (به شکل ۱D-۲۵ توجه کنید) زیرا ساختاری مستقیم و طویل دارند. خون مویرگ‌های دور توپولی توسط سیستمی وریدی که همانند ساختار

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 1- Pyramide | 2- Calyx |
| 3- Columns of Bertin | 4- Interlobar |
| 5- Venule | 6- Juxtamedullary |
| 7- Vasa Recta | 8- Costovertebral Angle |



شکل ۲۵-۱ A، آناتومی ظاهری کلیه. B، بازنمایی شماتیک بستر عروقی درون یک ستون برتین. C، اجزای ساختاری گومرول. D، بازنمایی شماتیک یک نفرون سطحی و یک نفرون جنب‌مدولایی بر اساس موقعیت گومرول آنها. توپول‌ها به‌طور ظریفی درون سیستم مویرگی در هم پیچیده‌اند. مویرگ‌های دور توپولی از شریانچه و ابران که از مویرگ گومرولی جدا می‌شود منشأ می‌گیرند. مویرگ‌هایی که بازوهای بلند نزولی و صعودی لوپ هنله را مشروب می‌کنند به علت ماهیت مستقیم آنها راست‌گ (وازا رکتا) نامیده می‌شوند. قسمت‌های توپولی به‌صورت محوری نام‌گذاری شده‌اند: CCD، مجرای جمع‌کننده قشری؛ CNT، توپول ارتباطی؛ DCT، توپول پیچ‌خورده دور؛ IMCD، مجرای جمع‌کننده مدولایی داخلی؛ LOH، لوپ هنله؛ OMCD، مجرای جمع‌کننده مدولایی خارجی؛ PCT، توپول پیچ‌خورده نزدیک؛ PST، توپول صاف نزدیک؛ TAL، بازوی ضخیم صعودی؛ AL، بازوی نازک صعودی؛ DL، بازوی نازک نزولی.

جدول ۲۵-۱	
مشخصات گردش خون کلیوی	ویژگی
اثرات	نبود آناستوموز یا آناستوموز اندک
بسیار مستعد برهم خوردن تأمین خون ناحیه‌ای	در میان بالاترین میزان‌های نسبت جریان خون به گرم بافت
کمترین استخراج اکسیژن (کمترین اختلاف اکسیژن شریانی-وریدی)	شانت‌های عملکردی شریانی-وریدی
مواد محلول و گازها (مثل اکسیژن) می‌توانند مستقیماً از شریان به ورید بدون عبور از مویرگ‌ها انتشار یابند	دو سیستم مویرگی به دنبال هم
دو مویرگ عملکردهای کاملاً متفاوتی در گومرول‌ها و توپول‌های بعد آنها دارند.	



سیری در نفرون

واحد عملکردی کلیه نفرون است. هر کلیه انسان به‌طور حدودی یک میلیون نفرون دارد. تقریباً ۳۰٪ آنها دارای گلومرول قرار گرفته در عمق قشر هستند که نفرون‌های جنب مدولایی نام دارند و باقی دارای گلومرول در سمت خارجی‌تر قشر هستند و نفرون‌های سطحی^۱ نام دارند. هر نفرون از گلومرولی تشکیل شده که به دنبالش توبولی قرار دارد. مویرگ‌های احاطه‌کننده و فضای بین بافتی نیز جزء عملکردی مهمی از نفرون هستند.

گلومرول

گلومرول شامل بستر عروقی گلومرولی (شریانچه‌ها و مویرگ‌ها) است که توسط مزانژیوم (سلول‌های مزانژیال و ماتریکس) درون کپسول بومن (سلول‌های اپی‌تلیال جداره‌ای و احشایی) حفاظت می‌شوند (به شکل ۱C-۲۵ توجه کنید). سلول‌های احشایی کپسول بومن پودوسیت^۲ نام دارند. علت لایه‌های عضلانی صاف شریانچه‌های اوران و وایران در تعیین تون شریانچه‌های ضروری هستند. مویرگ گلومرولی از سمتی با مزانژیوم در ارتباط است و از سمت دیگر توسط غشای پایه گلومرولی (GBM) از زائده‌های پایی پودوسیت‌ها جدا شده است. گلومرول حجم زیادی از آب و مواد محلول را پالایش می‌کند ولی اغلب پروتئین‌ها و تمامی سلول‌های خونی قادر به عبور از آن نیستند. سد پالایش گلومرولی از اندوتلیوم مویرگی، GBM، و دیافراگم شکاف‌دار پودوسیت تشکیل شده است.

درون GBM را یک لایه سلول اندوتلیالی منفذدار مفروش کرده است. این منافذ (با قطر ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتر) سدی را در برابر مولکول‌های بزرگ و دارای بار منفی ایجاد می‌کند. GBM شامل لامینین^۳، کلاژن نوع ۴، نیدوزن^۴ و پروتئوگلیکان‌هاست که حرکت مولکول‌های بزرگ (مانند آلبومین) را از مویرگ به کپسول بومن محدود می‌کند. GBM به دلیل داشتن پروتئوگلیکان‌های با انتهای اسید سیالیک حاوی بارهای منفی متمرکزی است که حرکت مواد محلول آنیونی پلاسما را محدود می‌سازد. اینجا می‌تواند محل رسوب کمپلکس‌های ایمنی ایجادکننده گلومرولونفریت

(مثل گلومرولونفریت غشایی، نفریت لوپوسی) باشد. اتوانتی‌بادی‌های علیه GBM منجر به التهاب شدید و اختلال پالایش می‌شوند. لایه اپی‌تلیالی شامل پودوسیت‌ها و اپی‌تلیوم جداره‌ای است، که صاف و سنگفرشی بوده و اندامک‌های بسیار اندکی دارد. در قطب عروقی، اپی‌تلیوم جداره‌ای در ادامه به اپی‌تلیومی تماماً متفاوت - توبول جمع‌کننده نزدیک - می‌رسد.

در بخش احشایی فضای بومن، پودوسیت‌ها هستند که خارجی‌ترین لایه سد پالایش را می‌سازند. این سلول‌ها دارای سیستم به شدت درهم فرورفته‌ای از زوائد پایی هستند که روی غشای پایه قرار دارد. تنه سلول‌های پودوسیت در ماتریکس خارج سلولی قرار گرفته است. فواصل بین زوائد پایی شکاف‌های پالایش^۵ هستند که حدود ۴۰ نانومتر قطر دارند؛ دو طرف این شکاف‌ها توسط دیافراگم‌های شکاف^۶ به هم متصل می‌شوند که آنها نیز بار منفی دارند و به عدم عبور ذرات با اندازه متوسط و دارای بار منفی از مویرگ کمک می‌کنند. در دهه گذشته، پیشرفت‌های قابل توجهی در شناسایی اجزای کمپلکس دیافراگم شکاف و درک عملکرد آنها به‌دست آمده است که شرح کامل آن در اینجا مقدر نیست، ولی پروتئین‌های مهم مرتبط با دیافراگم شکاف شامل نفرین^۷، پودوسین، FAT-1، neph-1/2/3، R-کاده‌رین^۸، کاتینین^۹، ZO-1، CD2AP، و آلفا-اکتینین^۴ هستند. جهش‌های بسیاری از این ژن‌ها منجر به سندرم نفروتیک ارثی می‌شود (به فصل ۲۸ رجوع شود).

توبول‌ها

اپی‌تلیوم جداره‌ای کپسول بومن در ادامه گلومرول به توبول کلیوی تبدیل می‌شود (به شکل 1D-25 توجه شود). لوله کلیوی یک اپی‌تلیوم قطبی پروتوتیبیک است. مشخصات مهم آن در شکل ۲-۲۵ خلاصه شده است. یک استوانه ساده نمی‌تواند سطح کافی برای تبادل را فراهم سازد. در

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1- Superficial | 2- Podocyte |
| 3- Laminin | 4- Nidogen |
| 5- Filtration Slit | 6- Slit Diaphragms |
| 7- Nephtrin | 8- R-Cadherin |
| 9- Catenin | |



بینابینی و سلول‌های دندریتیک است. در بیماری‌هایی مانند نفریت بینابینی (فصل ۲۹ را ببینید)، بافت بینابینی پر از سلول‌های التهابی است که سیتوکین‌ها و کموکین‌هایی را آزاد می‌کنند که تأثیر زیادی بر پالایش و عملکرد توبولی دارند. فیبروبلاست‌های موجود سلول‌هایی ستاره‌ای و دارای برآمدگی‌هایی هستند که به‌طور فیزیکی با توبول‌ها و مویرگ‌ها در ارتباط است و علاوه بر ایجاد داربست حمایتی، ماتریکس را ساخته و حفظ می‌کنند. در شرایط پاتولوژیک، این سلول‌ها زمانی که با سیتوکین‌ها تحریک شوند، می‌توانند به میوفیبروبلاست تبدیل شده و فیروز بینابینی ایجاد کنند. برخی فیبروبلاست‌های تخصص یافته در عمق قشر حس‌کننده اکسیژن و تولیدکننده اریتروپوئین موجود در گردش خون هستند. سلول‌های دندریتیک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هستند که مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس ۲ را بیان می‌کنند. آنها ارتباط قوی با پارانیشیم کلیوی دارند و به‌طور مداوم، محیط آنتی‌ژنی اطراف خود را ارزیابی کرده و به آن واکنش نشان می‌دهند. سلول‌های دندریتیک در ایمنی ذاتی و اکتسابی دخیل بوده و نقش اصلی را در هومئوستاز ایمنونولوژیک و بیماری‌های پارانیشیم کلیوی به عهده دارند.

تشکیلات جنب‌گومرولی

ویژگی بی‌همتای نفرون این است که هر بازوی صعودی ضخیم به سمت عقب حرکت کرده و در تماس فیزیکی با گومرول خودش است. سلول توبولی در این محل تماس با بقیه بازوی صعودی ضخیم متفاوت است و ماکولا دنسا^۸ نام دارد. ساختار سه قسمتی شامل ماکولا دنسا، شریانچه گومرولی آوران و وابران، و مزانژیوم خارج گومرولی (بخشی اختصاصی از مزانژیوم که به خارج از گومرول راه یافته)

غشای رأسی لومنی^۱، با ایجاد بیرون‌زدگی‌ها و یا بیرون‌زدگی‌های بسیار گسترده‌ای به اسم حاشیه مسواکی^۲ در توبول نزدیک، افزایش سطح به‌دست آمده است. بین سلول‌ها ساختارهایی به اسم اتصالات محکم^۳ قرار دارند. اگرچه آنها اتصالات محکم نامیده می‌شوند، برخی از آنها واقعاً محکم هستند (با مقاومت بالا به حرکت مواد محلول و باردار)، در حالی که بقیه کاملاً به مواد محلول نفوذپذیر هستند. علاوه بر مقاومت، این کمپلکس‌ها میزان نفوذپذیری این اتصالات نسبت به یون‌های مختلف را نیز تنظیم می‌کنند (نفوذپذیری نسبی و انتخابی). در سوی دیگر اتصال محکم فضای بین‌سلولی است که با فضای بین‌بافتی در ارتباط است. غشای قاعده‌ای - جانبی روی سمت بین‌بافتی - مویرگی از طریق تورفتگی‌هایی به داخل سلول و درهم‌رفتگی‌های بین دو سلول سطح خود را افزایش می‌دهد.

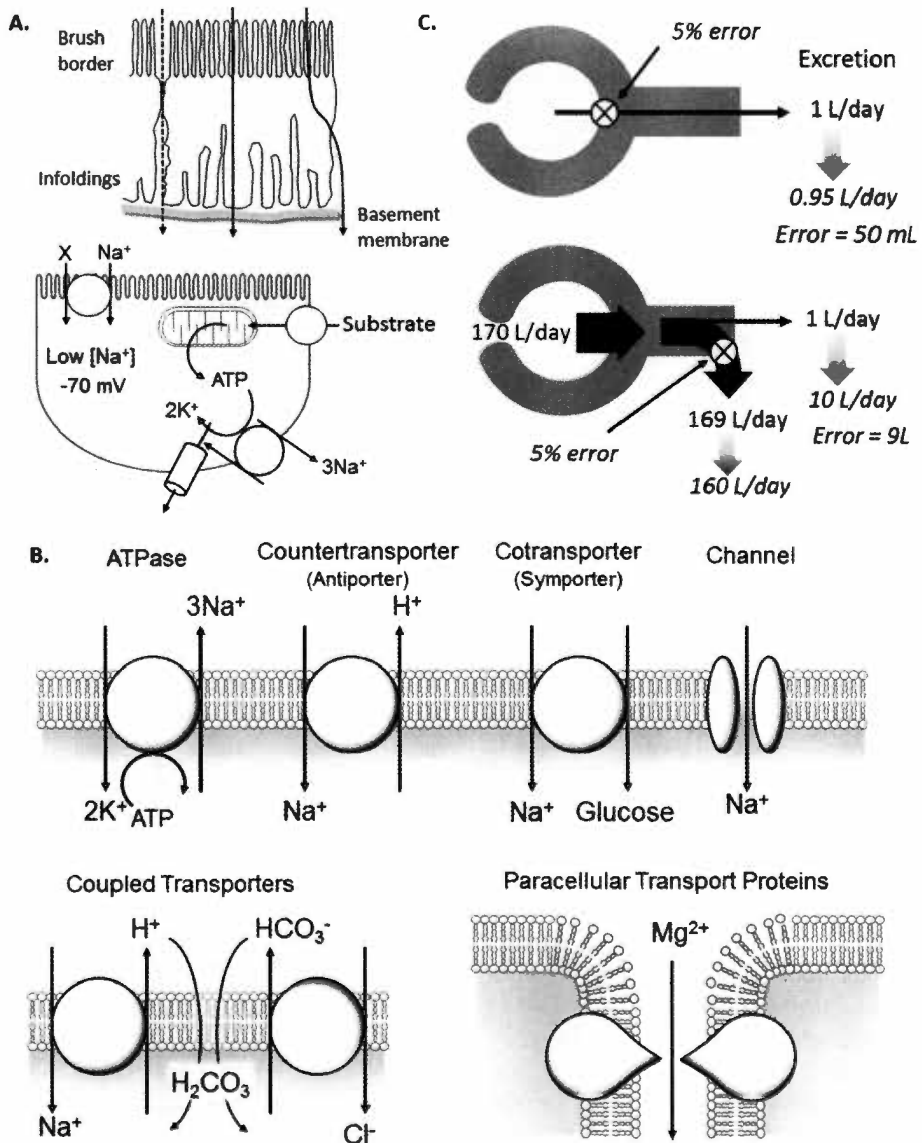
حرکت مواد محلول می‌تواند از طریق سلول (انتقال خلال سلولی^۴) یا اطراف سلول (انتقال جنب سلولی^۵) صورت گیرد (به شکل ۲۸-۲۵ توجه شود). انتقال مواد محلول فرآیندی انرژی‌خواه و نیازمند سوخت‌های متابولیک است. پروتئین‌های انتقالی انواع مختلفی دارند (به شکل ۲۵-۲۸ توجه شود). ATPase ها به‌طور مستقیم هیدرولیز آنوزین تری فسفات (ATP) را همزمان با انتقال انجام می‌دهند. هم‌انتقال‌دهنده‌ها (symporter) دو ماده حل‌شده را در یک جهت، و انتقال‌دهنده‌های خلاف جهت (antiporter) دو ماده حل‌شده را در دو جهت مخالف حرکت می‌دهند. کانال‌ها به‌صورت «منافذ» پروتئینی عمل می‌کنند که به مواد محلول خاصی اجازه نفوذ می‌دهند. انتقال‌دهنده‌های مختلف نیز می‌توانند با هم جفت شوند تا سیستم انتقالی جدیدی را بسازند. در نهایت، پروتئین‌هایی وجود دارند که در ناحیه اتصالی به‌صورت نواحی بیرون‌زده از سلول قرار گرفته‌اند تا مجرای برای انتقال جنب سلولی فراهم کنند.

ساختارهای تخصص یافته

بافت بینابینی^۶

فضای بین توبول‌ها و مویرگ‌های دور توبولی ۵ تا ۱۰ درصد حجم کلیوی را تشکیل می‌دهد و حاوی فیبروبلاست‌های

- 1- Luminal apical membrane
- 2- Brush Border
- 3- Tight Junctions
- 4- Transcellular
- 5- Paracellular Transport
- 6- Interstitium
- 7- Major Histocompatibility Complex
- 8- Macula Densa



شکل ۲-۲۵ A، بالا، انتقال خلال سلولی و جنب سلولی مواد محلول. انتقال مواد محلول فرآیندی انرژی‌بر و نیازمند سوخت‌های متابولیک است؛ یک هم‌انتقال‌دهنده سدیم و یک انتقال‌دهنده خلاف جهت سدیم - پتاسیم نشان داده شده‌اند. B، پروتئین‌های ناقل. بالا، آدنوزین تری فسفات‌ها (ATP) ازها) به‌طور مستقیم، هیدرولیز ATP را هم‌زمان با انتقال، انجام می‌دهد. هم‌انتقال‌دهنده‌ها (symporter) دو ماده محلول را در یک جهت، و انتقال‌دهنده‌های خلاف جهت (Antiporter) دو ماده محلول مختلف رو در جهات مخالف حرکت می‌دهند. کانال‌ها به‌عنوان «منافذ» پوشیده‌شده از پروتئینی هستند که امکان نفوذ مواد محلول خاص را می‌دهند. پایین چپ، انتقال‌دهنده‌های متفاوت می‌توانند با هم برای ایجاد یک سیستم انتقالی جدید جفت شوند. پایین راست، پروتئین‌هایی که به خارج از سلول در فضای ارتباطی بیرون زده‌اند، مجرای برای انتقال جنب سلولی ایجاد می‌کنند. C، مقایسه یک طرح بالاایش (یا ترشح) خالص (بالا) و یک طرح بالاایش -بازجذب (پایین). برای جزئیات به متن مراجعه کنید.

مکانیسمی از طریق آن سلول‌های جفت‌گوشه‌ای (JG cells) در پاره‌های کوچک کلیه، تغییرات در فشارخون را حس کرده و به تنظیم مجدد فشارخون کمک می‌کنند. این سلول‌ها در پاره‌های کوچک کلیه قرار دارند و به تغییرات در فشارخون حساس هستند. در صورت کاهش فشارخون، این سلول‌ها به تولید رنین (Renin) می‌پردازند که با پروتئین خاصی در خون به آنگیوتنوزین II (Angiotensin II) تبدیل می‌شود. این ماده باعث انقباض عروق و افزایش فشارخون می‌گردد. همچنین، این سلول‌ها به ترشح پروستاگلندین I₂ (PGI₂) می‌پردازند که باعث گشاد شدن عروق و کاهش فشارخون می‌گردد.

در صورت کاهش فشارخون، سلول‌های جفت‌گوشه‌ای (JG cells) در پاره‌های کوچک کلیه، تغییرات در فشارخون را حس کرده و به تنظیم مجدد فشارخون کمک می‌کنند. این سلول‌ها در پاره‌های کوچک کلیه قرار دارند و به تغییرات در فشارخون حساس هستند. در صورت کاهش فشارخون، این سلول‌ها به تولید رنین (Renin) می‌پردازند که با پروتئین خاصی در خون به آنگیوتنوزین II (Angiotensin II) تبدیل می‌شود. این ماده باعث انقباض عروق و افزایش فشارخون می‌گردد. همچنین، این سلول‌ها به ترشح پروستاگلندین I₂ (PGI₂) می‌پردازند که باعث گشاد شدن عروق و کاهش فشارخون می‌گردد.

در صورت کاهش فشارخون، سلول‌های جفت‌گوشه‌ای (JG cells) در پاره‌های کوچک کلیه، تغییرات در فشارخون را حس کرده و به تنظیم مجدد فشارخون کمک می‌کنند. این سلول‌ها در پاره‌های کوچک کلیه قرار دارند و به تغییرات در فشارخون حساس هستند. در صورت کاهش فشارخون، این سلول‌ها به تولید رنین (Renin) می‌پردازند که با پروتئین خاصی در خون به آنگیوتنوزین II (Angiotensin II) تبدیل می‌شود. این ماده باعث انقباض عروق و افزایش فشارخون می‌گردد. همچنین، این سلول‌ها به ترشح پروستاگلندین I₂ (PGI₂) می‌پردازند که باعث گشاد شدن عروق و کاهش فشارخون می‌گردد.

از نظر عددی، GFR می‌تواند به صورت یک معادله نشان داده شود: $GFR = \frac{U \times V}{P}$ که در آن U غلظت ادران، V حجم ادران در واحد زمان و P فشارخون است. این معادله نشان می‌دهد که GFR با افزایش غلظت ادران و افزایش حجم ادران در واحد زمان، افزایش می‌یابد و با افزایش فشارخون، کاهش می‌یابد.

در صورت کاهش فشارخون، سلول‌های جفت‌گوشه‌ای (JG cells) در پاره‌های کوچک کلیه، تغییرات در فشارخون را حس کرده و به تنظیم مجدد فشارخون کمک می‌کنند. این سلول‌ها در پاره‌های کوچک کلیه قرار دارند و به تغییرات در فشارخون حساس هستند. در صورت کاهش فشارخون، این سلول‌ها به تولید رنین (Renin) می‌پردازند که با پروتئین خاصی در خون به آنگیوتنوزین II (Angiotensin II) تبدیل می‌شود. این ماده باعث انقباض عروق و افزایش فشارخون می‌گردد. همچنین، این سلول‌ها به ترشح پروستاگلندین I₂ (PGI₂) می‌پردازند که باعث گشاد شدن عروق و کاهش فشارخون می‌گردد.

عملکرد کلیه در دفع

عملکرد کلیه در دفع مواد زائد از بدن و تنظیم فشارخون و تعادل مایعات بدن، از طریق فرآیندهای فیلتراسیون، ترشح و بازجذب انجام می‌گیرد. در این فرآیندها، مواد زائد از خون فیلتر شده و در ادران دفع می‌شوند، در حالی که مواد مفید بازجذب می‌شوند.





تنظیم	دفع مواد محلول				جدول ۲-۲۵
	FE(%)	ترشح	بازجذب	پالایش	ماده محلول
به صورت اولیه به تونیسیتهٔ بدن پاسخ می‌دهد اگرچه به EABV نیز جواب می‌دهد. ADH تنظیم‌کنندهٔ اصلی نفوذپذیری آب در مجرای جمع‌کننده است.	۰/۳-۶/۰	خیر	بله	بله	آب
به EABV پاسخ می‌دهد. بازجذب با اعصاب سمپاتیک، آنژیوتانسین ۲، آلدوسترون تحریک و با پپتیدهای ناتریوریک دهلیزی، دوپامین و یورگوانیلین مهار می‌شود.	۰/۲-۲/۰	خیر	بله	بله	Na ⁺
به وضعیت پتاسیم کل بدن پاسخ می‌دهد. ترشح به صورت اولیه با آلدوسترون و انتقال دیستال سدیم کنترل می‌شود.	۵-۲۰	بله	بله	بله	K ⁺
به سطح سرمی کلسیم یونیزه [Ca ²⁺] و نیاز بدن به کلسیم پاسخ می‌دهد. هورمون‌های کلسیوتروپیک مهم شامل هورمون پاراتیروئید، ویتامین D، و کلسی‌تونین هستند. اپی‌تلیوم‌های کلیوی مستقیماً به کلسیم یونیزه از طریق گیرندهٔ حس‌کنندهٔ کلسیم پاسخ می‌دهند.	۲-۱۰	خیر	بله	بله	Ca ²⁺
به وضعیت منیزیم کلی بدن و نیاز به منیزیم پاسخ می‌دهد. تنظیم پاراکرین از طریق فاکتور رشد اپیدرمی است.	۳-۵	خیر	بله	بله	Mg ²⁺
اغلب بازجذب بی‌کربنات برای دریافت مجدد میزان پالایش شده است. به وضعیت اسید-باز سیستمیک پاسخ می‌دهد که می‌تواند با واسطهٔ حس کردن مستقیم توسط اپی‌تلیوم‌های کلیوی یا اعمال هورمونی (مثل آنژیوتانسین ۲، اندوتلین) باشد. همچنین بی‌کربنات می‌تواند در صورت نیاز به دفع قلیا از مجرای جمع‌کننده ترشح شود.	۰/۱-۰/۵	بله	بله	بله	HCO ₃ ⁻
به غلظت فسفات سرم و وضعیت فسفات بدن پاسخ می‌دهد. بازجذب به صورت اولیه در توبول نزدیک است و با هورمون پاراتیروئید و فاکتور رشد فیبروبلاست - ۲۳ تنظیم می‌شود.	۵-۲۰	خیر	بله	بله	فسفات
توبول نزدیک تقریباً تمام گلوکز پالایش شده را بازجذب می‌کند (به جز زمانی که میزان پالایش شده از ظرفیت بازجذبی فراتر برود). توبول نزدیک قشری با استفاده از سایر سوبستراهای آلی گلوکونوئوز انجام می‌دهد.	۰/۲-۰/۵	خیر	بله	بله	گلوکز
مسیرهای اصلی پاک‌سازی اسید اوریک (۱) دفع کلیوی و (۲) ترشح و اوریکولیز روده‌ای هستند. مدیریت ترشح و بازجذب در توبول نزدیک پیچیده است و مکانیسم‌های تنظیمی نامشخص هستند.	۱۰-۵۰	بله	بله	بله	اسید اوریک
در گلومرول پالایش و در توبول نزدیک ترشح می‌شود. میزان مشارکت توبول‌ها در پاک‌سازی کراتینین هنگامی که GFR افت کند، بیشتر می‌شود.	۱/۰-۱/۲	بله	خیر	بله	کراتینین

* ADH، هورمون آنتی‌دیورتیک؛ EABV، حجم موثر خون شریانی؛ FE، کسر دفعی در فیزیولوژی طبیعی.



ادرار (غلظت‌شده) که ناشی از اثر هورمون آنتی‌دیوریتیک (ADH) و افزایش نفوذپذیری لوله جمع‌کننده نسبت به آب است. هومئوستاز Na^+ اساساً از طریق پالایش - بازجذب صورت می‌گیرد؛ و از طریق تغییر در حجم مؤثر خون شریانی (EABV^1) که با پیام‌های عصبی - هورمونی اوران که مستقیماً روی توپول‌ها اثر می‌کنند تنظیم می‌شود. همچنین در توپول نزدیک، بازجذب Na^+ توسط عوامل فیزیکی دور توپولی تنظیم می‌شود. K^+ توالی جالبی را طی می‌کند؛ به این صورت که ابتدا بخش زیادی از میزان پالایش شده آن در توپول نزدیک و بازوی ضخیم صعودی بازجذب می‌شود. تعیین‌کننده نهایی دفع پتاسیم، ترشح توسط توپول جمع‌کننده است که تنظیم‌کننده‌های اصلی آن آلدوسترون و میزان سدیم حمل‌شده به توپول دور می‌باشد.

تنها Ca^{2+} غیرمتصل به پروتئین پلازما پالایش می‌شود؛ که آن هم به شدت از طریق راه‌های جنب سلولی در توپول نزدیک و بازوی ضخیم صعودی و از طریق راه‌های خلال سلولی در توپول پیچ‌خورده دور بازجذب می‌شود. مقدار زیادی بی‌کربنات (HCO_3^-) پالایش می‌شود و باید برای جلوگیری از ایجاد اسیدوز فاجعه‌بار به بدن بازگردانده شود. ترشح H^+ مکانیسم لازم برای بازگرداندن HCO_3^- و همچنین دفع اسید را تأمین می‌کند که در آن H^+ با بافرهای ادراری مانند آمونیاک حمل می‌شود.

عملکرد متابولیک

کلیه یک عضو متابولیک اساسی است. گستره وسیعی از سوخت‌ها را مصرف کرده و سطح پلاسمایی سوبستراهای متابولیک را تنظیم می‌کند و منبعی اساسی گلوکونئوز است. سوبستراهای متابولیک مانند اسیدهای آمینه، گلوکز، آنیون‌های آلی، و اسیدهای چرب به ATP تبدیل می‌شوند که واحد کلی انرژی برای تمام سلول‌ها است (به شکل ۲۵-۲۸ توجه کنید). ATP مستقیماً توسط پروتئین‌های انتقال‌دهنده مانند $\text{ATPase} \text{Na}^+/\text{K}^+$ هیدرولیز می‌شود تا غلظت پایین داخل سلولی Na^+ ($[\text{Na}^+]$) و ولتاژ منفی داخل سلول ایجاد شده و بنابراین انرژی به شیب‌های

وابسته به انرژی است که عمدتاً وابسته به Na^+ بوده ولی می‌تواند مستقل از Na^+ نیز باشد. توپول‌های نزدیک در بازجذب تمامی مواد محلول دخیل هستند، ولی برخی مواد محلول به‌صورت متوالی از بخش‌های نزدیک و دور بازجذب می‌شوند؛ در این موارد، طرح کلی به‌صورت بازجذب با ظرفیت بالا در بخش‌های نزدیک و بازجذب ناشی از گرادیان بالا برای تنظیم دقیق در نواحی دیستال است. تفاوت محوری می‌تواند درون همان بخش نفرون (مثلاً ابتدا و انتهای لوله نزدیک) یا بین بخش‌های مختلف آن (مثلاً قسمت‌های نزدیک و دور نفرون) وجود داشته باشد.

ترشح

ترشح شکل قدیمی دفع است که در موجودات زنده پست‌تر دیده می‌شود. اگرچه نفرون انسان به‌طور ذاتی و اولیه ماهیت ترشحي ندارد، ولی برخی از مواد محلول همچنان با ترشح دفع می‌شوند. به‌عنوان مثال، دفع کلیوی یون‌های پتاسیم (K^+) و هیدروژن (H^+) عمدتاً با ترشح انجام می‌شود. بسیاری از کاتیون‌ها و آنیون‌های آلی، و همچنین سموم برون‌زاد مانند گزنویوتیک‌ها توسط توپول نزدیک ترشح می‌شوند. ترشح کراتینین توسط انتقال‌دهنده‌های کاتیون آلی در توپول نزدیک توضیح دهنده این است که چرا کلیرانس کراتینین، GFR را بیشتر از مقدار واقعی نشان می‌دهد.

مدل‌های یک پارچه دفع

روش‌های دفع کاملاً دقیق، پیچیده و با هم هماهنگ هستند تا با دقتی زیاد روی دفع اثر بگذارند (جدول ۲-۲۵). کلیه بسته به نیاز جاندار برای دفع یا نگهداری آب بدون الکترولیت، قادر به ایجاد بازه وسیعی از تونیسیت ادراری (از زیر ۵۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌اسمول) است. آب در گلومرول پالایش می‌شود و به‌صورت ایزوتونیک در توپول نزدیک می‌ماند. در لومن توپول پیچ‌خورده دور، در نتیجه نفوذپذیری پایین نسبت به آب در طول بازوی صعودی ضخیم هنله، ادرار حداکثر رقت را دارد. اتفاقات بعدی روی ادرار مشخص می‌کند که دفع آب بدون الکترولیت (ادرار رقیق) اتفاق می‌افتد، که با نفوذپذیری پایین مجرای جمع‌کننده نسبت به آب به‌دست می‌آید، یا آب خالی از الکترولیت حفظ می‌شود

1- Effective Arterial Blood Volume



جدول ۳-۲۵

برخی از هورمون‌های درون‌ریز آزاد شده از کلیه

هورمون	منبع	عملکرد	داروها
رنین	JGA	به‌عنوان جزئی ضروری از سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون، آنژیوتانسینوزن را به آنژیوتانسین ۱ تبدیل می‌کند.	مهارکننده رنین مهارکننده ACE بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین بلوک‌کننده مینرالوکورتیکوئید
$(OH)_2$ و ویتامین D	غالباً توپول نزدیک	شکل پیش‌ساز $25(OH)$ ویتامین D را به شکل فعال آن، $1,25(OH)_2$ ویتامین D تبدیل می‌کند	۲۵-هیدروکسی ویتامین D ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D آنالوگ‌های صنعتی ویتامین D
اریتروپوئین	سلول‌های بینابینی کلیوی	اریتروپوئین در مغز استخوان را تحریک می‌کند	اریتروپوئین نوترکیب انسانی اریتروپوئین نوترکیب انسانی گلیکوزیله سایر داروهای محرک اریتروپوئین «اپومیتیک»

* ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ JGA، ساختمان جنب‌گومرولی.

کلیه با کبد به‌عنوان عضوی که با گلوکونئوزن در حفظ سطح گلوکز خون مؤثر است، رقابت می‌کند. اگرچه شکی نیست که این یک عملکرد اساسی فیزیولوژیک است، هیچ مثال بالینی هیپوگلاسمی که منحصرأ ناشی از نبود گلوکونئوزن کلیوی باشد وجود ندارد.

عملکرد درون‌ریز

کلیه علاوه بر نقش‌های مهم و واضح در تعادل آب و مواد محلول، یک عضو درون‌ریز مهم است. مواد اتوکراین و پاراکراین آزاد شده از کلیه برای تنظیم داخل‌کلیوی و سیستمیک مهم هستند. اگرچه این موضوع در اینجا به‌طور مفصل مورد بررسی قرار نمی‌گیرد، سه مورد به علت آنکه اهداف فارماکولوژیک مهمی هستند توضیح داده می‌شوند (جدول ۳-۲۵).

رنین

رنین به‌عنوان جز آغازکننده سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون ($RAAS^1$) برای حفظ یکپارچگی گردش خون

شیمیایی تبدیل می‌شود. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد مصرف اکسیژن کلیه را می‌توان به انتقال سدیم نسبت داد. به‌عنوان مثال، پروتئینی مانند هم‌انتقال‌دهنده سدیم - گلوکز (شکل ۲۵-۲۵B) که روی غشای لومنی قرار دارد، حرکت یک یون Na^+ را با یک مولکول گلوکز جفت می‌کند (به‌طور خالص حمل یک بار مثبت). $[Na^+]$ پایین سلول و ولتاژ منفی انرژی برداشت گلوکز را تأمین کرده و به توپول نزدیک امکان برداشت اغلب گلوکز پالایش شده را می‌دهد که در صورت نبود این مکانیسم، این مقدار گلوکز در ادرار از دست می‌رفت. در فیزیولوژی طبیعی، این برداشت گلوکز سودمند است.

مقدار مولکول‌های آلی پالایش شده بسیار فراتر از مقدار مصرف متابولیک کلیه است. روزانه مقادیر بسیار زیاد سوبستراهای متابولیک آلی به‌طور غیرفعال پالایش می‌شوند؛ این سوبستراها قرار نیست دفع شوند، ولی GFR بالا و عدم احتیاس در مویرگ‌های گومرولی، حضور آنها در ادرار گومرولی را اجتناب‌ناپذیر کرده است. در توپول نزدیک، اغلب مولکول‌های آلی پالایش شده از ادرار گرفته شده و به گردش سیستمیک بازگردانده می‌شوند. هزاران میلی‌مول اسید آمینه، گلوکز، و آنیون‌ها و کاتیون‌های آلی هر روز توسط کلیه از ادرار گرفته می‌شوند.

1- Renin-Angiotensin-Aldosterone System