

# مبانی طب داخلی سیسیل ۲۰۲۲

بیماری‌های کلیه

۷	مقدمه
۹	بخش پنجم: بیماری‌های کلیه
۱۱	فصل ۲۳ ساختار و عملکرد کلیه
۲۳	فصل ۲۴ رویکرد به بیماران مبتلا به بیماری کلیوی
۳۹	فصل ۲۵ اختلالات مایع و الکترولیت
۶۳	فصل ۲۶ بیماری‌های گلوبروولی
۸۹	فصل ۲۷ بیماری‌های غیرگلوبروولی اصلی کلیه
۱۱۵	فصل ۲۸ اختلالات عروقی کلیه
۱۳۵	فصل ۲۹ آسیب حاد کلیه
۱۵۷	فصل ۳۰ بیماری مزمن کلیه
۱۷۳	نمایه

## مقدمه

سخنی با دانشجویان عزیز رشته پزشکی

خدا را شاکریم که توفیق ترجمه بخشی از یکی از کتب معتبر پزشکی در رشته داخلی را پیدا کردیم.

در دنیای امروز با سرعت حیرت‌انگیز پیشرفت دانش و تکنولوژی، لازمست دانشجویان عزیز به منابع جدید و معتبر دسترسی داشته و از آنها بهره‌مند گردند.

توصیه می‌شود علاوه بر مطالعه مقالات به روز مجلات معتبر پزشکی، از کتب منبع جهت یادگیری مفاهیم اولیه پزشکی و بیماری‌ها استفاده گردد. کتاب سیسیل یکی از بهترین این منابع است که ترجمه بخش بیماری‌های کلیه آن با همت خانم دکتر مینا فتیحی در اختیارتان قرار می‌گیرد.

امید است مطالعه این کتاب راهی باشد جهت افزایش آگاهی شما دوستان گرامی و خدمت‌رسانی بهتر به بیماران نیازمند.

باشد که شاهد اعتلای پزشکی در ایران عزیزمان باشیم.

**دکتر سیما مازیار**

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

# بخش پنجم

## بیماری‌های کلیه

---

ساختار و عملکرد کلیه	۲۳
رویکرد به بیماری کلیوی	۲۴
اختلالات مایع و الکترولیت	۲۵
بیماری‌های گلومرولی	۲۶
بیماری‌های غیرگلومرولی اصلی کلیه	۲۷
اختلالات عروقی کلیه	۲۸
آسیب حاد کلیه	۲۹
بیماری مزمن کلیه	۳۰

## 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<sup>1</sup>) 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 و ممکن است تحت تأثیر وضعیت ساختمانی بدن بیمار قرار گیرد. با وجود این پیش‌بینی، طول کلیه یک جایگزین قابل قبول برای حجم کلیه است.

کلیه توسط کپسولی فیبری پوشیده شده است (در جلو فاشیا ژروتا و در خلف فاشیا خلف کلیوی). 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 ۱۸-۲۳). 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

1- Glomerular Filtration Rate

است به گردش خون بازگردانده می‌شود: ورید بین لوبولی، ورید قوسی، ورید بین لوبی و ورید کلیوی. ماهیت جریان ناهم‌سوی موازی خون‌رسانی، اساس تونیسیتیه 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 ۲۹ مراجعه کنید).

### اعصاب کلیوی

کپسول‌های کلیه و حالب‌ها دارای فیبرهای درد با منشأ اعصاب اسپلانکتیک هستند. این امر درد زاویه دنده‌ای - مهره‌ای<sup>۸</sup> 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-۲۳ توجه کنید)، آزادسازی رنین را تحریک می‌کنند، جریان خون کلیه را کاهش می‌دهند و باعث احتباس کلیوی سدیم (Na<sup>+</sup>) 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، اما تا امروز داده‌ها قطعی نیستند.

### 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<sup>۹</sup> 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.

می‌شود. مدولا شامل چندین ناحیه مخروطی است که هرم<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند. رأس این هرم‌ها روی لگنچه قرار دارند و پایلا نامیده می‌شوند. نواحی تماسی لگنچه با پایلاهای کلیوی ساختاری فنجان‌مانندی هستند که کالیس<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند. بینابین هرم‌ها گسترش‌های رو به مرکزی از قشر کلیه با نام ستون‌های برتین<sup>۳</sup> قرار دارند (شکل ۱A-۲۳).

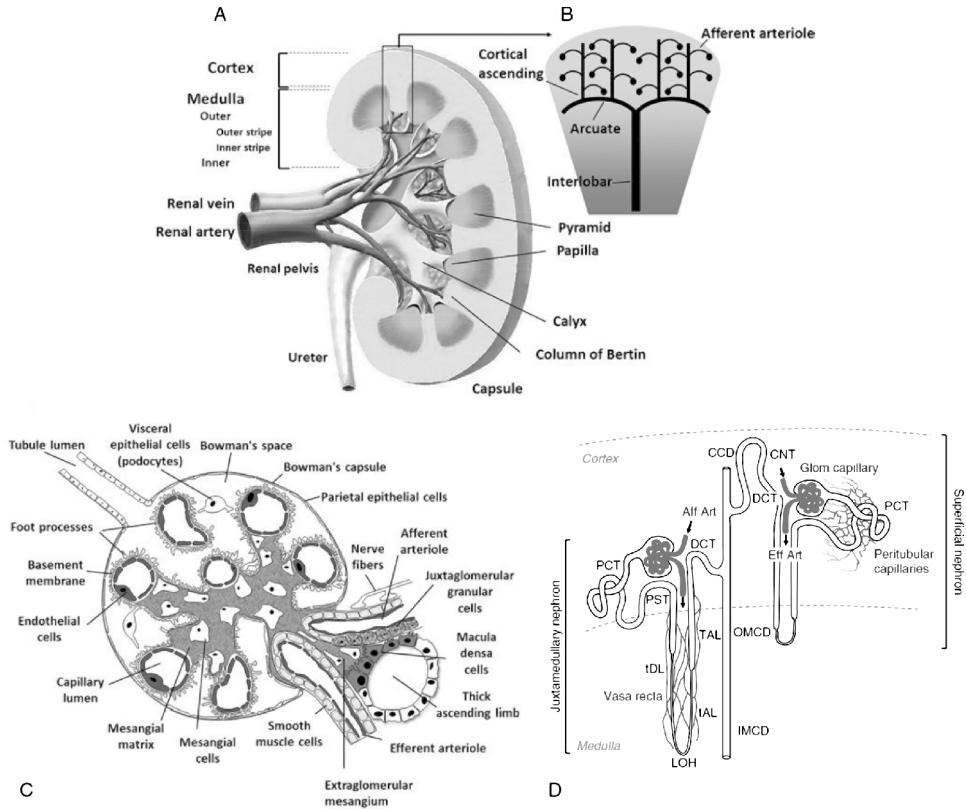
### گردش خون کلیوی

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<sup>۴</sup> تقسیم می‌شود که از بین هرم‌ها و به‌صورت شعاعی از ستون‌های برتین عبور می‌کنند (به شکل ۱A-۲۳ توجه شود). شریان‌های بین لوبی به شریان‌های قوسی تقسیم می‌شوند که در حد فاصل قشر و مدولا قوس ایجاد می‌کنند (به شکل ۱B-۲۳ توجه شود). از شریان‌های قوسی، شریان‌های قشری صعودی جدا می‌شوند که خون را به گلومرول‌ها می‌برند. شریان‌های آوران مویرگ‌های گلومرولی را ایجاد می‌کنند و خون را به هر گلومرول می‌رسانند. ویژگی‌های گردش خون کلیوی در جدول ۱-۲۳ خلاصه شده است.

مویرگ گلومرولی محل اولترافیلتراسیون گلومرولی است. با وجود آنکه شریان وایران بعد از مویرگ گلومرولی قرار گرفته است، به دلیل داشتن جدار شریانی و قرارگیری قبل از سیستم مویرگی دوم که لوله‌ها را احاطه کرده، ونول<sup>۵</sup> محسوب نمی‌شود. مویرگ‌های دور توبولی اکسیژن و مواد مغذی را برای کلیه تأمین می‌کنند، مایع و مواد محلول بازجذب شده توسط توبول‌ها را به گردش خون باز می‌گردانند و مواد محلول را برای ترشح توسط توبول به درون مایع توبولی حمل می‌کنند. مویرگ‌های دور توبولی که نفرون‌های قشری و جنب مدولایی<sup>۶</sup> را احاطه می‌کنند به ترتیب از شریان‌های وایران گلومرول‌های قشری و جنب‌مدولایی منشأ می‌گیرند. در شرایط پاتولوژیکی خاص، جریان مویرگی اطراف مجاری یا یکپارچگی آن ممکن است دچار اختلال شود که منجر به کاهش اکسیژن‌رسانی و پیشرفت آسیب ایسکمی می‌شود.

عروقی که موازی لوپ هنله طی مسیر می‌کنند راست رگ (وازا رکتا<sup>۷</sup>) نامیده می‌شوند (به شکل ۱D-۲۳ توجه کنید) زیرا ساختاری مستقیم و طولی دارند. خون مویرگ‌های دور توبولی توسط سیستمی وریدی که همانند ساختار تغذیه‌کننده عروقی

- |                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| 1- Pyramide          | 2- Calyx                |
| 3- Columns of Bertin | 4- Interlobar           |
| 5- Venule            | 6- Juxtamedullary       |
| 7- Vasa Recta        | 8- Costovertebral Angle |
| 9- Superficial       |                         |



شکل ۱-۲۳ (A)، آناتومی ظاهری کلیه. (B)، بازنمایی شماتیک بستر عروقی درون یک ستون برتین. (C)، اجزای ساختاری گلوبول. (D)، بازنمایی شماتیک یک نفرون سطحی و یک نفرون جنب مدولایی بر اساس موقعیت گلوبول آنها. توپول‌ها به‌طور ظریفی درون سیستم مویرگی درهم پیچیده‌اند. مویرگ‌های دور توپولی از شریانچه و ابران که از مویرگ گلوبول جدا می‌شود منشأ می‌گیرند. مویرگ‌هایی که بازوهای بلند نزولی و صعودی لوپ هنله را مشروب می‌کنند به علت ماهیت مستقیم آنها راست‌ترک (وازا رکنا) نامیده می‌شوند. قسمت‌های توپولی به‌صورت محوری نام‌گذاری شده‌اند: CCD شوند، مجرای جمع‌کننده قشری؛ CNT، توپول ارتباطی؛ DCT، توپول پیچ‌خورده دور؛ IMCD مجرای جمع‌کننده مدولایی داخلی؛ LOH، لوپ هنله؛ OMCD، مجرای جمع‌کننده مدولاری خارجی؛ PCT، توپول پیچ‌خورده نزدیک؛ PST، توپول صاف نزدیک؛ TAL، بازوی ضخیم صعودی؛ IAL، بازوی نازک صعودی؛ tDL، بازوی نازک نزولی.

جدول ۱-۲۳ 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 گلوبول‌ها و توپول‌های بعد آنها دارند.

## گومرول

گومرول شامل بستر عروقی گومرولی (شریانچه‌ها و مویرگ‌ها) است که توسط مزانژیوم (سلول‌های مزانژیال و ماتریکس) درون کپسول بومن (سلول‌های اپی‌تلیال جداری و احشایی) حفاظت می‌شوند (به شکل ۱C-۲۳ توجه کنید). سلول‌های احشایی کپسول بومن پودوسیت<sup>۱</sup> نام دارند. علت این نام‌گذاری وجود «زائده‌های پای» متعدد آنهاست. لایه‌های عضلانی صاف شریانچه‌های آوران و وابران در تعیین تون شریانچه‌ای ضروری هستند. مویرگ گومرولی از سمتی با مزانژیوم در ارتباط است و از سمت دیگر توسط غشای پایه گومرولی (GBM) از زائده‌های پای پودوسیت‌ها جدا شده است. گومرول 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 گومرولی 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<sup>۲</sup>، کلاژن نوع ۴، انتاکتین (نیدوزن)<sup>۳</sup> 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 متراکمی است که حرکت مواد محلول آنیونی پلاسما را محدود می‌سازد. اینجا می‌تواند محل رسوب کمپلکس‌های ایمنی ایجادکننده گومرولونفریت (مثل گومرولونفریت غشایی، نفریت لوپوسی) باشد. اتوانتی‌بادی‌های علیه GBM منجر به التهاب شدید و اختلال پالایش می‌شوند. لایه اپی‌تلیالی شامل پودوسیت‌ها و اپی‌تلیوم جداری است، که صاف و سنگفرشی بوده و اندامک‌های بسیار اندکی دارد. در قطب عروقی، اپی‌تلیوم جداری 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 پای هستند که روی غشای پایه قرار دارد. تنه سلول‌های پودوسیت در ماتریکس خارج سلولی قرار گرفته است. فواصل بین زوائد پای شکاف‌های پالایش<sup>۴</sup> هستند که حدود ۴۰ نانومتر قطر دارند؛ دو طرف این شکاف‌ها توسط دیافراگم‌های شکاف<sup>۵</sup> 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 به دست آمده است که شرح کامل آن در اینجا مقدور نیست، ولی پروتئین‌های مهم مرتبط با دیافراگم شکاف شامل نفرین<sup>۶</sup>، پودوسین، neph-1/2/3، FAT-1، R-کادهرین<sup>۷</sup>، کاتنین<sup>۸</sup>، CD2AP، ZO-1، و آلفا-اکتینین<sup>۹</sup> هستند. جهش‌های بسیاری از این ژن‌ها منجر به بیماری کلیوی پروتئینوریک ارثی می‌شود (به فصل ۲۶ رجوع شود).

## توبول‌ها

اپی‌تلیوم جداری کپسول بومن در ادامه گومرول به توبول کلیوی تبدیل می‌شود (به شکل 1D-۲۳ توجه شود) و گومرول را ترک می‌کند. لوله کلیوی یک اپی‌تلیوم قطبی پروتوتیبیک است. مشخصات مهم آن در شکل ۲-۲۳ خلاصه شده است. یک استوانه ساده نمی‌تواند سطح کافی برای تبادل را فراهم سازد. در غشای رأسی لومنی<sup>۹</sup>، با ایجاد بیرون‌زدگی‌ها و یا بیرون‌زدگی‌های بسیار گسترده‌ای به اسم حاشیه مسواکی<sup>۱۰</sup> در توبول نزدیک، افزایش سطح به دست آمده است. بین سلول‌ها ساختارهایی به اسم اتصالات محکم<sup>۱۱</sup> 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 بین سلولی 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

1- Podocyte	2- Laminin
3- Nidogen	4- Filtration Slit
5- Slit Diaphragms	6- Nephtrin
7- R-Cadherin	8- Catenin
9- Luminal apical membrane	
10- Brush Border	11- Tight Junctions



و بیماری‌های پاراناشیم 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<sup>۱</sup> نام دارد. ساختار سه قسمتی شامل ماکولا دنسا، شریانچه گومرولی آوران و وایران، و مزانژیوم خارج گومرولی (بخشی اختصاصی از مزانژیوم که به خارج از گومرول راه یافته) تشکیلات جنب‌گومرولی (JGA<sup>۲</sup>) نام دارد (شکل ۱۰-۲۳) و ساختار مهمی در حفظ GFR با پس‌خوراندن<sup>۳</sup> توبولوگومرولی و تنظیم مقاومت شریانچه آوران و همچنین محل تولید درون‌ریز رنین است.

### اندامک‌هایی مانند میتوکندری و شبکه

#### اندوپلاسمی

کلیه بعد از قلب بیشترین تعداد میتوکندری و هدف اکسیژن به ازای هر واحد توده خود دارد. علاوه بر نقش میتوکندری‌ها در تولید انرژی سلول، میتوکندری دارای عملکردی تنظیمی، سنتزی، و ایجاد سازگاری و انطباق در سلول است. میتوکندری جزئی از سیستم تنظیم‌کننده پیچیده است و تحت تأثیر مقادیر زیاد اختلالات در بسیاری از بیماری‌های کلیوی قرار می‌گیرد. درمان‌های هدف قرار دهنده میتوکندری براساس این نظریه که مراقبت از سلامت میتوکندری می‌تواند از بیماری‌زایی و پیشرفت بیماری مزمن کلیوی پیشگیری کند، در حال ظهور هستند. شبکه اندوپلاسمی (ER) به حفظ کیفیت پروتئین‌ها از طریق مسیر پاسخ پروتئین پیچ‌خورده (UPR) کمک می‌کند، و اخلاق عملکرد ER همراه با فعال شدن ناسازگار UPR، استرس (ER) نامیده می‌شود. امروزه ثابت شده است که استرس شبکه اندوپلاسمی در طیف وسیعی از بیماری‌های کلیه رخ می‌دهد، و تصور می‌شود تنظیم‌کننده‌های استرس ER نقش درمانی مهمی خواهند داشت.

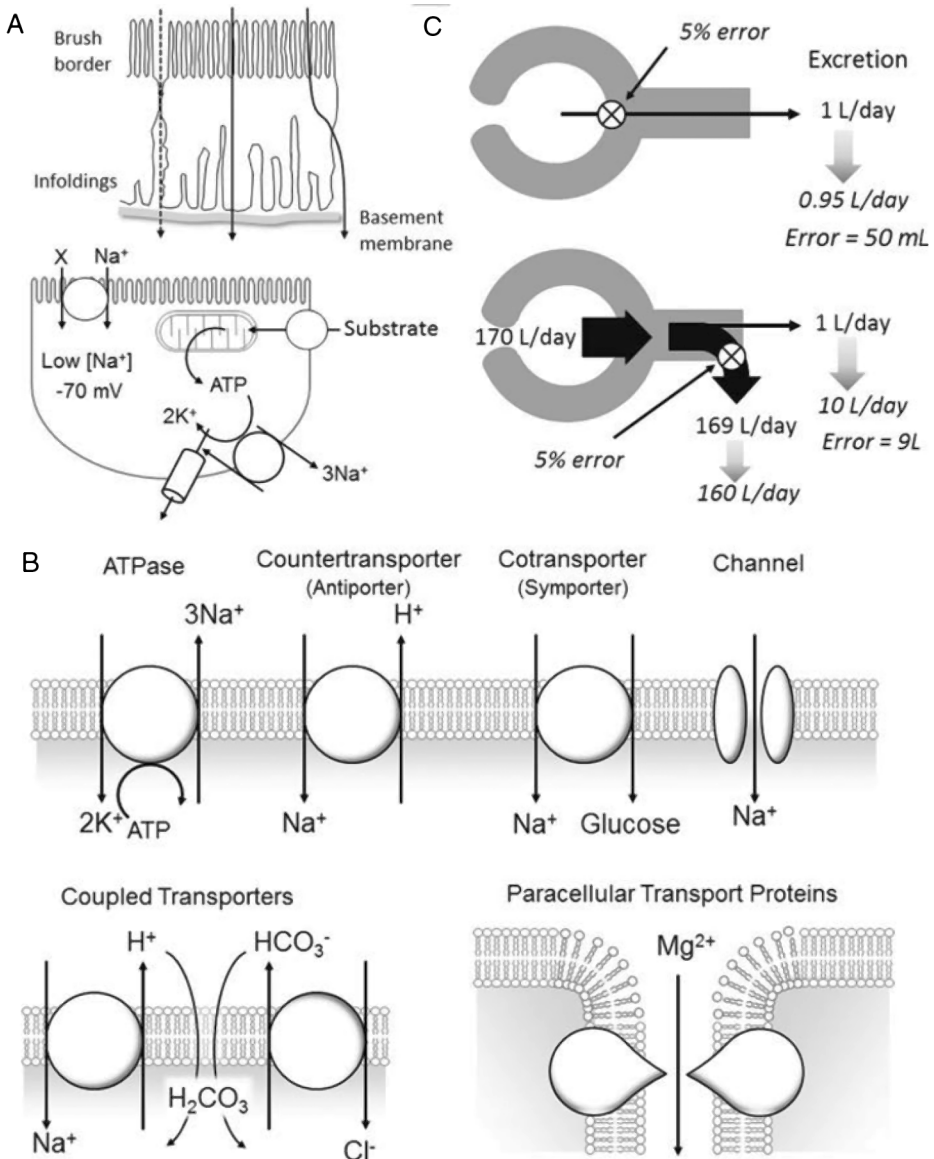
- 1- Transcellular
- 2- Paracellular Transport
- 3- Interstitium
- 4- Major Histocompatibility Complex
- 5- Macula Densa
- 6- Juxtaglomerular Apparatus
- 7- Feedback

سلولی<sup>۱</sup>) یا اطراف سلول (انتقال جنب سلولی<sup>۲</sup>) صورت گیرد (به شکل ۲۸-۲۳ توجه شود). انتقال مواد محلول فرآیندی انرژی‌خواه و نیازمند سوخت‌های متابولیک است. پروتئین‌های انتقالی انواع مختلفی دارند (به شکل ۲۸-۲۳ توجه شود). ATPaseها به‌طور مستقیم هیدرولیز آدنوزین تری‌فسفات (ATP) را همزمان با انتقال انجام می‌دهند. هم‌انتقال‌دهنده‌ها (symporterها) دو ماده حل‌شده را در یک جهت، و انتقال‌دهنده‌های خلاف جهت (antiporterها) 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 اتصال به‌صورت نواحی بیرون‌زده از سلول قرار گرفته‌اند تا مجاری برای انتقال جنب سلولی فراهم کنند.

### ساختارهای تخصص یافته

#### بافت بینابینی<sup>۳</sup>

فضای بین توبول‌ها و مویرگ‌های دور توبولی ۵ تا ۱۰ درصد حجم کلیوی را تشکیل می‌دهد و حاوی فیبروبلاست‌های بینابینی و سلول‌های دندریتیک است. در بیماری‌هایی مانند نفریت بینابینی (فصل ۲۷ 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 فیبروز بینابینی ایجاد کنند. برخی فیبروبلاست‌های تخصص یافته در عمق قشر حس‌کننده اکسیژن و تولیدکننده اریتروپوئیتین موجود در گردش خون هستند. سلول‌های دندریتیک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هستند که مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC<sup>۴</sup>) کلاس ۲ را بیان می‌کنند. آنها ارتباط قوی با پاراناشیم 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



شکل ۲-۲۳ (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 فسفاتازها (ATP‌ازها) به‌طور مستقیم، هیدرولیز ATP را همزمان با انتقال، انجام می‌دهند. 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» پوشیده شده 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 پالایش (یا ترشح) خالص (بالا) و یک طرح پالایش - بازجذب (پایین). برای جزئیات به متن مراجعه کنید.

## عملکرد کلیوی

### عملکرد دفعی

درون مویرگ نگاه داشته و پالایش را کند می‌کند. بیماری‌های کلیوی بسیاری روی تعیین‌کننده‌های GFR اثر می‌گذارند. بیماری‌های گلومرولی (فصل ۲۶ را ببینید)  $K_f$  را با اثرگذاری روی سطح پالایش و نفوذپذیری هیدرولیک کاهش می‌دهند. تغییرات  $\Delta P$  معمولاً در بیماری‌هایی که GFR را کاهش می‌دهند دیده می‌شوند. تغییرات در جریان خون کلیوی و به خصوص در مقاومت‌های شریانه‌های آوران و وایران به شدت روی  $\Delta P$  و GFR اثر می‌گذارند. تغییرات عملکردی در  $\Delta P$  مانند نارسایی پیش‌کلیوی ناشی از کاهش خون‌رسانی یا سندرم هپاتورنال (فصل ۲۹ را ببینید) می‌توانند به سادگی GFR را در اثر تغییرات همودینامیک، بدون وجود ضایعات ساختاری گلومرولی، به شدت کاهش دهند.

### بازجذب

GFR بالا، که برای حفظ میزان متابولیک بالا لازم است، تنها در صورتی می‌تواند حفظ شود که تمایل بالایی برای حفظ حجم داخل عروقی و جلوگیری از افت گردش خون وجود داشته باشد. بازجذب توبولی جلوی از دست دادن مواد محلول باارزش را می‌گیرد و امکان تنظیم دقیق‌تر آب و مواد محلول بازجذب‌نشده را می‌دهد. محتویات توبولی باقی‌مانده دفع می‌شوند. در کلیه پستانداران، بازجذب توبولی نقش اساسی در تنظیم دفع بسیاری از مواد محلول را دارد (جدول ۲-۲۳). مکانیسم کلی بازجذب، انتقال خلال اپی‌تلیومی وابسته به انرژی است که عمدتاً وابسته به  $Na^+$  بوده ولی می‌تواند مستقل از  $Na^+$  نیز باشد. توبول‌های 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

دفع کلیوی یک ماده می‌تواند از طریق یک یا ترکیبی از سه فرآیند پالایش، ترشح یا بازجذب انجام شده یا تنظیم شود. شکل ۲۳-۲۳ دو طرح (پالایش یا ترشح خالص و پالایش - بازجذب) و اثرات آنها بر نیازهای تنظیمی را مقایسه می‌کند. مکانیسم پالایش - بازجذب امکان دستیابی به نسبت‌های بالای پالایش را فراهم کرده و همراه شدن آن با بازجذب مانع دست دادن مایع و الکترولیت‌های باارزش می‌شود. این طرح همچنین منجر به بهبود کارایی مکانیسم‌های انتقالی می‌شود؛ به این صورت که به‌طور انتخابی مواد محلول مهم نگه‌داشته شده و به سایر مواد اجازه دفع می‌دهد. با این حال، هزینه‌ای متابولیک برای این حالت باید پرداخته شود. دفع روزانه ۱ لیتر با پالایش (یا ترشح) خالص را در نظر بگیرید. اگر ۵٪ خطا وجود داشته باشد (کاهش در پالایش یا ترشح)، تنها ۰/۹۵ لیتر روزانه دفع خواهد شد (اختلافی ۵۰ میلی‌لیتری). این را با مکانیسم پالایش - بازجذب مقایسه کنید که در آن ۱۷۰ لیتر روزانه پالایش شده و ۱۶۹ لیتر بازجذب می‌شود که نتیجه آن دفع روزانه ۱ لیتر است. ۵٪ خطا (کاهش) در بازجذب می‌تواند منجر به بازجذب روزانه ۱۶۰ لیتر و دفع ۱۰ لیتر، با خطای خالص ۹ لیتر شود. یک نتیجه طرح پالایش - بازجذب این است که تنظیم باید با دقت تمام صورت گیرد و حتی خطاهای کوچک نیز پذیرفتنی نیستند.

### پالایش

پالایش منحصراً در گلومرول صورت می‌گیرد. GFR، که به‌صورت حجم بر واحد زمان اندازه‌گیری می‌شود، معیار کمی استاندارد فعالیت کلیه است. اگرچه بسیاری از اختلالات عملکرد کلیوی (مثل سندرم نفروتیک، اختلالات توبولی، فشارخون عروق کلیوی، سنگ‌های کلیوی) با کاهش GFR همراه نیستند. از نظر عددی، GFR می‌تواند به‌صورت یک معادله نشان داده شود:

$$GFR = K_f \times (\Delta P - \Delta \Pi)$$

که در آن ضریب فرابالایش  $K_f$  برابر با مساحت سطح پالایش ضرب در نفوذپذیری هیدرولیک است؛ نیروی پیش‌راننده هیدرواستاتیک ( $\Delta P$ ) شیب فشاری بین مویرگ گلومرول و فضای بومن است، که مایع را به درون فضای بومن برای تشکیل ادرار سوق می‌دهد؛ و نیروی پیش‌راننده اسموتیک ( $\Delta \Pi$ ) شیب فشار اسموتیک بین مویرگ گلومرولی و فضای بومن است، که مایع را

که آن هم به شدت از طریق راه‌های جنب سلولی در توبول نزدیک و بازوی ضخیم صعودی و از طریق راه‌های خلال سلولی در توبول پیچ‌خورده دور بازجذب می‌شود.

مقدار زیادی بی‌کربنات ( $\text{HCO}_3^-$ ) پالایش می‌شود و باید برای جلوگیری از ایجاد اسیدوز فاجعه‌بار به بدن بازگردانده شود. ترشح  $\text{H}^+$  مکانیسم لازم برای بازگرداندن  $\text{HCO}_3^-$  و همچنین دفع اسید را تأمین می‌کند که در آن  $\text{H}^+$  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 ۲۸-۲۳ توجه کنید). ATP مستقیماً توسط پروتئین‌های انتقال‌دهنده مانند  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase هیدرولیز می‌شود تا غلظت پایین داخل سلولی  $[\text{Na}^+]$  و ولتاژ منفی داخل سلول ایجاد شده و بنابراین انرژی به شیب‌های 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 [SGLT] (شکل ۲۸-۲۳) که روی غشای لومنی قرار دارد، حرکت یک یون  $\text{Na}^+$  را با یک مولکول گلوکز جفت می‌کند (به‌طور خالص حمل یک بار مثبت).  $[\text{Na}^+]$  پایین سلول و ولتاژ منفی انرژی برداشت گلوکز را تأمین کرده و به توبول نزدیک امکان برداشت اغلب گلوکز پالایش‌شده را می‌دهد که در صورت نبود این مکانیسم، این مقدار گلوکز در ادرار از دست می‌رفت. در فیزیولوژی طبیعی، این برداشت گلوکز برای حفظ کالری سودمند است. مهار دارویی بازجذب  $\text{Na}^+$  جفت شده با گلوکز (مهارکننده‌های SGLT-2) منجر به آستانه پایین گلوکوزوری و ایجاد «نشست گلوکز»<sup>۱</sup> برای کنترل گلیسمی می‌شود. نکته قابل توجه این است که مزایای بسیاری در اثرات قلبی - عروقی و کلیوی مهارکننده‌های SGLT-2 گزارش شده است که با کنترل گلیسمی قابل توضیح نیست.

مقدار مولکول‌های آلی پالایش شده بسیار فراتر از مقدار

ترشحی ندارد، ولی برخی از مواد محلول همچنان با ترشح دفع می‌شوند. به‌عنوان مثال، دفع کلیوی یون‌های پتاسیم ( $\text{K}^+$ ) و هیدروژن ( $\text{H}^+$ ) عمدتاً با ترشح انجام می‌شود. بسیاری از کاتیون‌ها و آنیون‌های آلی، و همچنین سموم برون‌زاد مانند گزنوبیوتیک‌ها توسط توبول نزدیک ترشح می‌شوند. ترشح کراتینین توسط انتقال‌دهنده‌های کاتیون آلی در توبول نزدیک توضیح دهنده این است که چرا کلیرانس کراتینین، GFR را بیشتر از مقدار واقعی نشان می‌دهد. ترشح فوروسماید توسط انتقال‌دهنده‌های کاتیون آلی در توبول نزدیک، پاسخ این مسأله است که چرا در شرایط کاهش خون‌رسانی به کلیوی و/یا آسیب توبول نزدیک مانند آسیب حاد کلیوی ترشح آن کاهش می‌یابد.

### مدل‌های یک پارچه دفع

روش‌های دفع کاملاً دقیق، پیچیده و با هم هماهنگ هستند تا با دقتی زیاد روی دفع اثر بگذارند (جدول ۲-۲۳). کلیه بسته به نیاز جاندار برای دفع یا نگهداری آب بدون الکترولیت، قادر به ایجاد بازه وسیعی از تونیسیتۀ ادراری (از زیر ۵۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌اسمول) است. آب در گلوبمرول پالایش می‌شود و به‌صورت ایزوتونیک در توبول نزدیک می‌ماند. در لومن توبول 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 (ادرار غلیظ‌شده) که ناشی از اثر هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) و افزایش نفوذپذیری لوله جمع‌کننده نسبت به آب است. هومئوستاز  $\text{Na}^+$  اساساً از طریق پالایش - بازجذب صورت می‌گیرد؛ و از طریق تغییر در حجم مؤثر خون شریانی ( $\text{EABV}^1$ ) که با پیام‌های عصبی - هورمونی آوران (مانند سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون [RAAS]) که مستقیماً روی توبول‌ها اثر می‌کنند تنظیم می‌شود. همچنین در توبول نزدیک، بازجذب  $\text{Na}^+$  توسط عوامل فیزیکی دور توبولی تنظیم می‌شود.  $\text{K}^+$  توالی جالبی را طی می‌کند؛ به این صورت که ابتدا بخش زیادی از میزان پالایش شده آن در توبول نزدیک و بازوی ضخیم صعودی بازجذب می‌شود. تعیین‌کننده نهایی دفع پتاسیم، ترشح توسط توبول جمع‌کننده است که تنظیم‌کننده‌های اصلی آن آلدوسترون و میزان سدیم حمل شده به توبول دور می‌باشد.

تنها  $\text{Ca}^{2+}$  غیرمتصل به پروتئین پلازما پالایش می‌شود؛

1- Effective Arterial Blood Volume

2- glucose sink

جدول ۲-۲۳ دفع مواد محلول	ماده محلول	پالایش	بازجذب	ترشح	FE(%)	تنظیم
آب	بله	بله	خیر	۰/۳-۶/۰	به صورت اولیه به تونسیته بدن پاسخ می دهد اگر چه به EABV نیز جواب می دهد. ADH تنظیم کننده اصلی نفوذپذیری آب در مجرای جمع کننده است.	
Na <sup>+</sup>	بله	بله	خیر	۰/۲-۲/۰	به EABV پاسخ می دهد. بازجذب با اعصاب سمپاتیک، آنژیوتانسین ۲، آلدوسترون تحریک و با پپتیدهای ناتریورتیک دهلیزی، دوپامین و یوروگوانیلین مهار می شود.	
K <sup>+</sup>	بله	بله	بله	۵-۲۰	به وضعیت پتاسیم کل بدن پاسخ می دهد. ترشح به صورت اولیه با آلدوسترون و انتقال دیستال سدیم کنترل می شود.	
Ca <sup>2+</sup>	بله	بله	خیر	۲-۱۰	به سطح سرمی کلسیم یونیزه [Ca <sup>2+</sup> ] و نیاز بدن به کلسیم پاسخ می دهد. هورمون های کلسیوتروپیک مهم شامل هورمون پاراتیروئید، ویتامین D، و کلسی تونین هستند. ایپتلیوم های کلیوی مستقیماً به کلسیم یونیزه از طریق گیرنده حس کننده کلسیم پاسخ می دهند.	
Mg <sup>2+</sup>	بله	بله	خیر	۳-۵	به وضعیت منیزیم کلی بدن و نیاز به منیزیم پاسخ می دهد. تنظیم پاراکرین از طریق فاکتور رشد اپیدرمی است.	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	بله	بله	بله	۰/۱-۰/۵	اغلب بازجذب بی کربنات برای دریافت مجدد میزان پالایش شده است. به وضعیت اسید - باز سیستمیک پاسخ می دهد که می تواند با واسطه حس کردن مستقیم توسط ایپتلیوم های کلیوی یا اعمال هورمونی (مثل آنژیوتانسین ۲، اندوتلین) باشد. همچنین بی کربنات می تواند در صورت نیاز به دفع قلیا از مجرای جمع کننده ترشح شود.	
فسفات	بله	بله	خیر	۵-۲۰	به غلظت فسفات سرم و وضعیت فسفات بدن پاسخ می دهد. بازجذب به صورت اولیه در توبول نزدیک است و با هورمون پاراتیروئید و فاکتور رشد فیبروبلاست - ۲۳ تنظیم می شود.	
گلوکز	بله	بله	خیر	۰/۲-۰/۵	توبول نزدیک تقریباً تمام گلوکز پالایش شده را بازجذب می کند (به جز زمانی که میزان پالایش شده از ظرفیت بازجذبی فراتر برود). توبول نزدیک قشری با استفاده از سایر سوپستراهای آلی گلوکوئوتوزن انجام می دهد.	
اسید اوریک	بله	بله	بله	۱۰-۵۰	مسیرهای اصلی پاک سازی اسید اوریک (۱) دفع کلیوی و (۲) ترشح و اوریکولیز روده ای هستند. مدیریت ترشح و بازجذب در توبول نزدیک پیچیده است و مکانیسم های تنظیمی نامشخص هستند.	
کراتینین	بله	خیر	بله	۱/۰-۱/۲	در گلومرول پالایش و در توبول نزدیک ترشح می شود. میزان مشارکت توبول ها در پاک سازی کراتینین هنگامی که GFR افت کند، بیشتر می شود.	

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

جدول ۳-۲۳ 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
۲۵(OH) <sub>2</sub> ویتامین D	غالباً توبول نزدیک	شکل پیش‌ساز ۲۵(OH) ویتامین D را به شکل فعال آن، ۲۵(OH) <sub>2</sub> ویتامین D تبدیل می‌کند	۲۵- هیدروکسی ویتامین D ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D آنالوگ‌های صناعی ویتامین D
اریتروپوئین	سلول‌های بینابینی کلیوی	اریتروپوئین در مغز استخوان را تحریک می‌کند	اریتروپوئین نو ترکیب انسانی اریتروپوئین نو ترکیب انسانی گلیکوزیله سایر داروهای محرک اریتروپوئین «ابومیتیک»

ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ JGA، ساختمان جنب‌گومرولی.

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 احتباس در مویرگ‌های گومرولی، حضور آنها در ادرار گومرولی را اجتناب‌ناپذیر کرده است. در توبول 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.

### عملکرد درون‌ریز و متابولیکی

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 منحصراً ناشی از نبود گلوکونئوزن کلیوی باشد وجود ندارد. کلیه علاوه بر نقش‌های مهم و واضح در تعادل آب و مواد محلول، یک عضو درون‌ریز مهم است. مواد اتوکترین و پاراکترین 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 ۳-۲۳).

### رنین

رنین به‌عنوان جز آغازکننده سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (RAAS<sup>۱</sup>) برای حفظ یکپارچگی گردش خون لازم است. RAAS به کلیه امکان داشتن یک GFR ثابت با وجود مصرف مقادیر متغیر و کم‌نمک را می‌دهد. این ویژگی برای زندگی در خشکی ضروری است. رنین توسط JGA تولید می‌شود (قبلاً توضیح داده شده است). با وجود فواید و اهمیت RAAS در فیزیولوژی، فعال شدن آن در بسیاری از بیماری‌ها به نظر می‌رسد نادرست بوده و به کلیه و سیستم قلبی - عروقی آسیب می‌زند. مسدود کردن فارماکولوژیک مسیرهای RAAS در سطوح مختلف در مدل‌های جانوری بیماری‌ها و مطالعات بالینی انسانی مفید بوده است. در حال حاضر، داروهای برای مسدود کردن پیام‌رسانی RAAS به‌صورت بالینی مصرف می‌شوند و بسیاری دیگر در دست تولید هستند (جدول ۳-۲۳ را ببینید).

### ویتامین D

۱ آلفا هیدروکسیلاز (سیتوکروم P-450 ایزوآنزیم 27B1<sup>۲</sup>) در

1- Renin-Angiotensin-Aldosterone System

2- Cytochrome P-450 Isoenzyme 27B1



برای تولید اریتروپویتین به خدمت گرفته شوند را پیشنهاد کرده‌اند.

استفاده از مواد تحریک‌کننده تولید گلبول‌های قرمز (ESAها<sup>۱</sup>) درمان آنمی همراه با بیماری مزمن کلیوی را متحول کرده است ولی به دلیل درک ناقص از بیولوژی اریتروپویتین و گیرنده آن، نتیجه بالینی بسیار دورتر از ایده‌آل است؛ زیرا توانایی ایجاد هماتوکریت بهینه برای هر بیمار محدود بوده و درباره اثرات احتمالی غیر خون‌سازی اریتروپویتین تردید وجود دارد. کلاس جدید مهارکننده‌های هیدروکسیلاز پرولیل فاکتور القا شده توسط هیپوکسی مانند ESAها، تولید درون‌زاد اریتروپویتین را افزایش می‌دهند.

## منابع

- Kaissling B, Le Hir M: The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects, *Histochem Cell Biol* 130:247-262, 2008.
- Maetzawa Y, Cina D, Quaglin SE: *Glomerular cell biology*, Waltham, 2013, Academic Press, pp 721-757.
- Moe OW, Giebisch G, Seldin DW: *Logic of the kidney*. In Lifton RP, Somio S, Glebisch GH, et al, editors: *Genetic diseases of the kidney*, New York, 2009, Elsevier, pp 39-73.
- Reiser J, Sever S: *Podocyte biology and pathogenesis of kidney disease*, *Annu Rev Med* 64:357-366, 2013.

توبول نزدیک یافت می‌شود که در آنجا دفاع اصلی بدن برای حفظ هومئوستاز فسفات قرار دارد. بیان کمتر این آنزیم در مابقی قسمت‌های نفرون نیز وجود دارد. کلیه یکی از مهم‌ترین اعضاها برای حفظ هومئوستاز کلسیم و فسفات است. کلیه نه تنها کنترل کننده تعادل خارجی است، بلکه آزادکننده عوامل سیستمیکی همچون ویتامین D و پروتئین کلو<sup>۱</sup> است. تبدیل ماده پیش‌ساز ۲۵(OH) - هیدروکسی ویتامین D به شکل فعال آن، ۱,۲۵(OH)<sub>2</sub> دی‌هیدروکسی ویتامین D<sup>۲</sup>، اغلب (و نه منحصرأ) در کلیه و توسط ۱-آلفا - هیدروکسیلاز انجام می‌شود. کمبود ویتامین D عارضه مهمی در بیماری مزمن کلیوی است. جایگزینی ویتامین D در کاهش عوارض بیماری مزمن کلیوی موثر است.

## اریتروپویتین

اریتروپویتین که عمدتاً در کلیه تولید می‌شود تولید گلبول‌های قرمز (اریتروپوئ<sup>۳</sup>) را تحریک می‌کند. سلول‌های تولیدکننده اریتروپویتین به‌طور استراتژیک در بافت بینابینی قشری قرار دارند تا تعادل میان میزان حمل و مصرف اکسیژن را بسنجند. مدل فعلی پیشنهاد می‌کند که تنظیم افزایشی تولید کلیوی اریتروپویتین (عمدتاً توسط آنمی و هیپوکسی) از طریق افزایش تعداد سلول‌های نهفته تولیدکننده اریتروپویتین صورت می‌گیرد. مکانیسم کمبود اریتروپویتین در بیماری کلیوی به‌طور دقیق مشخص نیست، اگرچه شامل از بین رفتن سلول‌های بینابینی تولیدکننده اریتروپویتین نمی‌شود. یک مکانیسم احتمالی کاهش مصرف اکسیژن در کلیه، به دلیل GFR کاهش یافته است که منجر به فشار اکسیژن بافتی کلیوی بالاتر و سرکوب تولید اریتروپویتین می‌شود. تنظیم مجدد مکانیسم سنجش اکسیژن نیز پیشنهاد شده است. فرضیه دیگر مهار مستقیم سلول‌های تولیدکننده اریتروپویتین توسط سیتوکین‌های التهابی است. عده‌ای نیز دگرتمایزی<sup>۴</sup> سلول‌های تولیدکننده اریتروپویتین به میوفیبروبلاست و کاهش تعداد سلول‌های بینابینی که می‌تواند

- 1- Klotho
- 2- 25 (OH) Hydroxyvitamin D
- 3- Erythropoiesis
- 4- Transdifferentiation
- 5- Erythropoiesis-Stimulating Agents