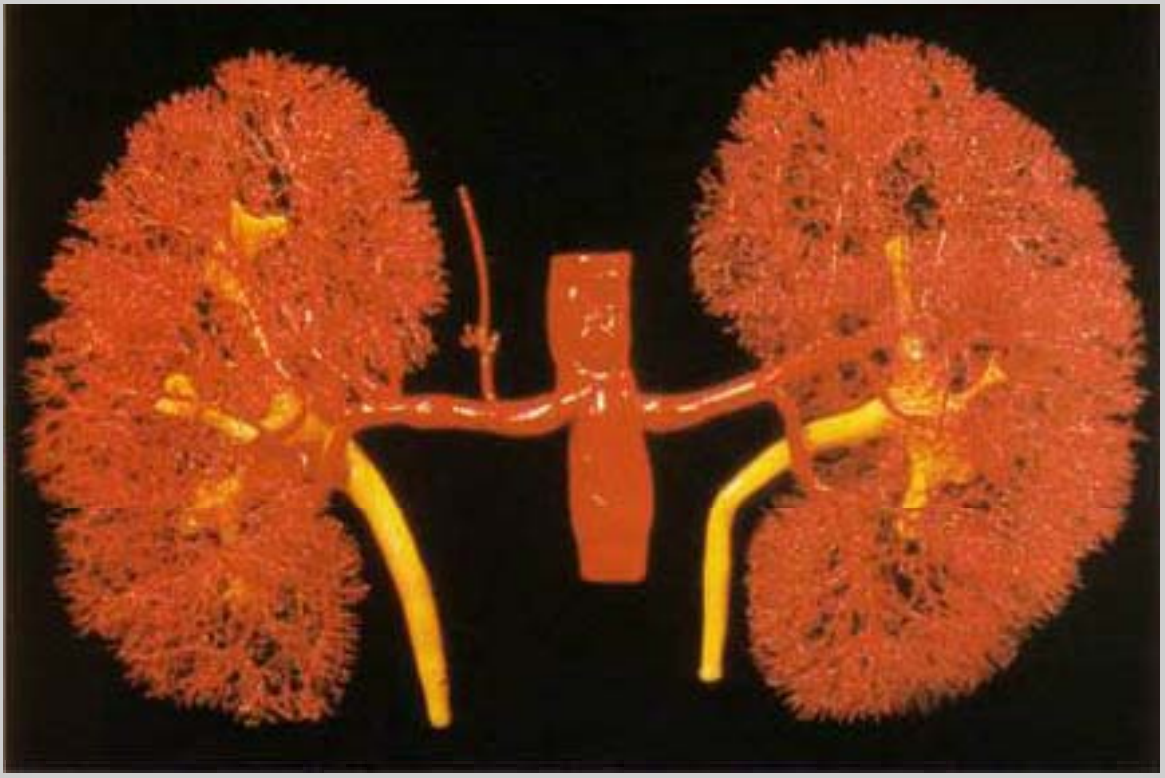
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده پزشکی

Reform

درسنامه دستگاه کلیه و مجاری ادراری



مهر ۱۳۸۹

بسم الله الرحمن الرحيم

پیش گفتار

با گذشت ۵ سال که از آغاز فعالیت تیم تألیف می گذرد، درسنامه دستگاه کلیه ومجاری اداری با اهداف برنامه اصلاحات در آموزش پزشکی نوشته شده و آموزش این دستگاه به دانشجویان پزشکی با نگرشی جدید اجرا گردیده است. در این مسیر این درسنامه چندین بار مورد ارزیابی استادان و دانشجویان قرار گرفته و خوشبختانه برای چاپ کتاب آن در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی مورد تأیید قرار گرفته است.

آماده نمودن این درسنامه برای چاپ کتاب مستلزم اعمال تغییرات جدید و به روز رساندن مطالب توسط اعضای محترم تیم تألیف و ایجاد هماهنگی بین فصول ،شگفتانه این مجموعه بود که طی بازنگری چهارم به انجام رسید. البته میزان محتوای هر فصل وابسته به تعداد ساعات تدریس هریک از آنها می باشد که خود در برنامه اصلاحات تعیین گردیده است، ولی این هماهنگی هنوز نیازمند تلاش بیشتری در جهت تغییر سبک نگارش به سوی تعامل با دانشجو است که در ارزیابی ها از آن استقبال گردیده است و لذا تنها فصل ششم که دارای این ویژگی است بدون تغییر حفظ گردیده است تا این مهم با نوآوری های تیم تألیف به انجام رسیده و کتاب به صورتی بدیع در میان کتب علمی روز برای چاپ بعدی ارائه گردد.

اکنون وظیفه خود می دانم از کلیه اعضای محترم تیم تألیف، چه استادانی که از اولین گام پایه گزار ایده ها و مطالب این درسنامه بوده اند و چه آنانکه بعداً به ما پیوسته اند و در این تلاش مشارکت فرموده اند متواضعانه سپاسگزاری نموده و برای همگان آرزوی سلامت و موفقیت های روز افزون نمایم و اطمینان دارم این مهم با مدیریت مجدانه جناب آقای دکتر علیرضا رجائی معاون محترم آموزش پزشکی عمومی و سرکار خانم دکتر گیتا اسلامی نماینده محترم دانشکده پزشکی در کمیته بین رشته ای دستگاه کلیه ومجاری ادرار امکان پذیر گردیده است. لازم به ذکر است که همکاری های ارزشمند سرکار خانم فاطمه درخشان در دبیرخانه اصلاحات آموزش پزشکی و همکاران محترم ایشان که با برنامه ریزی مدبرانه و فعالیت مسئولانه ما را موفق به ارائه این درسنامه نموده اند در خور تقدیر بسیار است.

دکتر نیر رسائیان

مسئول چهارمین بازنگری

آذرماه ۱۳۸۸

درسنامه دستگاه کلیه

بازنگری چهارم

آذر ماه ۱۳۸۸

گروه تألیف و سر فصل مطالب

درسنامه دستگاه کلیه و مجاری ادراری

۱- رادیوآناتومی منطقه ای(دکتر محمد حسن حیدری - دکتر نادره همتی)

۲- بافت شناسی (دکتر صدیقه هنرپرور- دکتر عباس پیریایی)

۳- جنین شناسی (دکتر فرهاد گرجی)

٤- رشد و تکامل طبیعی در طول زندگی(دکتر مصطفی شریفیان)

٥- بیوشیمی (دکتر خلیل زارعیان- دکتر نوشابه پژهان- دکتر عبدالحسین باستانی- دکتر فریده اسفندی- دکتر امیر احمد نصیری)

٦- فیزیولوژی (دکتر نیر رسائیان)

۷- مکانیزمهای ایمنی و آسیب کلیه (دکتر ربابه رضائی پور)

۸- معاینه فیزیکی طبیعی (دکتر علی طبیبی)

۹- مطالب بالینی (دکتر علی طبیبی – دکتر امیر احمد نصیری)

همکاران

دکتر علیرضا رجائی (معاون آموزش پزشکی عمومی)

دکتر گیتا اسلامی (نماینده دانشکده پزشکی)

دکتر امیر احمد نصیری (نماینده EDO)

عنوان مطالب	ساعات تعیین شده
آناتومی منطقه ای	۳ ساعت
آناتومی رادیولوژیک	۱ ساعت
بافت شناسی	۱ ساعت
جنین شناسی	۱ ساعت
بیوشیمی	٤ ساعت
فیزیولوژی	١٤ ساعت
مکانیزمهای ایمنی و آسیب کلیه	۲ ساعت
رشد و تکامل طبیعی در طول زندگی	۱ ساعت
معاینه فیزیکی طبیعی	۱ ساعت
جمع کل ساعات	۲۸ ساعت

برنامه مبحث کلیه (۱/۵ واحد)

فهرست

فصل اول

رادیو آناتومی منطقه ای ۱-۳۴

کلیه ۱

ساختمان کلیه ۱۰

ناهنجاری های کلیه ۱۲

آناتومی کاربردی ۱۴

میزنای ۱۴

آناتومی کاربردی ۲۲

مثانه و پیشابراه ۲۳

آناتومی کاربردی ۲۹

فصل دوم

بافت شناسی ۳۵-۵۴

کلیه ۳۵

نفرون ۳۶

گردش خون کلیه ۴۶

مجاری خروجی ادرار و مثانه ۵۰

پیشابراه ۵۲

فصل سوم

جنین شناسی ۵۵-۶۵

کلیه ها ۵۶

نفرون ۵۹

نا هنجاری های کلیه ۶۰

مثانه و پیشابراه ۶۲

ناهنجاری های مثانه و پیشابراه ۶۳

فصل چهارم

رشد و تکامل طبیعی در طول زندگی ۶۶-۷۶

اندازه کلیه ها ۶۶

تکامل فونکسیون گلومرول ها ۶۷

دفع ادرار ۷۰

تعادل آب بدن ۷۲

تعادل اسید و باز ۷۳

ظرفیت مثانه ۷۴

نحوه گرفتن نمونهٔ ادرار در شیر خواران ۷۵

فصل پنجم

بیوشیمی ۱۰۴- ۷۷
تعریف اسید و باز ۷۷
عوامل فیزیولوژیک تغییر دهنده pH ۸۱
بافرها ۸۲
کلیه و هورمون ها ۸۷
مایعات بدن ۹۵
راه های دفع آب از بدن ۹۸
تعادل ژیبس – دونان ۱۰۲

فصل ششم

فیزیولوژی ۱۸۰-۱۰۵
کلیات فیزیولوژی دستگاه کلیوی ۱۰۶
واحد عملی کلیه ۱۰۶
فهرستی از فیزیولوژی کلیه ۱۰۶
کار گلومرول، فیلتر اسیون پلاسما ۱۱۰
فیلتراسیون گلومرولی ۱۱۱
نیروهای فیلتراسیون ۱۱۱
خود تنظیمی جریان خون کلیه (Autoregulation) ۱۱۲
تنظیم RBF , GFR ۱۱۵
ثبات GFR, RPF و میزان دفع ادرار ۱۱۶
الف - مکانیسم Tubuloglomerular Feedback در خود تنظیمی GFR ۱۱۶
ب - مکانیسم خود تنظیمی میوژنیک (Myogenic Autoregulation) RBF , GFR ۱۱۸
ج- تعادل گلومرولی- توبولی ۱۱۸
اندازه گیری GFR ۱۱۹
کلرانس کلیوی اینولین ، کرآتینین ، قند ، اسید های آمینه ، اوره و پاراآمینو هیپوریک اسید ۱۱۹
محاسبه کسر فیلتراسیون Filtration Fraction ۱۲۴
انتقال لوله ای Tubular Transport ۱۲۴
الف - بازجذب لوله ای Tubular Reabsorption ۱۲۴
انتقال غیر فعال Passive Transport ۱۲۵
انتقال فعال Active Transport ۱۲۵
مکانیسم باز جذب گلوکز و اسیدهای آمینه ۱۲۶
مکانیسم های باز جذب برخی مواد ۱۳۰
کلرانس گلوکز در بیمارانی که گلوکز دفع می کنند ۱۳۱
بازجذب فسفات ۱۳۳
بازجذب یون کلسیم ۱۳۳
بازجذب یون Mg^{+2} ۱۳۴
Gradient-time Transport ۱۳۵

باز جذب پروتئین ها از طریق انتقال فعال از نوعPinocytosis ۱۳۵
Passive Reabsorption ۱۳۵
بازجذب آب بوسیله Osmosis ۱۳۵
باز جذب کلراید..... ۱۳۶
تنظیم باز جذب لوله ای ۱۳۶
ب - ترشح لوله ای Tubular Secretion..... ۱۳۷
مکانیسم های ترشح مواد ۱۳۷
۱- ترشح با مکانیسم فعال Active secretion ۱۳۷
- ترشح پاراآمینو هیپوریک اسید(PAH) ۱۳۷
مکانیسم Time-limited Transport ۱۳۹
ترشح یون هیدرژن از طریق Na^+ -H^+ exchange ۱۳۹
ترشح فعال اولیه یون هیدرژن ۱۴۱
ترشح لوله ای غیر فعال..... ۱۴۱
- ترشح بازهای ضعیف ۱۴۱
- ترشح اسید های ضعیف ۱۴۱
ج - مواد با انتقال دو طرفه Bidirectional Transport ۱۴۲
یون پتاسیم (K^+) ۱۴۲
اسید اوریک..... ۱۴۲
اوره..... ۱۴۲
بی کربنات ۱۴۳
تغلیظ ادرار Urinary Concentration ۱۴۴
مکانیسم های Countercurrent Exchange ۱۴۷
تنظیم تعادل اسید و باز در بدن Regulation of Acid-Base Balance..... ۱۴۹
ثبات غلظت یون هیدروژن ۱۵۱
میزان pH ادرار در لوله های نفرون..... ۱۵۱
- آمونیاک (Ammonia) ۱۵۲
- فسفات Phosphate ۱۵۲
ترشح یون H^+ از لوله های کلیه از طریق اسید کربنیک ۱۵۳
اختلالات ساده اسید و باز Simple Acid - Base Disorders ۱۵۵
ترمینولوژی ۱۵۵
ظرفیت بافری خون ۱۵۷
تقسیمات دیاگرام pH- p[HCO_3^-] ۱۵۷
buffer value ۱۵۸
اسیدوز تنفسی Respiratory Acidosis ۱۶۰
آلکالوز تنفسی Respiratory Alkalosis ۱۶۱
اسیدوز متابولیک ۱۶۳
اسیدوز متابولیک با افزایش Anion Gap..... ۱۶۳
اسیدوز متابولیک بدون تغییر Anion Gap ۱۶۳
آلکالوز متابولیک..... ۱۶۴

تشخیص اختلالات اسید و باز ۱۶۶
فیزیولوژی راه ادراری تحتانی ۱۶۷
سیکل ادراری ۱۶۷
پر شدن مثانه و تجمع ادرار ۱۶۷
خالی شدن مثانه یا ادرار کردن ۱۶۷
کمپلیانس مثانه ۱۶۸
ادرار کردن با انقباض طبیعی مثانه ۱۶۹
خروج ارادی ادرار ۱۷۰
تسهیل و منع رفلکس ادرار کردن توسط مغز ۱۷۱
موارد ساده بالینی ۱۷۵
- پروتئین یوری Proteinuria ۱۷۵
- هیپوآلبومینمی Hypoalbuminemia ۱۷۶
- دفع قند در ادرار ۱۷۶
- شوک گردش خون و واکنش دفاعی مغز ۱۷۶
- کم آبی بدن Dehydration ۱۷۶
- کلیه و بیماری پر فشار خونی Hypertension ۱۷۷
- تنگی شریان کلیوی و انشعابات بزرگ آن ۱۷۷
- نارسایی کلیه Renal Failure ۱۷۷
- نارسایی حاد کلیه ۱۷۷
- نارسایی مزمن کلیه ۱۷۸
نمونه سئوالات امتحانی ۱۷۹
مراجع ۱۷۹

فصل هفتم

مکانیسم های ایمنی و آسیب کلیه ۱۸۱-۱۹۰
گلومرولونفریت ناشی از کمپلکسهای ایمنی ۱۸۵
نفریت توبولواینترستیشیال ۱۸۷

فصل هشتم

معاینه فیزیکی طبیعی ۱۹۱-۱۹۴
کلیه ها ۱۹۱
مثانه ۱۹۲
مجرا ۱۹۳

فصل اول

رادیوآناتومی منطقه ای

رادیوآناتومی دستگاه کلیه و مجاری ادراری

دکتر محمد حسن حیدری- دکتر نادره همتی

اهداف:

پس از مطالعه آناتومی کلیه دانشجو لازم است:

- موقعیت کلیه، حالب، مثانه و پیشابراه را بشناسد و موقعیت هرکدام را تعریف نماید.
- با ساختمان تشریحی هر کدام از عناصر تشریحی فوق آشنا شده و ساختمان هر عضو را ترسیم نماید.
- مجاورات مربوط به کلیه، حالب، مثانه و پیشابراه را بخش به بخش بیان نماید.
- نحوه خونرسانی، عصب‌گیری، تخلیه لنفاتیک هر عضو آشنا شده و آنها را بیان نماید.
- با نکات بالینی هر عضو آشنا شود.

آناتومی کلیه ها

کلیه ها، رنه (Renes) یا نفروس (Nephros) نیز نامیده می شوند. کلمات Renal، Nephron و Nephritis به ترتیب از نام های فوق مشتق شده اند.

کلیه ها، یک جفت عضو دفعی هستند که بر روی دیواره عقبی شکم، در طرفین ستون مهره ها و در پشت صفاق جای دارند. این اعضاء ترکیبات زائد متابولیسمی، آب و نمک های اضافی خون را خارج نموده و pH آنرا تنظیم می کنند.

هر کلیه جسم لوبیائی شکلی است با قطب های بالائی و پائینی، کناره های داخلی و خارجی، و سطح های جلوئی و عقبی.

قطب پائینی باریک است، اما قطب بالائی هر کلیه پهن بوده و با غده فوق کلیه همان سمت در تماس نزدیک می باشد. گفته می شود که سطح جلویی کلیه نسبت به سطح عقبی ناصاف است. ولی عملاً تمایز این دو سطح با نشانه های گفته شده امکان پذیر نبوده و بهتر است که تشخیص آنها بر اساس ترتیب عناصر موجود در ناف انجام شود.

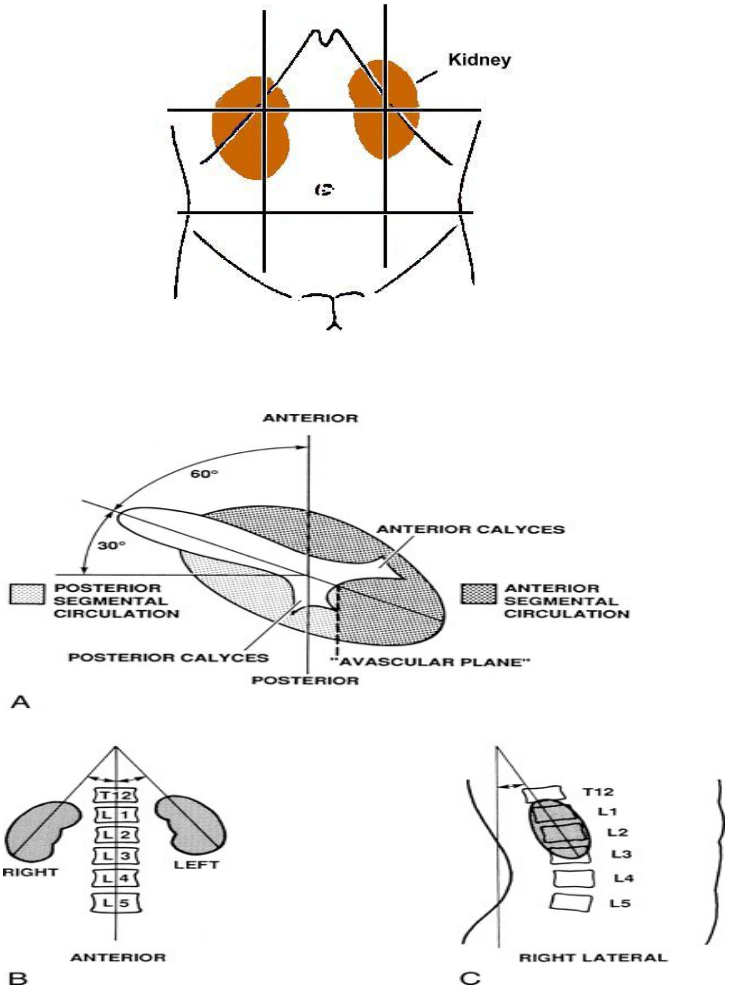
کناره خارجی آن برجسته و کناره داخلی اش گود می باشد. در وسط کناره داخلی یک فرورفتگی بنام ناف (Hilus or Hilum) وجود دارد که عناصر زیر به ترتیب از جلو به عقب در آن مشاهده می گردد: ۱- ورید کلیوی (Renal vein)، ۲- شریان کلیوی (Renal artery) ، و ۳- لگنچه کلیوی (Renal pelvis) . لگنچه کلیوی در واقع انتهای بالائی و متسع میزنای (حالب) می باشد. بدین ترتیب بررسی عناصر فوق تشخیص سطح های جلوی و عقبی کلیه را امکان پذیر می سازد. از طرفی چون میزنای از لگنچه به سمت پائین امتداد می یابد، قطب های بالائی و پائینی نیز از هم مشخص می شوند. بنابراین با بررسی عناصر موجود در ناف میتوان کلیه های راست و چپ را از یکدیگر تشخیص داد. در اغلب مواقع یکی از شاخه های شریان کلیوی از پشت لگنچه کلیوی وارد ناف شده و ممکن است شاخه فرعی ورید کلیوی نیز در همان سطح مشاهده شود.

کلیه ها بخشهایی از نواحی اپی گاستریک، هیپوکوندریاک، لومبار، و امبلیکال را اشغال می کنند (شکل ۱-۱). این اعضاء در جهت عمودی از کناره بالائی مهره T_{12} تا وسط تنه مهره L_3 امتداد دارند. کلیه راست اندکی از کلیه چپ پائین تر بوده و کلیه چپ نسبت به کلیه راست به صفحه میانی بدن نزدیکتر است.

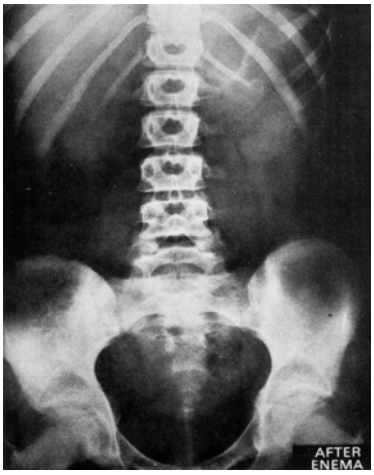
صفحه ترانس پیلوریک از بخش بالائی ناف کلیه راست و از بخش پائینی ناف کلیه چپ می گذرد.

هر کلیه حدود ۱۱ سانتیمتر طول، ۶ سانتیمتر پهنا و ۳ سانتیمتر ضخامت دارد. متوسط وزن کلیه در مردان g ۱۵۰ و در زنان g ۱۳۵ می باشد. محور طولی کلیه ها به جهت پایین و خارج است، بطوریکه قطب های بالائی نسبت به قطبهای پائینی به صفحه میانی نزدیکتراند. محور عرضی این اعضاء به سمت خارج و عقب می باشد.

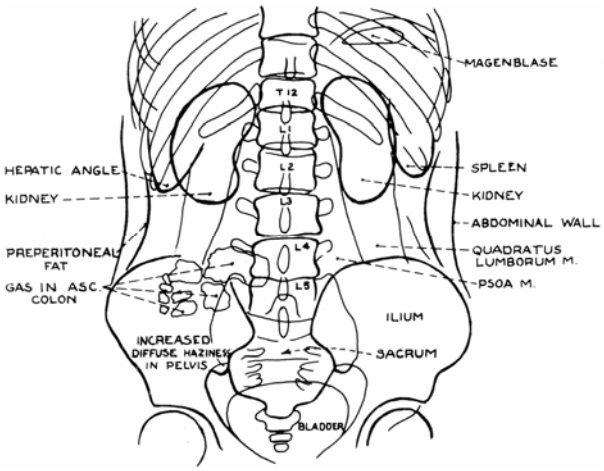
در جنین، کلیه ها لوبوله (حدود ۱۲ لوبول) می باشند، که به تدریج بعد از تولد بهم متصل شده و در دوران بلوغ کلیه ظاهرییکنـــواخت و صـــاف پیدا می کنند. ممکن است در پاره ای موارد آثار لوبولهای جنینی کلیه کماکان باقی بمانند.



شکل ۱-۱ موقعیت کلیه ها

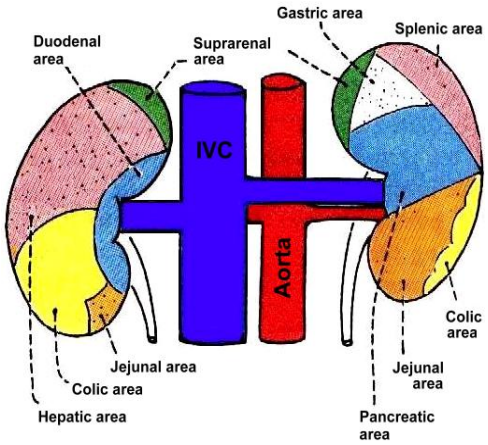


شکل ۲-۱رادیوگرافی ساده شکم

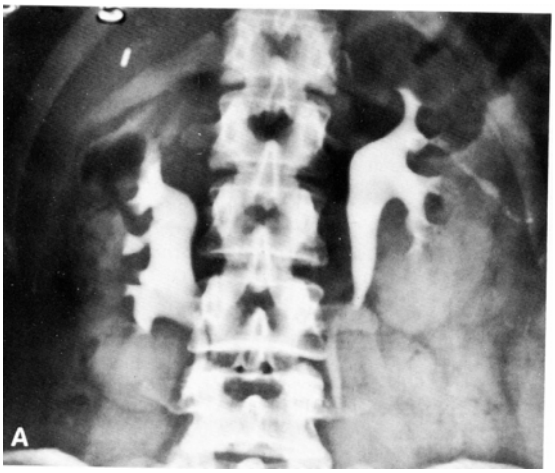


شکل ۳-۱ طرح شماتیک رادیوگرافی ساده شکم

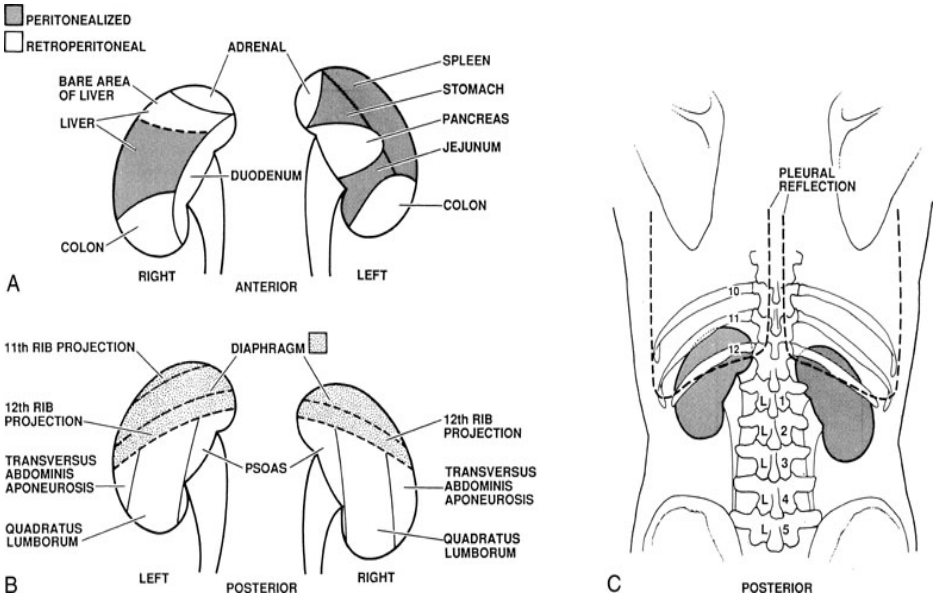
الف-مجاورات مشترک دو کلیه:



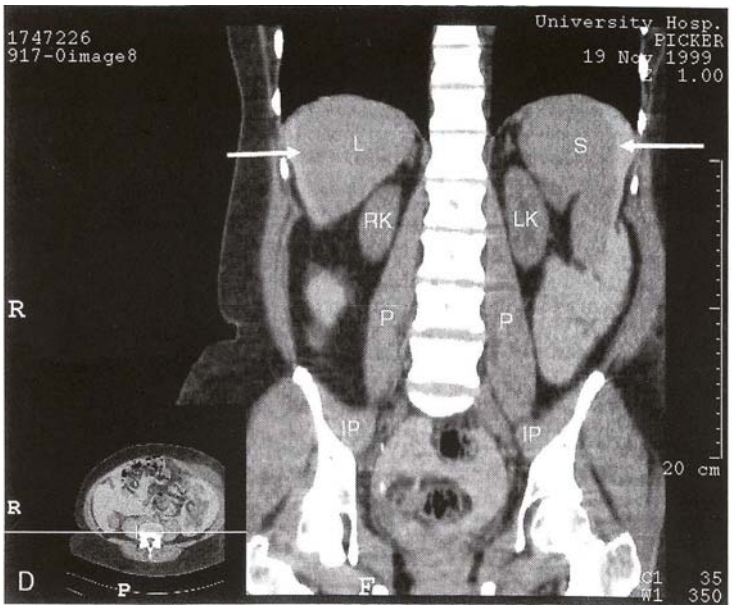
شکل ٤-۱ مجاورات جلوئی کلیه ها. نقاطی که توسط صفاق پوشیده شده است بصورت نقطه نقطه نشان داده شده است.



شکل ٦-١ IVUطبیعی



شکل ۷-۱مجاورت عقبی و جلوئی کلیه راست و چپ



شکل ۸-۱: مقطع کورونال MRI : L- کبد، S- طحال، RK – کلیه راست،LK - کلیه چپ،P - عضله پسواس، IP-عضله ایلئوپسواس

۱- قطب بالائی هر دوکلیه با غده فوق کلیه همان سمت مجاور است. این قطب در حدود ۲/۵ سانتیمتری بالای ستیغ ایلیاک جای دارد.
۲- کناره داخلی کلیه ها در بالای ناف با غده فوق کلیه و در پائین با میزنای مجاور است.
۳- مجاورات عقبی: سطح عقبی هر دو کلیه با دیافراگم، رباط های قوسی داخلی و خارجی، عضله پسواس ماژور، عضله مربعی کمری، عضله عرضی شکم، عروق زیر دنده ای، اعصاب زیر دنده ای، عصب ایلیوهیپوگاستریک و عصب ایلیواینگوینال مجاور است. علاوه بر اینها سطح عقبی کلیه راست با دوازدهمین دنده، و کلیه چپ با یازدهمین و دوازدهمین دنده مجاورت دارد. (شکل ۷-۱).

ب- سایر مجاورات کلیه راست:

مجاورات جلوئی: ۱- غده فوق کلیه راست، ۲-کبد، ۳- دومین قسمت دوازدهه، ۴- خم هپاتیک کولون، و ۵- روده کوچک. سطوح روده ای و هپاتیک کلیه راست توسط صفاق نیز پوشیده می شود. (برای تفهیم بهتر موضوع به درسنامه گوارش بخش پرده سفاق مراجعه شود) کناره خارجی کلیه راست نیز با لوب راست کبد وخم هپاتیک کولون مجاورت دارد.

ج- سایر مجاورات کلیه چپ:

مجاورات جلوئی: **۱**- غده فوق کلیه چپ، ۲- طحال، ۳- معده، ۴- لوزالمعده، ۵ـ عروق طحالی، ۶- خم طحالی وکولون پائین رو، و ۷- ژژونوم. سطوح طحالی، معده ای و ژژونال کلیه چپ را نیز صفاق می پوشاند.
کناره خارجی کلیه چپ با طحال و کولون پائین رو مجاور می باشد. (شکل ۴-۱)

کپسولهای (پوشش های) کلیه ها

۱-کپسول لیفی (Fibrous capsule) غشاء نازکی است که سطح خارجی کلیه ها را پوشانده و سینوس کلیوی را نیز فرش میکند. این کپسول در حالت طبیعی براحتی از کلیه جدا میشود، ولی در برخی از بیماریها به سختی به کلیه چسبیده و از آن جدا نمی شود.

۲- چربی دور کلیوی (Perirenal fat) یا چربی پری نفریک، لایه ای از بافت چربی است که کلیه ها را احاطه می کند. این لایه در کناره های کلیه ضخیم تر بوده و فضای خالی سینوس کلیوی را نیز پر می کند.

۳- فاسیای کلیوی (Renal fascia)یا(Gerota) غلاف لیفی نازکی است که چربی دور کلیه ها را احاطه می کند. این فاسیا از یک لایه جلوئی (فاسیای Toldt)و یک لایه عقبی (فاسیای Zukerkandl) تشکیل شده است. ترابکولا های متعددی (که محکم ترین آنها در قطب پائینی قرار دارد) فاسیای کلیوی را از طریق چربی دور کلیه به کپسول لیفی متصل می کند.

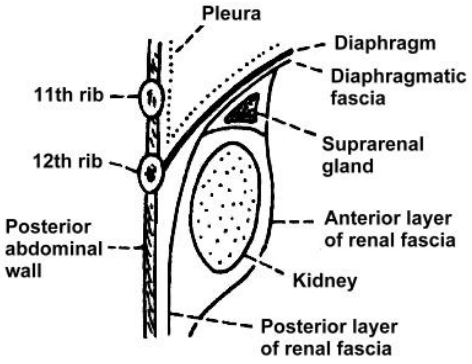
دو لایه این فاسیا ابتدا در بالای کلیه ها غده فوق کلیه را در یک فضای جدا گانه قرار می دهند، سپس با هم یکی شده و در امتداد فاسیای زیر دیافراگمی قرار می گیرند (شکل ۹-۱).

در پائین دو لایه فاسیای کلیوی همچنان جدا از هم باقی مانده و میزنای را احاطه می کنند. لایه جلوئی با لایه بافت همبند خارج صفاقی پشت صفاق ادغام شده و لایه عقبی با فاسیای ایلیاکا یکی می شود (شکل۹-۱).

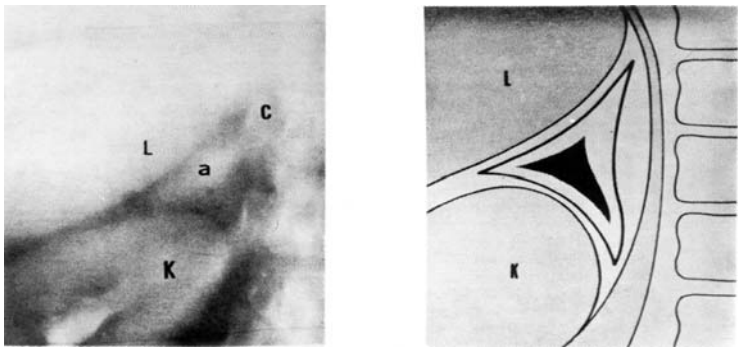
در خارج دو لایه فوق با یکدیگر یکی شده و فاسیای ترانسورسالیس آنرا امتداد می دهد.

در داخل لایه جلوئی از جلوی عروق کلیوی گذشته و با بافت همبند اطـراف آئورت و بزرگ سیاهرگ زیرین یکی می شود. لایه عقبی به فاسیای پوشاننده عضله مربع کمری و پسواس ماژور پیـوسته و به مهـره های کمـری و دیسـک بین مهره ای آنها متصل می شود. در کناره داخلی کلیه این فاسیا دیـواره ای را تشکیل می دهد که عــروق کلیوی آنرا سوراخ می کنند. بدلیل حضور همین دیواره است که ترشحات دور کلیه نمی تواند به طرف محیط کلیه مقابل نفوذ کند. (شکل ۱۲-۱)

۴- چربی مجاور کلیه (Pararenal fat) یا چربی پارانفریک مرکب از مقدار متغییری چربی است که در خارج فاسیای کلیوی قرار داشته و بیشتر در عقب و قطب پائینی کلیه دیده می شود. این چربی ناودان مجاور مهره ها را پر کرده و بالشتکی برای کلیه می باشد.

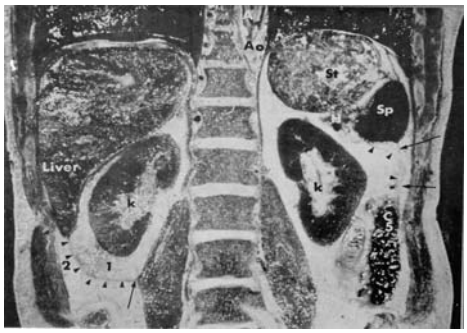


شکل ۹-۱ برش عمـودی دیواره عقبی شکـم که ارتباط پرده جنب را با کلیه نشان می دهد.

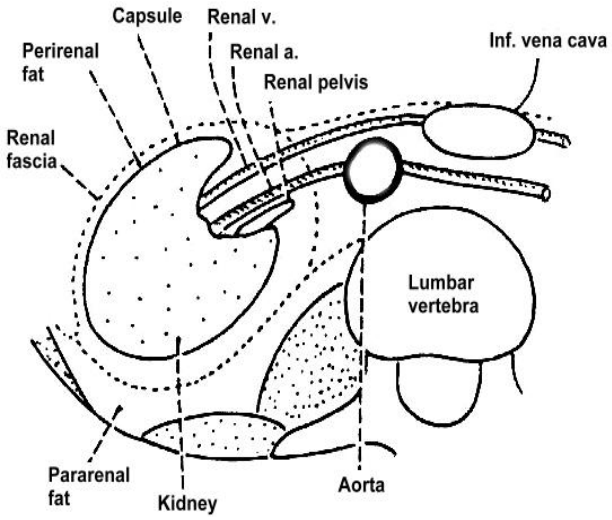


شکل L : کبد C: ستون دیافراگم A: غده فوق کلیوی K:کلیه

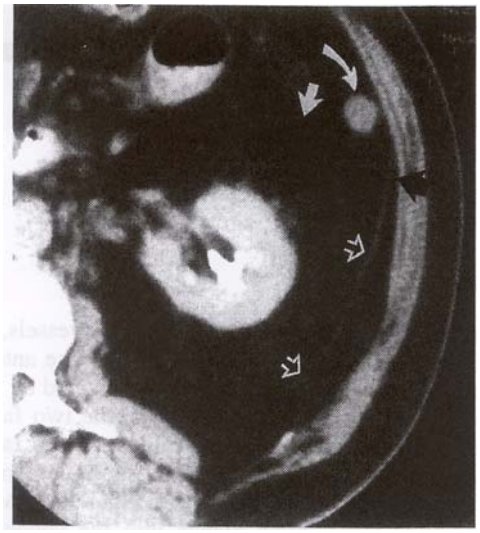
۱-۱۰



شکل ۱۱ – ۱ کلیه ونمای چربی اطراف آن

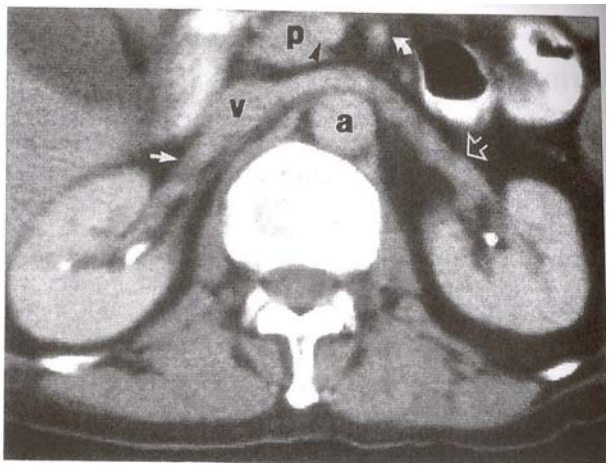


شکل ۱۲-۱ برش عرضی ناحیه کمری که پوشش های کلیه را نشان میدهد



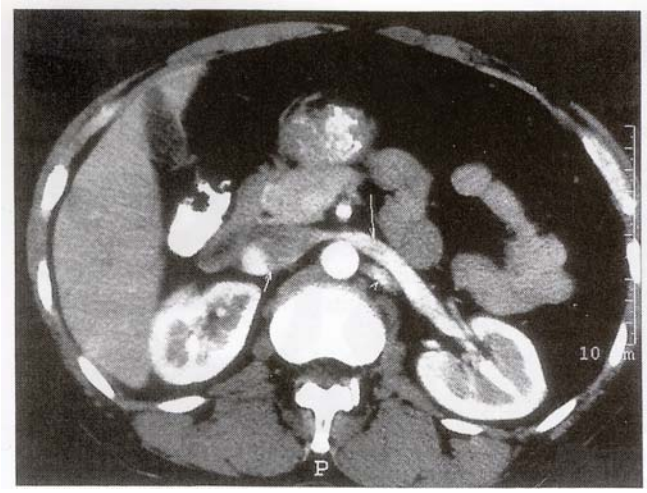
شکل ۱۳-۱ CT آناتومی طبیعی

Posterior renal fascia(فلش توخالی)- Anterior renal fascia(فلش سفید مستقیم) – Lateroconal fascia (فلش سیاه)



شکل ۱۴-۱CT آناتومی طبیعی

ورید کلیه چپ (فلش توخالی)، آئورت (a) ، SMA (فلش منحنی)، ورید مزانتریک (فلش کوچک سیاه)، IVC (V) ، ورید کلیه راست (فلش کوچک سفید)



شکل ۱۵-۱ واسکولاریته طبیعی کلیه

ورید های کلیه (فلش های طویل)، شریانهای کلیه (فلش کوتاه)، IVC (فلش با سایز متوسط)

ساختمان کلیه (شکل ۶-۱)

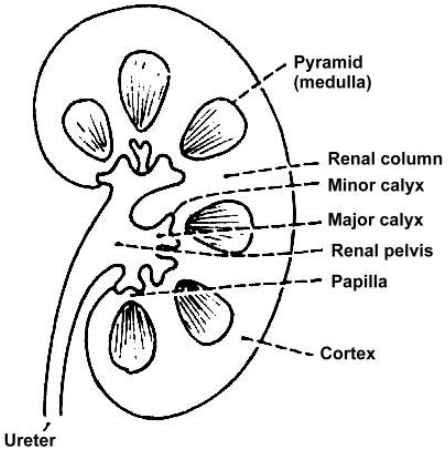
در مطالعه برش کرونال کلیه با چشم غیر مسلح، این عناصر مشاهده می شوند: الف- قشر کلیه (Cortex) که برنگ قهوه ای متمایل به قرمز میباشد، ب- بخش میانی(Medulla) با رنگ زرد کمرنگ، و ج- فضای سینوس کلیه.

مدولای کلیه را حدود ۱۰ عدد جسم مخروطی بنام هرمهای کلیوی (Renal pyramid) تشکیل میدهند. رأس این هرم ها، که پاپیلا های کلیوی (Renal papilla) نام دارند، در کالیس های کوچک بر آمده می شوند.

قشر کلیه به دو بخش تقسیم می شود: ۱- قوسهای قشری (Cortical arches) یا لوبولهای قشری که بصورت کلاهکهایی بر روی قاعده هرمها قرار می گیرند. ۲- ستونهای کلیوی (Renal columns) که در بین قاعده هرمهای کلیوی جای دارند.

هر هرم با قوس قشری بالای خود یک لوب کلیوی نامیده می شود.

سینوس کلیوی فضایی است که از ناف به درون کلیه امتداد می یابد، این فضا حاوی: الف- شاخه های شریان کلیوی، ب- شاخه های فرعی ورید کلیوی، و ج- لگنچه کلیوی می باشد. لگنچه به ۲ تا ۳ کالیس بزرگ (Major calyx)، و کالیس های بزرگ به ۷ تا ۱۳ کالیس کوچک (Minor calyx) تقسیم می شوند. هر کالیس کوچک فضای اتساع یافته ای است که ۱ تا ۳ پاپیلای کلیوی به داخل آن برآمده شده و به آن ظاهر دندانه دار می دهد (شکل ۱۶-۱).

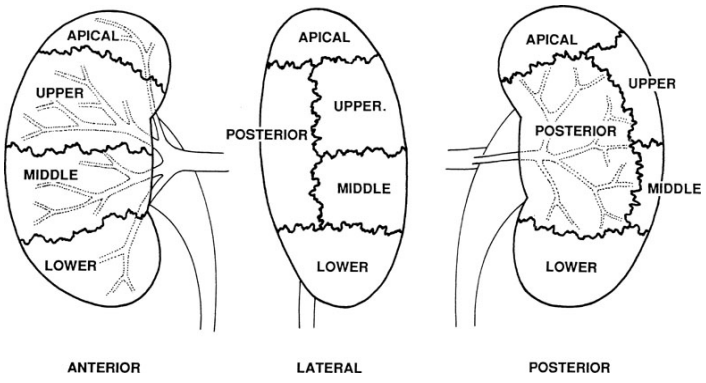


شکل ١٦-١برش کرونال کلیه که ساختمان آنرا با چشم غیر مسلح نشان می دهد.

خون رسانی

معمولاً در هر طرف فقط یک شریان کلیوی وجود دارد که از آئورت شکمی منشعب می شود. در ۳۰٪ افراد شریان های فرعی کلیوی نیز وجود دارد که اکثراً از آئورت جدا شده و موازی با شریان اصلی کلیه، از ناف و یا یکی از قطب های کلیه وارد این عضو می شوند.

در ناف کلیه و یا در نزدیکی آن شریان کلیوی به دو شریان جلوئی و عقبی تقسیم می شود. هر یک از این شریانها تقسیم شده و شاخه های سگمانی را ایجاد می کنند که هر شاخه سگمانی به نوبه خود یک سگمان عروقی کلیه را خونرسانی می کند. برای هر کلیه ۵ سگمان قائل شده اند که عبارتند از: ۱- رأسی (Apical)، ۲- بالایی (Superior)، ۳- میانی (Middle)، ۴- پائینی (Lower)، و ۵- عقبی (Posterior) (شکل ۱۷-۱). در بین شریانهای سگمانی ارتباط پیوندی وجود ندارد. و آسیب های کامل شریانی در کلیه باعث نکروز سگمان مربوطه خواهدشد.بنابراین سگمانهای عروقی واحدهای مستقلی می باشند. برای جزئیات بیشتر به کتاب بافت شناسی مراجعه شود.



شکل ۱۷-۱ سگمان های عروقی کلیه

ورید کلیوی:

ورید کلیوی چپ بلندتر از راست بوده و معمولاً شاخه های ورید آدرنال(از بالا)، ورید لومبار (از پشت)و ورید گونادال (از پائین) به آن وارد می شوند، ورید کلیوی راست معمولاً بدون دریافت شاخه وریدی دیگر به ورید اجوف تحتانی (IVC) می ریزد (شکل ۴-۱).

تخلیه لنفاوی

لنف کلیه ها به گره های لنفاوی آئورتیک خارجی که در مجاور مبدأ شریانهای کلیوی (L_2) قرار دارند تخلیه می شود.

عصب گیری

کلیه ها از شبکه عصبی کلیوی که خود عضو فرعی شبکه سلیاک محسوب می شود عصب دریافت می کنند. الیاف این شبکه را اعصاب سمپاتیک T_{10} تا L_1 که اکثراً وازوموتوراند تشکیل می دهند. رشته های عصبی آوران کلیه متعلق به سگمانهای T_{10} تا T_{12} می باشند.

ناهنجاریهای کلیه

۱- عدم اتحاد بخش های ترشحی و جمع کننده سبب تشکیل کلیه پلی سیستیک مادر زادی (Congenital polycystic kidney) می گردد.

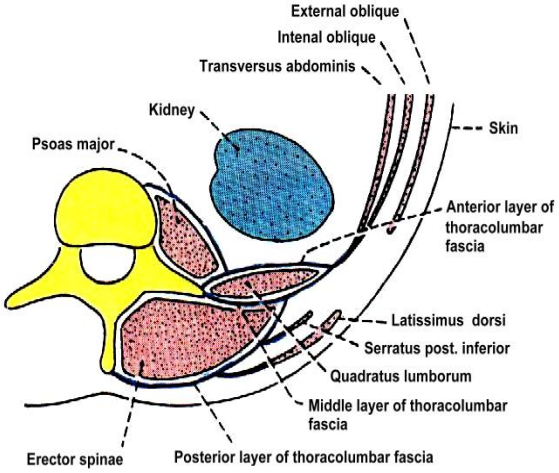
۲- ممکن است که قطب های پایینی (یا به ندرت قطبهای بالایی) دو کلیه بهم متصل شده و کلیه نعل اسبی (Horse shoe kidney) ایجاد کند.

۳- ممکن است کلیه موقعیت جنینی خود را حفظ کرده در نتیجه شریان اصلی کلیه از شریان ایلیاک مشترک منشعب شود (زیرا کلیه در زمان جنینی در ناحیه لگن ایجاد میگردد).

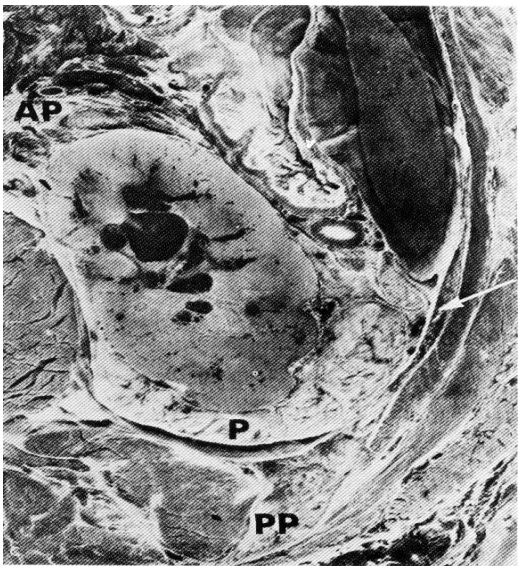
۴- ممکن است عدم وجود کلیه (Aplasia) و یا وجود کلیه کوچک (Hypoplasia) یکطرفه دیده شود. در پاره ای موارد ممکن است هر دو کلیه در یک طرف بدن جای گرفته باشند. برای اطلاع بیشتر به کتاب جنین شناسی مراجعه شود.

دسترسی به کلیه ها از پشت

برای اینکار لایه های ذیل باید کنار زده شوند: ۱- پوست، ۲- فاسیای سطحی، ۳- لایه عقبی فاسیای توراکولومبار، و عضلات لاتیسیموس دورسی و سراتوس پوستریور، ۴- عضلات راست کننده مهره ها، ۵- لایه میانی فاسیای توراکولومبار، ۶- عضله کوادراتوس لومبوروم، و ۷- لایه جلوئی فاسیای توراکولومبار که اعصاب مربوطه در آن جای گرفته اند (شکل ۱۸-۱).



شکل ۱۸-۱ برش عرضی ناحیه بالایی کمری که نشان دهنده لایه هایی است که جهت دسترسی به کلیه باید کنار زده شوند.



شکل ۱۹-۱

P- چربی پری رنال
PP- چربی پارارنال عقبی خلفی

آناتومی کاربردی

۱- در جراحی کلیه گاهاً لازم است که دوازدهمین دنده از بدن خارج شود، در نتیجه باید دقت شود که در اینکار خطر سوراخ شدن پرده جنب وجود دارد. زیرا کناره پائینی پرده جنب در جلوی این دنده و در پشت دیافراگم قرار دارد. در مواردی که دوازدهمین دنـــده کوچک است اشتباهاً یازدهمین دنده قطع می شود و در نتیجه احتمال سوراخ شدن پرده جنب به شدت افزایش می یابد.

۲- زاویه بین لبه پائینی دوازدهمین دنده و لبه خارجی عضله راست کننده مهره ها را بعنوان زاویه کلیوی(Renal angle) می شناسند. این محل در راستای بخش پائینی کلیه قرار دارد. حساسیت و درد (Tenderness) کلیه با فشار انگشت شست بر این نقطه مشخص می شود.

میزنای

Ureter

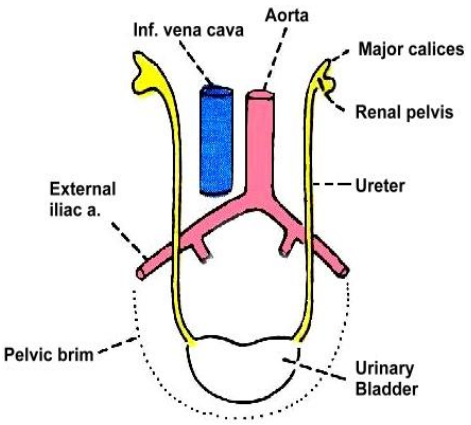
میزنای ها یک جفت لوله باریک با دیواره عضلانی ضخیم هستند که ادرار را از کلیه ها به مثانه هدایت می کنند. این عضو طولی حدود ۲۵ سانتیمتر داشته، نیمی از آن در شکم و نیمی دیگر در لگن و در پشت صفاق قرار دارد. قطر میزنای ۳ میلیمتر بوده ولی در چند نقطه آن تنگی مختصری دیده می شود. در این مورد به مبحث پائین مراجعه شود.

مسیر

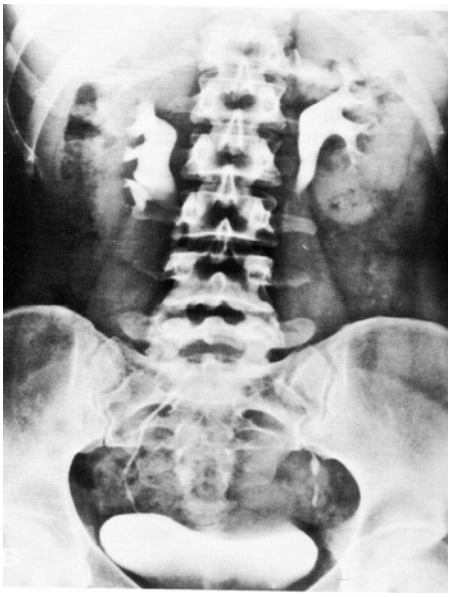
میزنای از سینوس کلیوی بشکل یک قیف اتساع یافته بنام لگنچه کلیه آغاز می شود. لگنچه از ناف کلیه خارج شده و در امتـــداد کناره داخلی کلیه و یا اندکی پشت آن پائین می آید. سپس به تدریج باریک شده تا اینکه در بخش پائینی کلیه به میزنای تبدیل می شود.

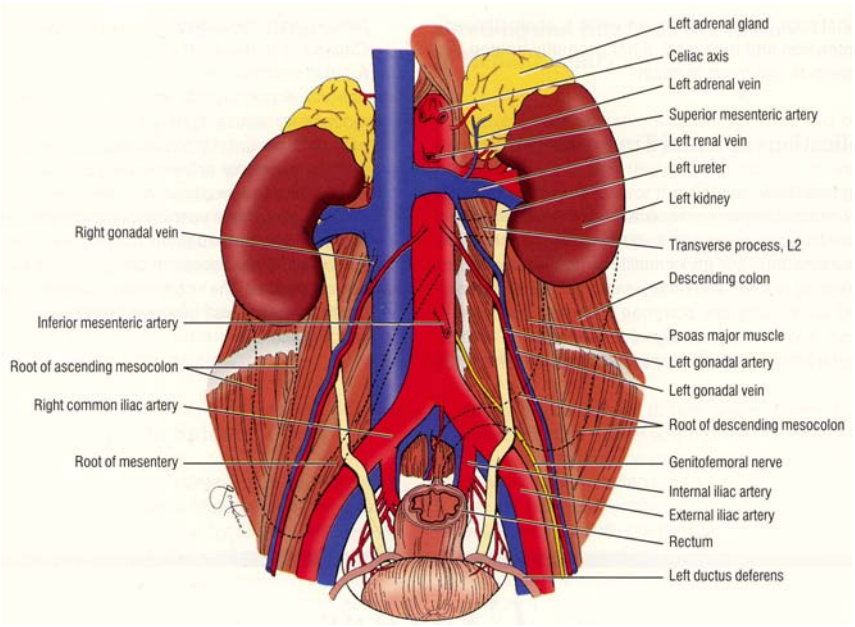
میزنای در مقابل عضله پسواس ماژور به سمت پائین و اندکی داخل می رود، سپس از روی بخش پایانی شریان ایلیاک مشترک گذشته و وارد لگن می شود.

مسیر میزنای در لگن کوچک (حقیقی) به سمت پائین، اندکی عقب و خارج می باشد، و در حالیکه حاشیه جلویی بریدگی سیاتیک را طی می کند در مقابل خار ایسکیال برای رسیدن به قاعده مثانه به سمت جلو و داخل می پیچد. در دیواره مثـــانه با مسیری مـایـل عبـور می کند و در پایان در گوشه های بالائی تریگون به داخل مثانه باز می شود (شکل های ۲۰-۱ و ۲۳-۱).



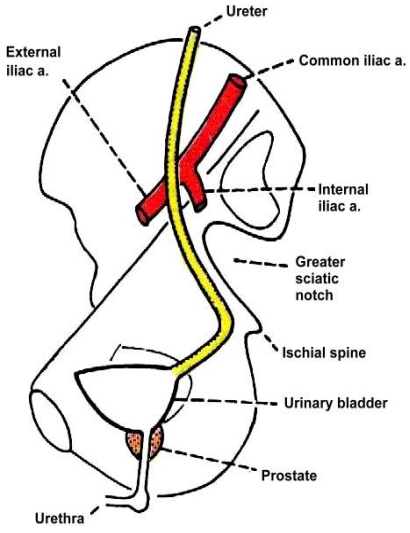
شکل ۲۰-۱ موقعیت میزنای در دیواره عقبی شکم و در دیواره خارجی لگن.





شکل ۲۱ -۱مسیر طبیعی حالب ها در شکم

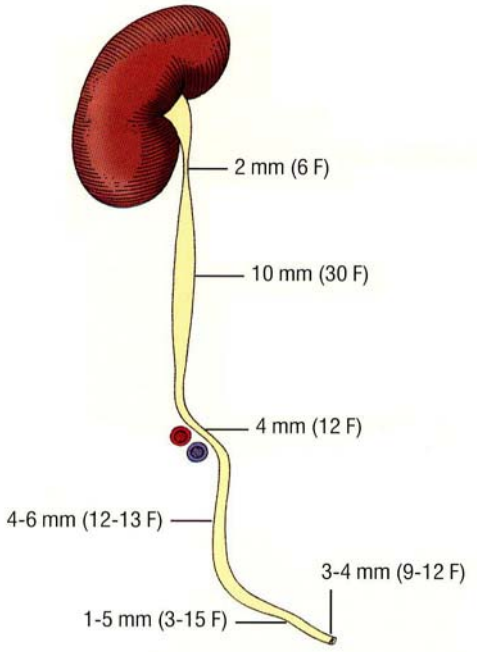
شکل ۲۲- ۱ IVU طبیعی کلیه حالبها و مثانه



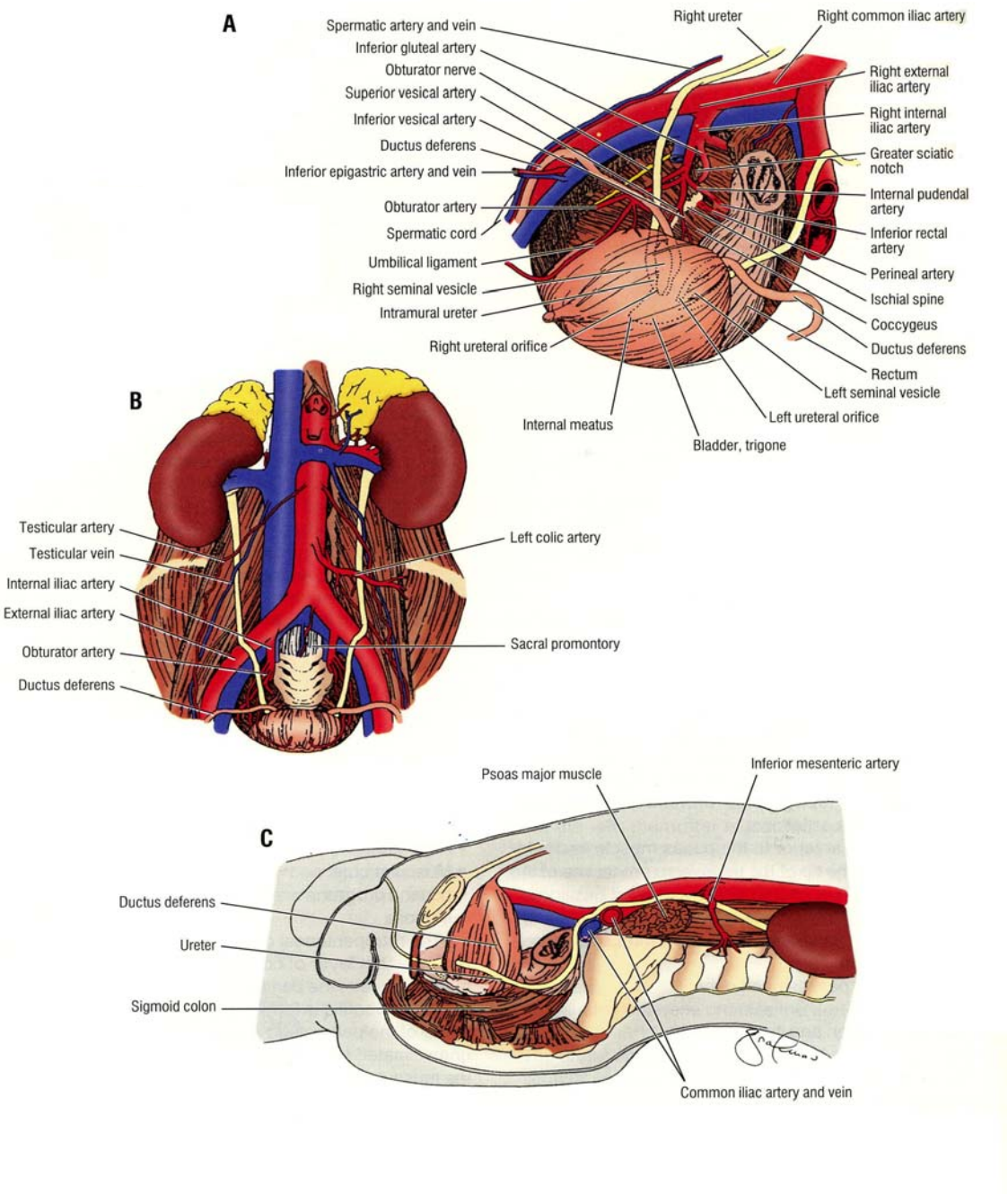
شکل ۲۳-۱ مسیر کلی میزنای در لگن.

تنگی های طبیعی میزنای

میزنای در سه ناحیه اندکی باریک می شود: ۱- در محل اتصال لگنچه و میزنای (Pelvi-ureteral junction)، ۲- در لبه لگن (در محل عبور از روی عروق ایلیاک)، و ۳- در محل عبور از دیواره مثانه (شکل ۲۴-۱).



شکل ۲۴-۱ قطرهای حالب در قسمتهای مختلف آن



شکل ۲۵- ۱ارتباطات لگنی حالب در مردان: A- نمای oblique B- نمای coronal C- نمای lateral

مجاورات

۱- لگنچه کلیوی

الف- در سینوس کلیوی عروق کلیوی در جلو و عقب آن قرار دارند.

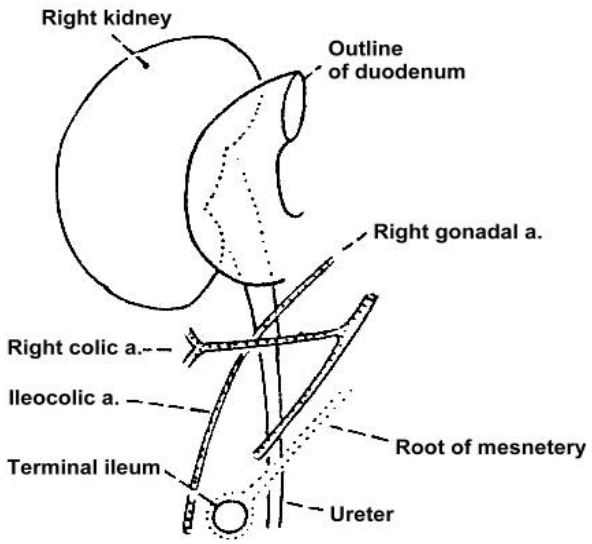
ب- در بیرون کلیه:۱- در جلو در سمت راست عروق کلیوی و دومین بخش دوازدهه، و در سمت چپ عروق کلیـــوی، لوزالمعده، صفاق و ژژونوم قرار دارند. ۲ - در عقب عضله پسواس ماژور(شکل ۲۵-۱).

۲- بخش شکمی میزنای

الف- میزنای راست از جلو مجاور است با: ۱- سومین بخش دوازدهه، ۲- صفاق، ۳- عروق کولیک راست، ۴- عـروق ایلئـوکولیـک، ۵- عروق گنادی، ۶- ریشه مزانتر، و ۷- بخش انتـهائی ایلئوم. میزنای چپ از جلو مجاور است با: ۱- صـــفاق، ۲- شـــریان گنادی، ۳- عـــروق کولیـــک چپ، ۴- کولون سیگموئید، و ۵- مزوکولون سیگموئید.

ب- در عقب، میـــزنای بر روی این عناصر قرار دارد: ۱- عضله پسواس، ۲- انتهای زوائد عرضی مهره ها، و ۳- عصب ژنیتوفمورال.

ج- از داخل میزنای راست با بزرگ سیاهرگ زیرین، و میزنای چپ با ورید گونادی چپ و کمی داخلتر با ورید مزانتریک پائینی مجاور است (شکل ۲۶-۱).



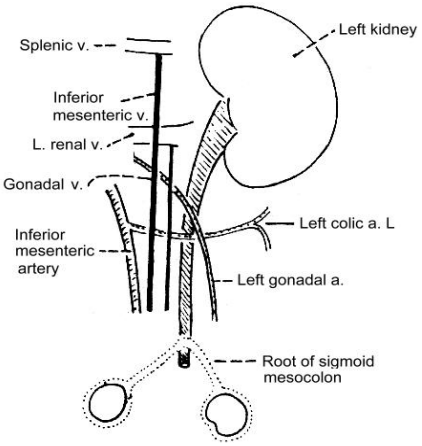
شکل۲۶-۱ مجاورت های جلوئی بخش شکمی میزنای راست.

۳- بخش لگنی میزنای

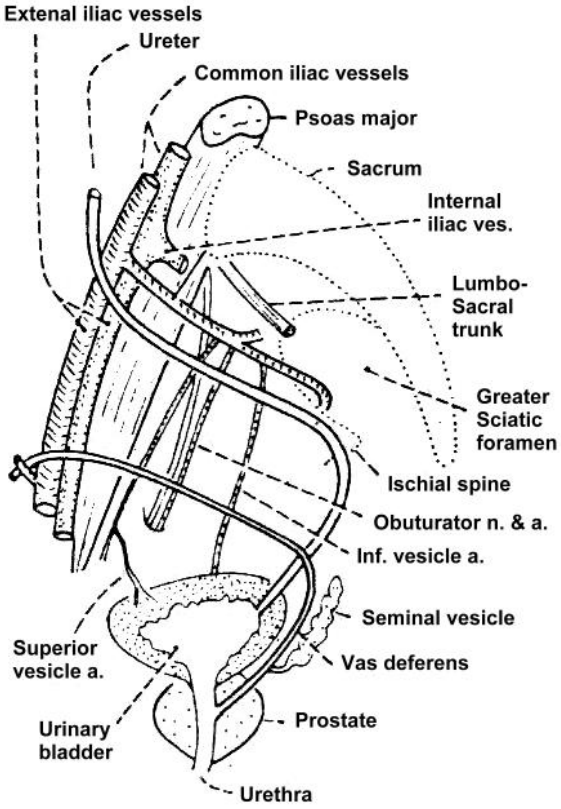
در مسیرش به سمت پائین:

الف- در عقب با: ۱- شریان ایلیاک داخلی، ۲- شاخه ارتباطی تنه شریان ایلیاک داخلی، ۳- ورید ایلیاک داخلی، ۴- تنه عصبی لومبوساکرال، و ۵- مفصل ساکروایلیاک مجاور است.

ب- در خارج با: ۱- فاسیای پوشاننده اوبتوراتور داخلی، ۲- شریان مثانه ای بالائی، ۳- عصب اوبتوراتور، ۴- شریان اوبتوراتور، ۵- ورید اوبتوراتور، ۶- ورید مثانه ای پائینی، و ۷- شریان رکتال میانی مجاور است. ۸- در زنان حد عقبی حفره تخمدانی را تشکیل می دهد (شکل ۲۷-۱).



شکل ۲۷-۱ مجاورتهای جلوئی بخش شکمی میزنای چپ.



شکل ۲۸-۱ مجاورات بخش لگنی میزنای.

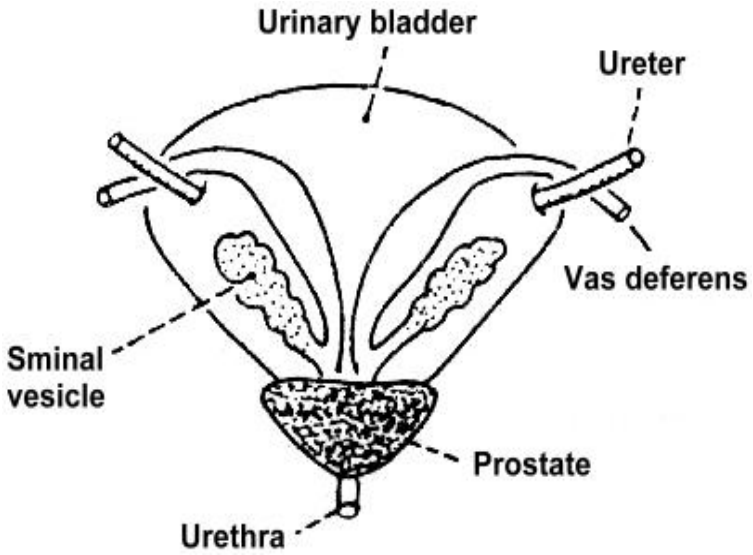
در مسیرش به سمت جلو:

الف- در مردان: ۱- در بالا، مجرای دفران میزنای را از سمت خارج به داخل قطع می کند، ۲- سمینال وزیکل در زیر و پشت میزنای قرار دارد، و ۳- وریدهای مثانه ای بخش انتهائی میزنای را احاطه می نمایند.

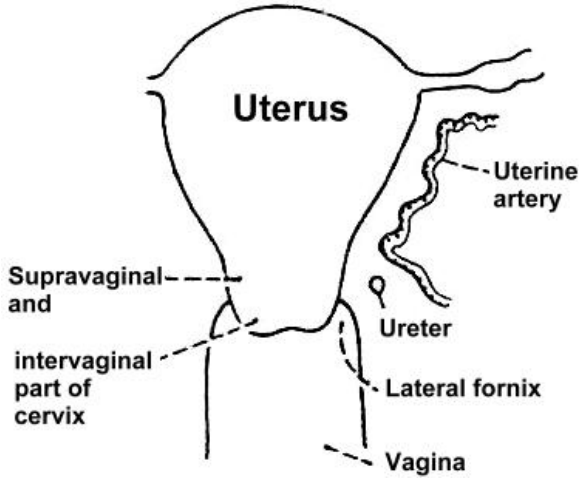
ب- در زنان: ۱- میزنای در بافت همبند خارج صفاقی بخش پائینی و داخلی رباط پهن رحمی قرار دارد، ۲- شریان رحمی ابتدا در بالا و جلوی میزنای (در فاصله ۲/۵ سانتیمتری آن) قـرار داشته، سپس از روی آن، از خـــارج به داخل عبور می کند، ۳- میزنای حدود ۲ سانتیمتری خارج بخش سوپرا واژینال گردن رحم قرار داشته و با فاصله اندکی از بالای فورنیکس خارجی واژن می گذرد و ۴- بخش انتهائی میزنای در جلو واژن قرار دارد (شکل ۲۸-۱).

٤- بخش درون مثانه ای میزنای

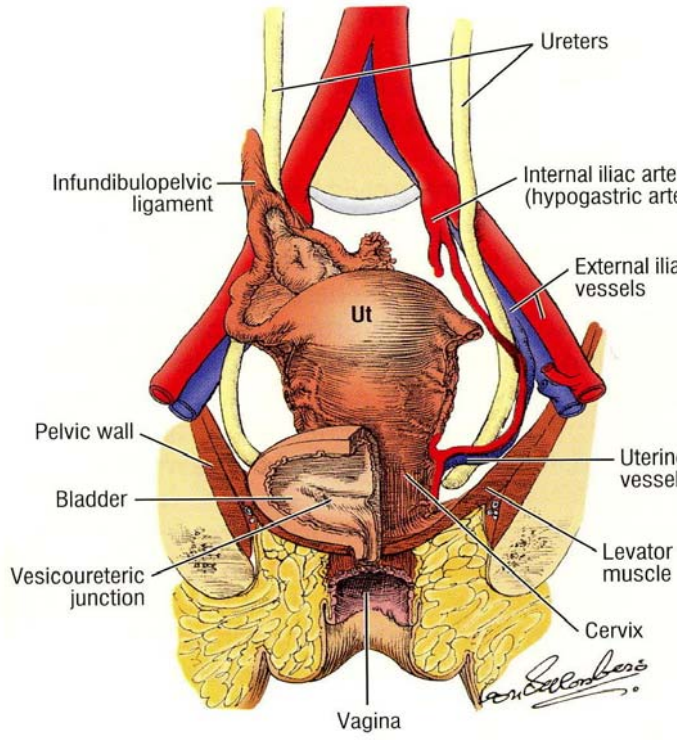
مسیر مایل درون مثانه ای میزنای مانند یک دریچه عمل می کند. بطوریکه مانع بازگشت ادرار از مثانه به میزنای می شود. سوراخ های میزنای در مثانه پر حدود ۵ سانتی متر و در مثانه خالی فقط ۲/۵ سانتی متر از هم فاصله دارند (شکل های ۲۰-۱ و ۴۱-۱).



شکل ۲۹-۱ نمای عقبی مثانه در جنس مذکر که مجاورات میزنای را با وازدفران و سمینال وزیکل نشان می دهد.



شکل ۳۰-۱ نمای جلوئی رحم و واژن در مجاورت میزنای با شریان رحمی، گردن رحم و واژن.



شکل ۳۱-۱ آناتومی حالب و ارتباطات آن با سایر ارگانهای لگنی در خانمها

خون رسانی

میزنای در طول خود بوسیله سه دسته شریان طویل خون رسانی می شود: ۱- بخش بالائی آن شاخه هایی از شریان کلیوی، و نیز ممکن است شاخه هایی از عروق گونادال یا کولیک دریافت نماید، ۲- بخش میانی شاخه هایی از آئورت و در پاره ای موارد شاخه هائی از عروق گونادی یا ایلیاک دریافت می کند، ۳- بخش لگنی میزنای توسط شاخه های عروق مثانه ای، رکتال میانی یا رحمی خون رسانی می شود. این شریانها که در فاصله نزدیکی به پریتونئوم چسبیده اند به شاخه های بالارو و پائین رو تقسیم شده و بعد از آنکه یک شبکه عروقی در سطح میزنای تشکیل دادند، این عضو را خون رسانی می کنند (شکل های ۳۰-۱ و ۳۱-۱).

در ۱۰٪ موارد بخش میانی میزنای تنها بوسیله شاخه های ریزی از عروق صفاقی خون رسانی می شود. در ۲٪ موارد با وجود آنکه چندین شریان بلند برای بخش میانی وجود دارد ولی بخش های بالائی و پائینی آن توسط عروق کوتاه خون رسانی می شوند.

عصب گیری

اعصاب سمپاتیک از $T_{10,11}$ و پاراسمپاتیک از S_{2-4} تأمین میشود. این اعصاب بواسطه شبکه های کلیوی، آئورتیک و هیپوگاستریک به میزنای می رسند. تمامی اعصاب عملاً حسی به نظر می آیند.

آناتومی کاربردی

۱- قولنج کلیوی (Renal colic) هنگام اسپاسم میزنای، درد شدیدی در اثر سنگ کلیه احساس می شود که اصطلاحاً قولنج نامیده می شود. این درد از ناحیه کمر آغاز شده و به کشاله ران، اسکروتوم (یا لب های بزرگ) و سطح داخلی ران کشیده می شود. این انتشار درد بدلیل عصب گیری مشابه میزنای و پوست مجاور آن از سگمان های همسان T_{11} تا L_2 می باشد.

۲- تنگی های طبیعی میزنای مکانهای مناسبی برای گیرافتادن سنگهای میزنائی می باشد.

مثانه و پیشآبراه
Urinary Bladder & Urethra

مثانه کیسه ای عضلانی است که در بخش جلوئی حفره لگن واقع شده و محل ذخیره موقتی ادرار می باشد .

اندازه، شکل و موقعیت

اندازه، شکل و موقعیت مثانه بر حسب سن و حجم ادرار آن متغییر است.
مثانه هنگام خالی بودن کاملاً در لگن جای دارد. ولی پس از پرشدن و افزایش حجم در حفره شکم بالا میرود به قدری که تا حد ناف و حتی بالاتر نیز کشیده می شود.

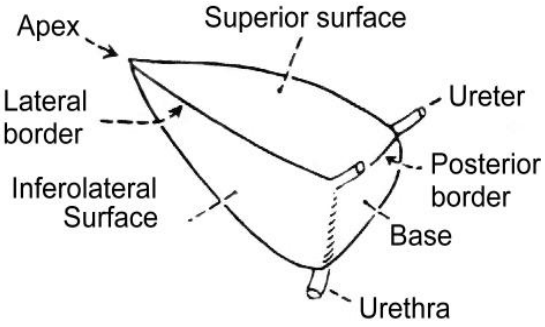
مشخصات خارجی.

الف- مثانه خالی بصورت یک هرم چهار وجهی است و دارای مشخصات زیر می باشد:
۱- رأس در بالا و جلو، ۲- قاعده در عقب، ۳- گردن که پائین ترین و ثابت ترین بخش مثانه می باشد، ۴- یک سطح بالائی، و دو سطح چپ و راست خارجی پائینی، و ۵- چهار کناره: دوتا خارجی، یکی جلوئی و یکی عقبی.
ب- مثانه پر تخم مرغی شکل بوده و دارای مشخصات زیر می باشد: ۱- رأس به سمت بالا و ناف جهت دارد، ۲- گردن در پائین قرارگرفته و نیز، ۳- دارای دو سطح جلوئی و عقبی است (شکل های ۳۲-۱ و ۳۳-۱).

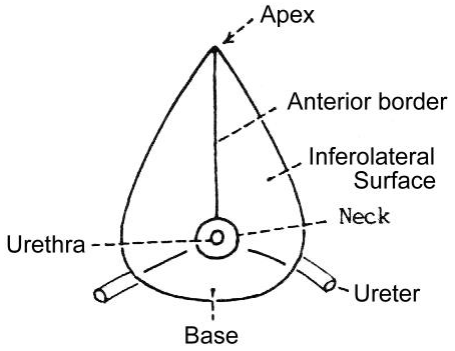
مجاورت ها

۱- رأس آن به کمک لیگامان نافی میانی (Median umbilical ligament) که بقایای اوراکوس (Urachus) جنینی است با ناف ارتباط دارد.
۲- قاعده: الف- در زنان با گردن رحم و واژن مجاور است. ب- در مردان بخش بالائی آن با وساطت بن بست رکتووزیکال، و بخش پائینی آن با وساطت کیسه های منی (Seminal vesicle) و بخش انتهائی مجرای دفران با رکتوم مجاور است. ناحیه مثلثی بین دو مجرای دفران توسط فاسیای رکتووزیکال (Denonvilliers fascia) پر شده است (شکل ۱۹).
۳- گردن پائین ترین و ثابت ترین بخش مثانه می باشد که در ۳ تا ۴ سانتیمتری عقب سیمفیزپوبیس و کمی بالاتر از صفحه مایل دهانه خروجی لگن قرار می گیرد. گردن توسط دهانه داخلی پیشآبراه (Urethra) سوراخ شده است. الف- در مردان گردن طوری روی قاعده پروستات قرار دارد که دیواره این دو عضو در یک راستا قرار می گیرند. ب- در زنان گردن با قسمتی از فاسیای لگنی که بخش بالائی پیشآبراه را نیز احاطه کرده مجاورت دارد (شکل ۳۴-۱).
در نوزادان مثانه در سطح بالاتری قرار می گیرد. بطوریکه دهانه داخلی پیشآبراه هم سطح کناره بالائی سیمفیزپوبیس دیده می شود. سپس به تدریج پائین آمده تا اینکه در دوران بلوغ و بعد از آن در سطح بالغین باقی می ماند.
۴- سطح بالائی: الف- در مردان کاملا توسط صفاق پوشیده شده و با کولون سیگموئید و قوس های ایلئوم مجاورت دارد. ب- در زنان بیشتر سطح بالایی مثانه توسط صفاق پوشیده شده، بجز بخش کوچکی که در نزدیکی کناره عقبی قرار داشته و با بخش سوپراواژینال گردن رحم ارتباط دارد. صفاق از سطح بالائی مثانه به تنگه رحم (Isthmus) میرود تا بن بست وزیکو-یوترین را بسازد.

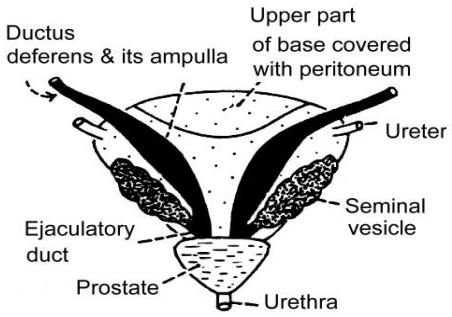
۵- سطح های خارجی پائینی: این سطح ها پوشش صفاقی ندارند. در جلو به کمک کناره جلوئی از یکدیگر، و در بالا توسط کناره خارجی از سطح بالائی جدا می شوند. الف- در مردان این سطح ها با پوبیس، رباط های پوبوپروستاتیک، چربی رتروپوبیک (Retropubic fat) و عضله لواتورآنی مجاور است. ب- در زنان همین مجاورت ها برقراراند با این تفاوت که رباط پوبووزیکال جایگزین رباط پوبوپروستاتیک می شود (شکل۳۲-۱).



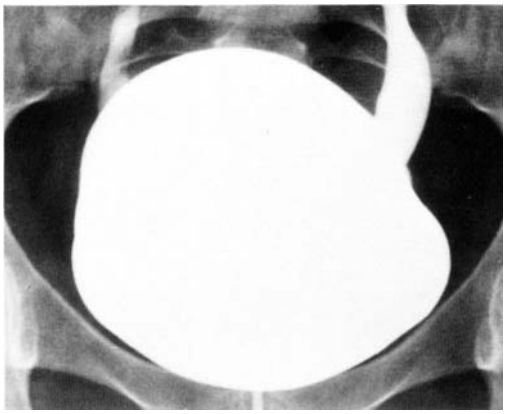
شکل ۳۲-۱. مثانه از نمای خارجی.



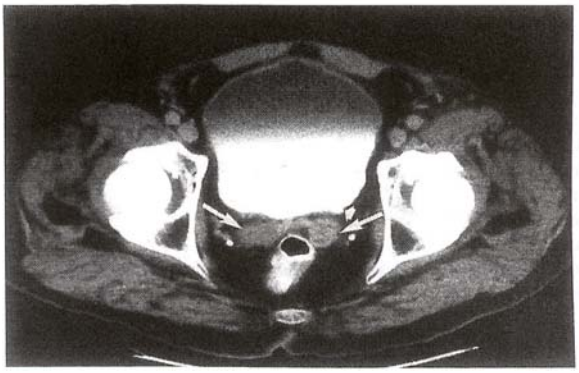
شکل ۳۳-۱ مثانه از نمای زیرین.



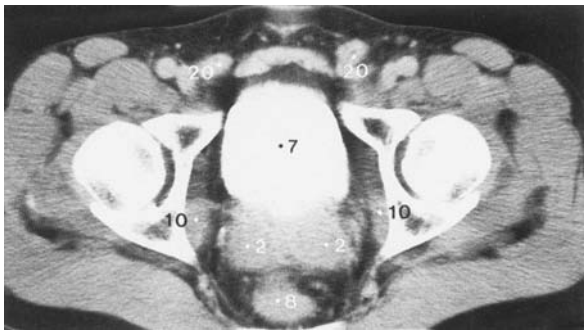
شکل ۳٤-۱. نمای عقبی مثانه مرد، مجاورتهای آن با مجاری و غدد جنسی.



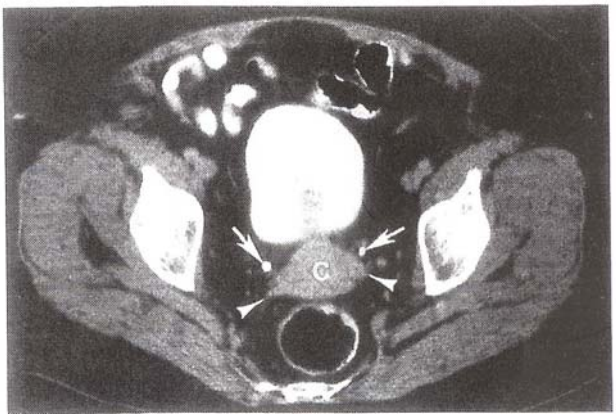
شکل ۳۵-۱ ماده حاجب در مثانه طبیعی



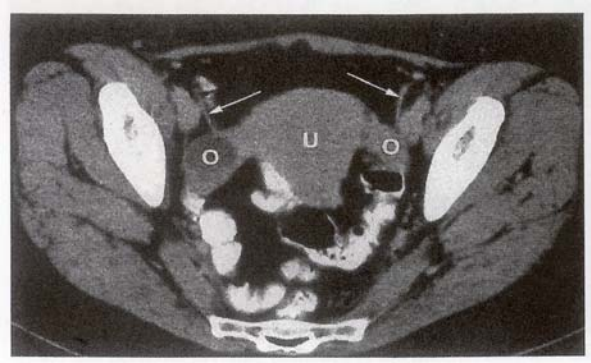
شکل ۳٦-۱ آناتومی طبیعی مثانه- Seminal vesicles (فلش)



شکل ۳۷-۱ CT لگن مرد- مثانه(۷) ، پروستات (۲)

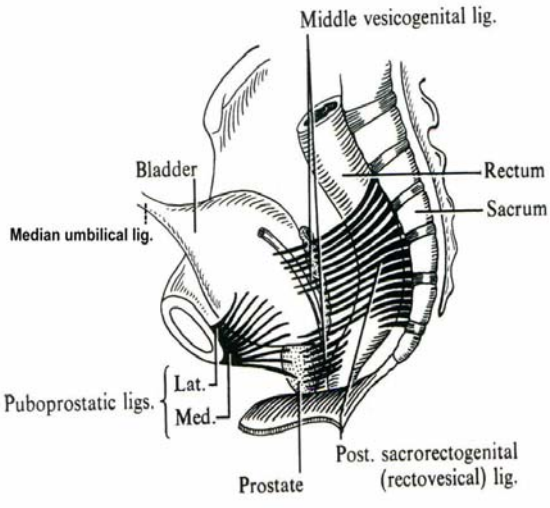


شکل ۳۸-۱ CT نرمال لگن زن- سرویکس (C) لیگامانهای کاردینال (نوک فلش)، حالبها (فلش کوتاه)

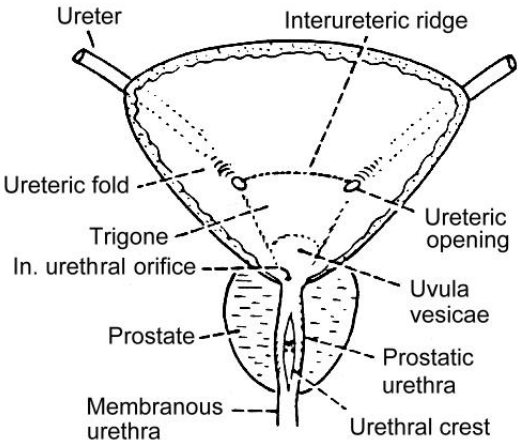


شکل ۳۹-۱ آناتومی طبیعی لگن زن – رحم (U)، تخمدانها (O) ، لیگامانهای round (فلش)

پس از پر شدن مثانه سطح های خارجی پائینی به سطح جلوئی منفردی تبدیل می شوند که صفاق فقط بخش بالائی آنـرا مـی پوشـاند. بخـش پائینی این سطح مستقیماً با دیواره جلوئی شکم ارتباط داشته، و از این طریق می توان در جراحی بدون گذشتن از صفاق به مثانه دسترسـی پیـدا کرد.



شکل ٤٠-١ نمای داخلی بخش پائینی دیواره لگن و رباط های مثانه.



شکل ٤١-١. برش کرونال مثانه و پروستات جهت نشان دادن سطح داخلی مثانه.

رباط های مثانه

الف- رباط های حقیقی:

١- رباط خارجی حقیقی (Lateral true lig.) از طرفین مثانه تا قوس تاندونی فاسیای لگنی امتداد دارد.

٢- رباط پوبوپروستاتیک خارجی (Lateral Puboprostatic lig.) به سمت عقب و پائین امتداد دارد.

٣- رباط پوبوپروستاتیک داخلی(Medial Puboprostatic lig.) ، با جهتی رو به پائین و عقب، از عقب پوبیس (نزدیکی سیمفیزپوبیس) تا غلاف پروستات کشیده شده است. رباط های دو طرف باهم کف فضای رتروپوبیک را می سازند.

در زنان رباط پوبوپروستاتیک با رباط پوبووزیکال که در اطراف گردن مثانه پایان می یابد جایگزین گشته است.
۴- رباط نافی میانی (Median umbilical lig.) ، در واقع بقایای اوراکوس می باشد.
۵- رباط عقبی مثانه (Posterior lig. of bladder) ، در طرفین قاعده مثانه و در طول شبکه وریدی مثانه به سمت عقب و بالا امتداد دارد (شکل ۴۰-۱).

ب- رباطهای کاذب:

در اطراف مثانه تعدادی چین صفاقی دیده می شود که هیچ گونه حمایتی از مثانه بعمل نمی آورند، و عبارتند از: ۱- چین نافی میانی، ۲- چین نافی داخلی، ۳- لیگامان کاذب خارجی که از چین صفاقی حفره پاراوزیکال بوجود آمده است، و ۴- رباط کاذب عقبی که از چین صفاقی ساکروژنیتال ساخته شده است.

سطح داخلی مثانه

در مثانه خالی بدلیل اتصالات سست مخاط با لایه عضلانی زیرین، بیشتر سطح داخلی مثانه ظاهری چین دار و نامنظم دارد. ولی یک ناحیه کوچک مثلثی در بخش پائینی قاعده مثانه وجود دارد که بدلیل اتصال محکم مخاط آن با لایه زیرین دارای سطحی صاف می باشد. این ناحیه را مثلث مثانه (Trigon of bladder) می نامند. رأس مثلث که به سمت جلو و پائین می باشد محل آغاز پیشآبراه (سوراخ داخلی پیشآبراه) می باشد. سوراخ یا ورودی دو میزنای در دو گوشه دیگر این مثلث جای دارند. این سوراخها در مثانه خالی ۲/۵ سانتیمتر و در مثانه پر ۵ سانتیمتر از هم فاصله دارند. لوب میانی پروستات در عقب سوراخ داخلی پیشآبراه و بر روی مثلث مثانه بصورت برجستگی خفیفی بنام زبانه (Uvula) دیده می شود. قاعده مثلث مثانه را ستیغ بین میزنائی (Interureteric ridge) می سازد که در واقع ادامه عضلات طولی دو میزنای می باشد. ستیغ بین میزنائی تا بخش بینابینی میزنای ها نیز امتداد می یابد و چین های میزنائی (Ureteric folds) نامیده می شود (شکل ۴۱-۱).

ظرفیت مثانه

ظرفیت میانگین مثانه در بالغین ۲۲۰ میلی لیتر است که بین ۱۲۰ تا ۳۲۰ میلی لیتر متغیر می باشد. وقتی که حجم ادرار به بالاتر از حد میانگین (۲۵۰ تا ۳۰۰ میلی لیتر) برسد احساس دفع ادرار ایجاد می شود. در پاره ای موارد ممکن است که حجم ادرار به ۵۰۰ میلی لیتر برسد که درد آور است. درد راجعه مثانه در بخش پائینی دیواره شکم، صفاق و پنیس احساس می شود (T_{11} تا L_2، S_2 تا S_4).

خون رسانی

۱- منبع اصلی تأمین خون مثانه شریان مثانه ای بالائی و پائینی میباشند که از تنه جلوئی شریان ایلیاک داخلی جدا شده اند.
۲- شریانهای ابتوراتور و گلوتئال پائینی، و نیز در زنان شریان رحمی و واژنی منابع فرعی تأمین کننده خون این عضو می باشند. توضیح اینکه عروق مثانه از طریق پدیکول های خلفی و خارجی به مثانه وارد می شود (شکل ۳۱-۱).

تخلیه وریدی

در دو سطح طرفی مثانه شبکه وریدی مثانه ای (Vesical venous plexus) قرار دارند. ورید های این شبکه از طریق رباط عقبی مثانه به ورید های ایلیاک داخلی تخلیه می شوند.

تخلیه لنفاوی

اکثر عروق لنفاوی مثانه به گره های لنفاوی ایلیاک خارجی ختم میشوند. تعدادی نیز ممکن است به گره های لنفاوی ایلیاک داخلی یا آئورتی طرفی تخلیه شوند.

عصب گیری

مثانه توسط شبکه وزیکال که از شبکه هیپوگاستریک مبدأ میگیرد عصب دهی می شود. این شبکه حاوی هر دو نوع رشته عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک می باشد. این دو نوع عصب دارای هر دو نوع عصب حرکتی (وابران) و حسی (آوران) می باشند.

۱- رشته های پاراسمپاتیک وابران ($S_{2,3,4}$)، موجب تحریک عضلات جدار مثانه شده و از طرف دیگر سبب شل شدن اسفنگتر داخلی آن می شوند. اگر این الیاف عصبی آسیب ببینند دفع ادرار بطور طبیعی امکان پذیر نخواهد بود.

۲- گفته می شود که رشته های سمپاتیک وابران (T_{11} تا L_2) سبب شل شدن (بازدارنده) عضلات جدار مثانه و انقباض اسفنگتر این عضو می شوند. برخی نیز این اعصاب را منحصراً وازوموتور می دانند.

۳- عصب شرمی پیکری (Somatic pudendal nerve) با منشاء $S_{2,3,4}$ اسفنگتر ارادی پیشآبراه را عصب می دهد.

۴- اعصاب حسی: حس درد حاصل از کشیدگی یا اسپاسم (گرفتگی) عضلات دیواره مثانه بیشتر توسط الیاف عصبی پاراسمپاتیک و مقداری نیز با الیاف سمپاتیک منتقل می شود. انتقال حس درد مثانه از طریق طناب نخاعی و دسته عصبی اسپینوتالامیک خارجی آن، و انتقال پیام پر شدن مثانه از ستون های عقبی نخاع انجام می شود. لذا جراحی دو طرفه بخش جلوئی طرفی طناب نخاعی، موجب از بین رفتن کامل حس درد مثانه شده ولی در حس آگاهی از پر شدن مثانه اختلالی وارد نمی کند.

آناتومی کاربردی

۱- ضربه وارده بر بخش پایینی دیواره جلوئی شکم ممکن است موجب پارگی مثانه به داخل صفاق گردد.

۲- بزرگ شدن پروستات و یا انسداد طولانی مدت پیشآبراه موجب انسداد مزمن ادرار و ضخیم شدن مثانه (Trabeculate bladder) می گردد.

۳- در جراحی بخش بالای پوبیک مثانه (Suprapubic cystotomy) هنگامیکه مثانه حاوی بیشتر از ۳۰۰ میلی لیتر مایع باشد دیواره جلوئی این عضو مستقیماً در برابر دیواره جلوئی شکم قرار گرفته و لذا دسترسی به آن بدون وارد شدن به صفاق ممکن می گردد.

۴- بی اختیاری ادرار: تخلیه ادرار اصولا یک عمل رفلکسی میان مسیرهای حسی و حرکتی می باشد. (این موضوع در بخش فیزیولوژی کاملاً شرح داده خواهد شد).

۵- مثانه نابجا (Ectopia vesica یا Extrophy): یک ناهنجاری تکاملی است که سبب میشود بخش زیر نافی دیواره جلوئی شکم (از ناف تا استخوانهای پوبیس) و دیواره جلوئی مثانه تشکیل نشود. در این حالت تریگون و دهانه ورودی دو میزنای در سطح قابل رویت می باشد، و پیشآبراه در سطح پشتی پنیس باز می ماند.

پیشآبراه مذکر

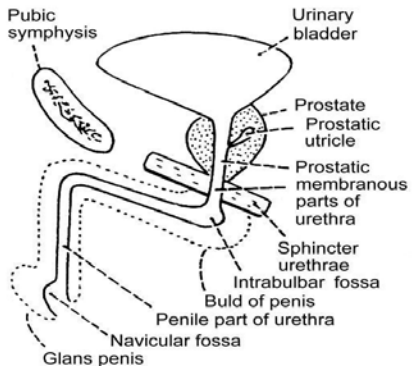
پیشآبراه مذکرMale urethra دارای طولی حدود ۱۸ تا ۲۰ سانتیمتر می باشد. وقتی آلت تناسلی در حالت ارکشن نباشد پیشابراه دارای دو قوس طولی است و در مجموع به شکل S دیده می شود. پس از نغوذ آلت قوس دیستال حذف شده و بشکل J در می آید.
پیشآبراه از دهانه پیشابراهی داخلی (در گردن مثانه) آغاز و تا دهانه خارجی در نوک آلت تناسلی امتداد دارد (شکل ۴۲-۱).

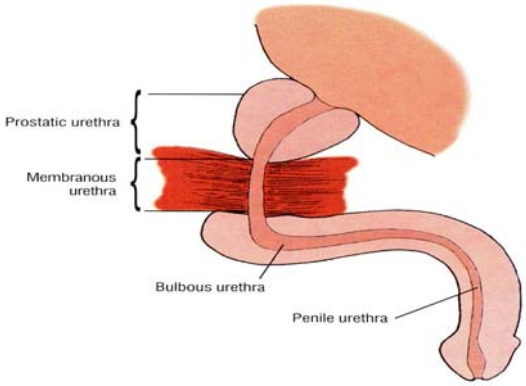
بخشهای مختلف پیشآبراه

الف- بخش پروستاتی (Prostatic part)، از داخل پروستات عبور می کند.
ب- بخش غشائی (Membranous part)، در فضای پرینئال عمقی قرار داشته و توسط اسفنگتر پیشآبراهی احاطه شده است.
ج- بخش اسفنجی (Spongy or Penile part) که از درون بولب وتنه پنیس می گذرد.
بخش پروستاتی ۳ سانتیمتر، بخش غشائی ۱/۵ تا ۲ سانتیمتر و بخش اسفنجی ۱۵ سانتیمتر طول دارند. بخش پروستاتی در مقطع عرضی نیمه هلالی و دارای تحدبی رو به بالاست. بخش غشائی ستاره ای شکل و بخش اسفنجی شبیه به یک چاک عرضی می باشد. دهانه خارجی پیشآبراه به شکل یک چاک طولی است (شکل ۴۲-۱).

الف- بخش پروستاتی پیشآبراه

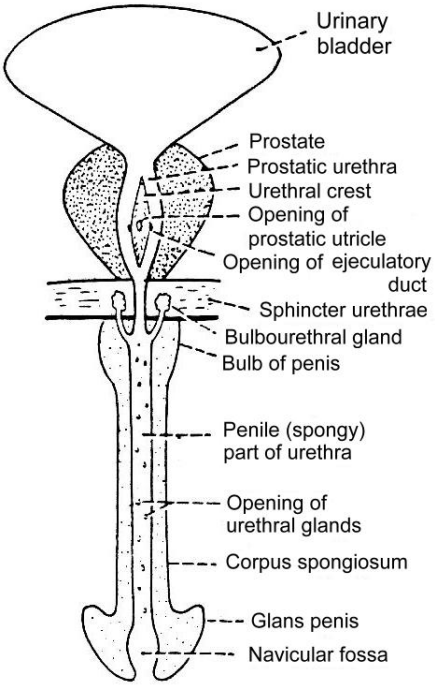
از دهانه داخلی پیشآبراه آغاز شده و با مسیری عمودی در بخش جلوئی پروستات به پائین می رود.
این بخش پهن ترین و قابل اتساع ترین بخش پیشآبراه مذکر می باشد. بیشترین پهنای آن در بخش میانی و کم ترین پهنای آن در محل اتصال به بخش غشایی می باشد.
دیواره عقبی پیشآبراه پروستاتی (کف) دارای مشخصات زیر می باشد: ۱- ستیغ پیشآبراهی (Urethral crest) ، که یک چین طولی از جنس غشاء مخاطی است، ۲- در وسط این ستیغ برآمدگی کوچک کولیکولوس سمینالیس (Colliculus seminalis) قرار دارد. این برآمدگی دارای سوراخی است که از طریق آن یوتریکول پروستات (Prostatic utricle) به داخل پیشآبراه پروستاتی باز می شود. در طرفین کولیکولوس سمینالیس ورودی مجاری انزالی دیده می شوند، ۳- سینوس های پروستاتی (Prostatic sinuses)، دو ناودان عمودی در طرفین ستیغ پیشآبراهی هستند که ۲۰ تا ۳۰ دهانه غده پروستاتی در آن باز می شود (شکل های ۴۴-۱ و ۴۲-۱).
یوتریکل پروستات کیسه بن بستی است با طول ۶ میلی متر که در داخل پروستات جای دارد. در بین لوب های عقبی و میانی غده پروستات با جهتی رو به بالا و عقب قرار گرفته و از نظر جنین شناسی با رحم (یا واژن) منشاء مشترکی دارد.





شکل ٤٢-١. نمای چپ برش ساژیتال پیشآبراه مذکر جهت نشان دادن بخشهای مختلف آن.

شکل ۴۳-۱ VCUG و نمای نیمرخ مجرای پیشابراه مذکر



شکل ٤٤-١. نمای جلوئی پیشآبراه مذکرکه در یک راستا قرار داده شده و با برش کرونال باز شده است.

ب- بخش غشائی پیشآبراه

این بخش با جهتی رو به پائین و اندکی جلو از فضای پرینئال عمقی گذشته و غشا پرینئال را در نزدیکی ۲/۵ سانتیمتری عقب و پائین سیمفیزپوبیس سوراخ می کند. این بخش باریک ترین و کم اتساع ترین بخش پیشآبراه می باشد. و توسط اسفنگتر پیشآبراهی (اسفنگتر خارجی) احاطه می شود. غدد بولبویورترال یا غدد کوپر در طرفین بخش غشائی پیشابراه جای دارند. مجرای این غدد پس از عبور از غشاء پرینئال در بخش اسفنجی پیشآبراه سر باز می کنند. علاوه بر این دو غده تعداد بیشماری غدد کوچک پیشآبراهی (Urethral glands) نیز وجود دارند که در همین بخش از پیشآبراه سر باز می کنند (شکل ۴۴-۱).

ج- بخش اسفنجی پیشآبراه

قسمت ابتدایی این بخش ثابت و بی حرکتی است. ابتدا در بولب پنیس به جهت بالا و جلو امتداد دارد، سپس در جلوی سیمفیزپوبیس و در جسم غاری بعنوان بخش آزاد به پائین میرود تا در دهانه خارجی پیشآبراه در گلنس پنیس پایان یابد.

بخش اسفنجی با قطر حدود ۶ میلی متر هنگام عبور از درون تنه پنیس در نواحی زیر قدری متسع می گردد. الف- در همان ابتدا، برای تشکیل حفره داخل بولی (Intrabular fossa) به سمت کف و طرفین متسع می شود، ب- در گلنس برای تشکیل حفره ناویکولار (آخرین حفره، که به سمت سقف و طرفین متسع می گردد). دهانه خارجی پیشآبراه باریکترین بخش پیشآبراه درجنس مذکر می باشد که در برش ساژیتال بصورت چاکی بطول ۶ میلی متر دیده می شود. این دهانه در هر طرف بکمک لبه کوچکی محدود می گردد.

مجاری غدد بولبویورترال حدود ۲/۵ سانتی متر پایین تر از غشاء پرینئال در بخش ثابت پیشآبراه اسفنجی سر باز می کنند. بجز بخش جلوئی پیشآبراه، در سایر قسمتهای آن تعداد زیادی غدد پیشآبراهی (Litter gland) با دهانه رو به جلو وجود دارند که به پیشآبراه اسفنجی ختم می شوند. علاوه بر ورودی این غدد، تعدادی ریسس یا لاکونای جامی شکل کوچک (Lacunae of Morgani) دیده می شوند که با جهتی مایل به جلو باز می شوند. یکی از ریسس ها که بزرگترین است و لاکونا مگنا نام دارد در سقف حفره ناویکولا باز می شود. لاکوناها مجاری غدد یورترال را دریافت می کنند.

اسفنگترهای پیشآبراهی

۱- اسفنگتر پیشآبراهی داخلی (Internal urethral sphincter) یا اسفنگتر مثانه ای که غیر ارادی بوده و رشته های عصبی خودرا از T_{12} و L_1 دریافت می کند. این الیاف عصبی گردن مثانه و بخشی از پیشآبراه را که در بالای مجرای انزالی قرار دارد عصب رسانی می کنند. اسفنگتر داخلی از اجتماع الیاف عضلانی صاف، الیاف کلاژن و الاستیک فراوان ساخته شده است. در مورد نقش این اعصاب در دفع ادرار، نظرات متفاوتی وجود دارد.

۲- اسفنگتر پیشآبراهی خارجی (External urethral sphincter) یا اسفنگتر پیشآبراهی: این اسفنگتر ارادی است و الیاف عضله مخطط آن از شاخه پرینئال عصب پودندال (S_{2-4}) عصب دریافت می کنند. این اسفنگتر، پیشآبراه غشائی را بصورت ارادی کنترل می نماید. برای شروع عمل دفع ادرار نیاز به شل شدن کف لگن از جمله اسفنگتر پیشآبراهی می باشد. بعضی از مولفین معتقدند که دفع ادرار با انقباض عضلات جدار مثانه و یا انبساط اسفنکتر مثانه آغاز می شود (شکل ۴۴-۱).

عروق خونی و لنف پیشآبراه

پیشآبراه توسط عروق خونی پروستات و پنیس خونرسانی می شود. لنف بخش های پروستاتی و غشائی آن به گره های ایلیاک داخلی و مقداری نیز به گره های ایلیاک خارجی تخلیه می شود. لنف بخش اسفنجی به گره های اینگوینال عمقی رانده شده و ممکن است بخشی از آن به گره های اینگوینال سطحی و ایلیاک خارجی تخلیه شوند.

آناتومی کاربردی

۱- کاتتر زدن مثانه (Catheterization of bladder) ، در مواردی که مریض قادر به دفع ادرار نیست لوله ای لاستیکی یا فلزی بنام کاتتر را از طریق پیشآبراه به مثانه وارد می کنند. هنگام این کار باید به قوسهای پیشآبراه که قبلاً شرح آن گذشت توجه داشت. باید دقت شود که انتهای کاتتر به لاکوناهای رو به جلو گیر نکند. با فشار عبور دادن کاتتر موجب ایجاد مسیر نابجا در دیواره پیشآبراه خواهد شد.

۲- پارگی پیشآبراه: ممکن است در اثر برخورد شیئی تیز به زیر استخوان پوبیس پیشآبراه پاره شده و موجب نشت ادرار به خارج بشود.

۳- عفونت پیشآبراه را Urethritis می نامندکه ممکن است موجب تنگی (Stricture) این مجرا گردد.

۴- Hypospadias. ناهنجاری شایعی است که در بخش بالینی کاملاً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

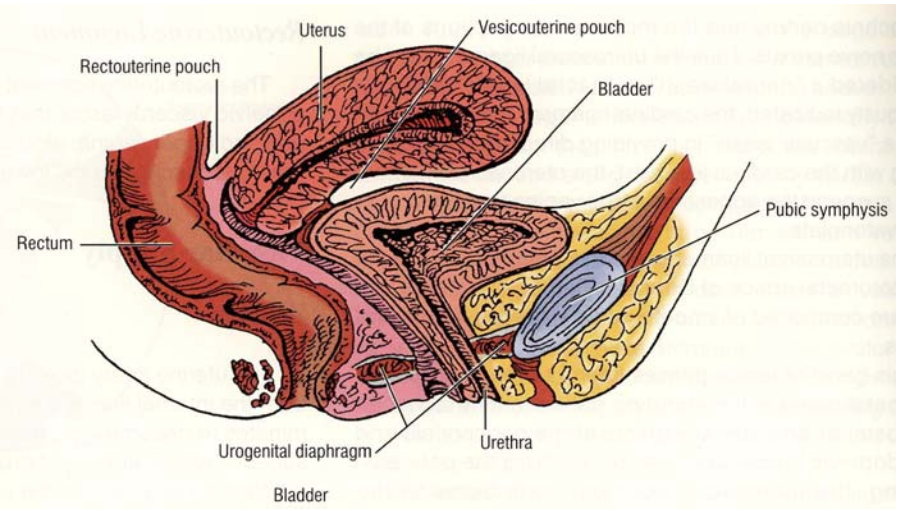
پیشآبراه جنس مونث

Female urethra

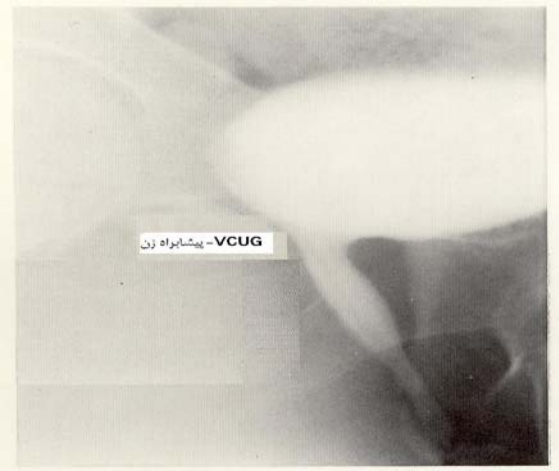
پیشآبراه جنس مونث ۴ سانتیمتر طول و ۶ میلیمتر قطر دارد. از نظر تکاملی با آن بخش از پیشابراه پروستاتی که در بالای دهانه یوتریکل پروستات قرار دارد منشاء مشترکی دارد.

این مجرا از سوراخ پیشآبراهی داخلی (در گردن مثانه) آغاز گشته و در پنج سانتیمتری عقب و وسط سیمفیزپوبیس در بالای دهلیز واژن پایان می یابد. در این مسیر در دیواره جلوئی واژن به جلو و پائین رفته و از دیافراگم یوروژنیتال(اسفنکتر ارادی) عبور می کند تا به سوراخ پیشآبراهی خارجی در دهلیز واژن ختم شود. در نمای برش عرضی، این مجرا در بالا هلالی، در وسط ستاره ای شکل و در پائین عرضی قرار می گیرد. سوراخ خارجی پیشآبراه بصورت یک چاک ساژیتال با دولبه چپ و راست دیده می شود (شکل ۴۵-۱).

مخاط پر چین پیشآبراه حاوی تعداد زیادی غدد مخاطی و لاکونا است که به پیشآبراه باز می شوند. مجموعه غدد مخاطی بخش بالائی پیشآبراه در هر طرف را غدد پارایورترال (Skene) می نامند که معادل پروستات مردان می باشد.



شکل ٤٥-١- مجرای پیشابراه در جنس مؤنث و ارتباطات آن



شکل ٤٦-١ پیشابراه طبیعی در جنس مؤنث

دفع ادرار (Micturition) . در بخش فیزیولوژی موضوع کاملاً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

منابع:

١- حیدری م ح و همکاران، آناتومی چورازیا- آناتومی تنه برای متخصصین، دستیاران و دانشجویان پزشکی و پیراپزشکی چاپ دوم، انتشارات امید سال١٣٨۴

2. David Sutton, Text Book of Radiology and Medical Imaging 2002

فصل دوم

بافت شناسی

بافت شناسی

دکتر صدیقه هنرپرور- دکتر عباس پیریایی

اهداف:

دانشجویان پس از مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- بخشهای مختلف کلیه را شناسایی نمایند.
- ساختار بافتی کپسول کلیه را توضیح دهند.
- بخشهای مختلف نفرون را شناسایی نموده و ساختار آنها را توضیح دهند.
- جسمک کلیوی و اجزای دخیل در ایجاد سد تصفیه ای را توصیف نمایند.
- اجزای دستگاه جنب گلومرولی کلیه را توضیح دهند.
- سیستم مجاری جمع کننده ادرار درون کلیه را شرح دهند.
- نحوه خونرسانی کلیه و ساختارهای ویژه آن را توضیح دهند.
- ساختار بافت شناسی لگنچه کلیوی و میزنای را شرح دهند.
- ساختار مثانه و اپیتلیوم ویژه ادراری را توضیح دهند.
- پیشابراه را شناسایی نموده و تفاوتهای آن را در جنس مذکر و مؤنث شرح دهند.

دستگاه ادراری شامل یک جفت کلیه، یک جفت میزنای، یک مثانه، و یک پیشابراه است. این دستگاه از طریق یک روند پیچیده که شامل تصفیه (Filtration)، باز جذب (Reabsorption)، و ترشح (Secretion) می باشد، در حفظ ثبات محیط داخلی بدن (Homeostasis) شرکت دارد. ادراری که در کلیه ها تشکیل می شود به میزنای ها تحویل داده شده، و از طریق آنها به مثانه (اندام ذخیره کننده ادرار) هدایت می شود. مثانه نیز در هنگام تخلیه، از طریق پیشابراه ادرار را به خارج از بدن هدایت می کند.

کلیه

کلیه ها اندام های بزرگ، لوبیائی شکل و مایل به قرمز اند که دارای یک کنار محدب و یک کنار مقعر (که ناف نامیده می شود) می باشند. ناف کلیه محلی است که میزنای، ورید کلیوی، شریان کلیوی، عروق لنفاوی و اعصاب وارد کلیه شده، یا از آن خارج می شوند. **میزنای در محل ورود به کلیه** وسیع شده و لگنچه کلیوی (Renal Pelvis) را می سازد. لگنچه کلیوی در داخل کلیه به دو یا سه کالیس اصلی (Major Calyx) تقسیم می شود. هر کالیس اصلی نیز منشعب شده و چند کالیس فرعی (Minor Calyx) را ایجاد می کند.

در برش کرونال کلیه و با چشم غیر مسلح، یک ناحیه قشری (Cortex) و یک ناحیه مرکزی (Medulla) تشخیص داده می شود. ناحیه قشری ظاهری قهوه ای تیره و دانه دار دارد، در حالیکه مدولا دارای مناطق مجزای رنگ پریده، و مخروطی شکل به نام هرمهای کلیوی می باشد. در این برش همچنین لگنچه کلیوی و انشعابات آن (کالیس ها) دیده می شوند (شکل ۱-۲).

کلیه ها توسط **کپسولی** نازک و محکم از جنس بافت همبند متراکم نامنظم که به ندرت حاوی رشته های الاستیک و سلولهای عضله صاف می باشد، احاطه شده است. کپسول بطور عمده توسط یک بافت همبند سست به

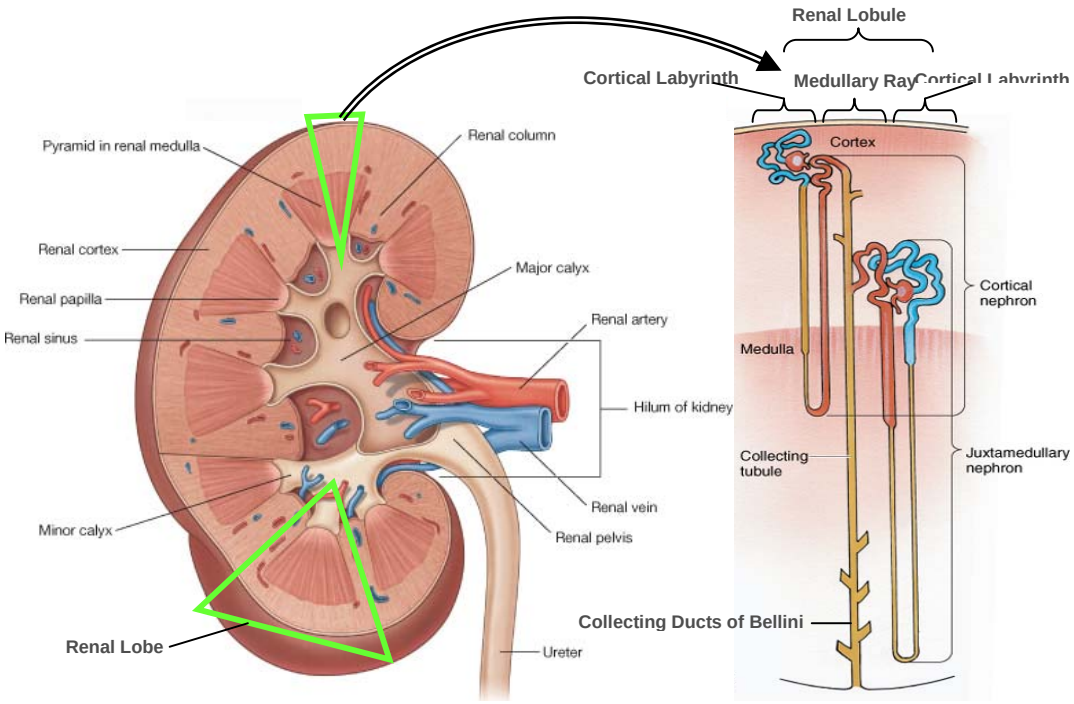
سطح کلیه چسبیده است. بنابر این به جز در ناف کلیه که کپسول به سختی به کلیه وعناصر موجود در ناف اتصال می یابد، می توان به راحتی آن را از سطح کلیه جدا نمود.

مدولای کلیه شامل هرم های کلیوی یا مدولاری یا مالپیگی (Renal or Medullary or Malpighian Pyramid) و ستون های کلیوی برتین (Bertin Column) می باشد. در هر کلیه ۱۸-۱۰ ساختمان مخروطی یا هرمی شکل موسوم به هرمهای مدولاری وجود دارد. قاعده هر هرم به سمت قشر قرار دارد و مرز بین قشر و مدولا را تشکیل می دهد، در حالیکه راس هرم تحت عنوان پاپیلای کلیوی شناخته می شود که به سمت ناف کلیه قرار داشته و به داخل کالیس فرعی برجسته می شود. راس هر پاپیلا توسط حدود ۲۰ روزنه مربوط به مجاری بلینی سوراخ شده، که به آن ظاهری غربال مانند میدهد. ساختمان هرمهای مدولاری از لوله ها ی جمع کننده ادرار (Collecting Tubules) و مجاری جمع کننده بلینی (Collecting Ducts of Bellini) تشکیل یافته است. هرم های مجاور بوسیله نواحی قشر مانندی به نام ستون های کلیوی (ستونهای برتین) از یکدیگر جدا می شوند. یک هرم مالپیگی به همراه نیمی از ستونهای برتین اطرافش و همچنین بخشی از قشر که آن را احاطه می کند یک لوب کلیوی نامیده می شود (شکل ۱-۲).

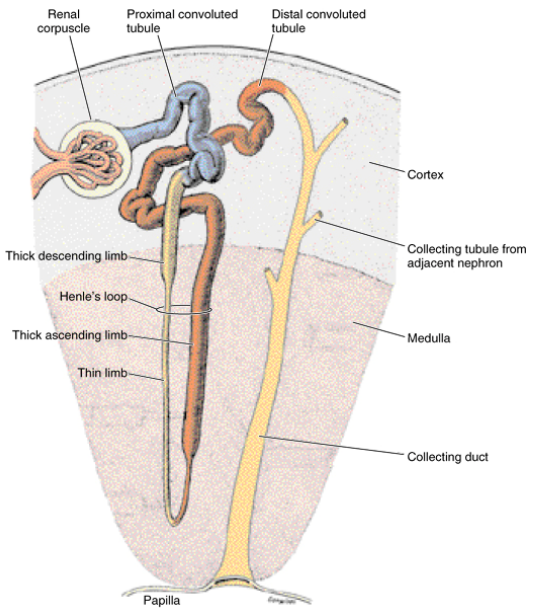
قشر کلیه شامل لابیرنت قشری (Cortical Labyrinth) و شعاع های مدولاری (Medullary Rays) **است.** شعاع های مدولاری که آرایشی شعاعی و ظاهری مخطط دارند در واقع مقطع طولی لوله های نزولی و صعودی هنله، و لوله های جمع کننده می باشند که از مدولا به قشر امتداد می یابند. لابیرنت بخشی از قشر است که در فاصله شعاع های مدولاری قرار دارد و شامل جسمک کلیوی یا مالپیگی (Renal or Malpighian Corpuscle)، لوله پیچیده نزدیک، لوله پیچیده دور و ناحیه قوسی لوله های جمع کننده است. یک شعاع مدولاری به همراه نیمی از لابیرنت قشری که آن را احاطه می کند تحت عنوان لبول کلیوی شناخته می شود، که به صورت یک ساختار مخروطی شکل به داخل مدولا امتداد می یابد (شکل۱-۲).

همانند بسیاری از اندامهای بدن بافت کلیه نیز شامل استروما و پارانشیم می باشد. بافت استرومای کلیه که بافت بینابینی نامیده می شود از جنس بافت همبند رتیکولار است که پارانشیم کلیه را حمایت می کند. پارانشیم کلیه از تعداد زیادی لوله های ادراری (Uriniferous Tubules) یا واحدهای دفعی (Excretory Unit) تشکیل شده که شامل نفرون (Nephron) و مجاری جمع کننده ادراری می باشد که تا رأس پاپیلا ادامه دارد.

هر کلیه شامل ۴-۱ میلیون نفرون (واحد ساختاری و عملکردی کلیه)، و هر نفرون شامل یک جسمک کلیوی، لوله پیچیده نزدیک (Proximal Convoluted Tubule) ، شاخه های نازک و ضخیم قوس هنله (Henles Loop) ، و لوله پیچیده دور (Distal Convoluted Tubule) می باشد. بدنبال لوله پیچیده دور لوله ها و مجاری جمع کننده قرار دارند. توجه نمایید که لوله ها و مجاری جمع کننده جزء نفرون به حساب نمی آیند، اما اجزاء انتهایی لوله های ادراری یا واحد های دفعی می باشند (نفرون و مجاری جمع کننده از نظر جنینی نیز خاستگاه متفاوتی دارند). هر نفرون توسط بخش قوسی لوله جمع کننده تخلیه می شود، چندین لوله جمع کننده به یک مجرای جمع کننده متصل می شوند. چندین لوله جمع کننده در بخشهای عمیق تر مدولا به هم وصل شده و مجاری بزرگ و بزرگتری را می سازند. بزرگترین مجاری که مجاری بلینی هستند پاپیلای کلیوی را در ناحیه غربالی سوراخ کرده و به کالیسهای فرعی تخلیه می شوند. همه لوله های ادراری ماهیت اپیتلیالی دارند، و توسط یک تیغه پایه (Basal Lamina) از استروما جدا می شوند (شکل ۲-۲).



شکل ۱-۲، تصویر شماتیک برش کرونال کلیه که اجزاء و بخشهای مختلف آن را در دید ماکروسکوپیک (سمت چپ) و میکروسکوپیک (سمت راست) نشان می دهد. به لوب و لبول کلیوی دقت نمایید.



شکل ۲-۲، تصویر شماتیک یک نفرون و مجاری جمع کننده ادرار که مجموعا یک واحد ادراری (دفعی) را بوجود می آورند. بخشهای مختلف این واحد ادراری روی شکل نامگذاری شده اند.

جسمک های کلیوی

هر جسمک کلیوی حدود ۲۰۰ میکرومتر قطر داشته و شامل یک کلاف مویرگی (Glomerulus) است که بوسیله یک کپسول دو لایه از جنس بافت پوششی به نام کپسول بومن (Bowman's capsule) احاطه شده است. لایه داخلی یا لایه احشائی (Visceral Layer) این کپسول مویرگهای گلومرولی را در بر می گیرد، و لایه خارجی یا لایه جداری(Parietal Layer) حد بیرونی جسمک کلیوی را مشخص می نماید. بین دولایه کپسول بومن فضای ادراری قرار دارد که مایع تصفیه شده از خون وارد آن می شود. هر جسمک دارای یک قطب عروقی و یک قطب ادراری است. قطب عروقی (Vascular pole) محلی است که شریانچه آوران (Afferent Arteriole) به جسمک کلیوی وارد شده و شریانچه وابران (Efferent Arteriole) از آن خارج می شود. قطب ادراری (Urinary Pole) جسمک کلیوی محلی است که لوله پیچیده نزدیک از آن شروع می شود. شریانچه آوران پس از ورود به جسمک کلیوی معمولاً به ۵-۲ شاخه اولیه تقسیم می شود که هر یک از این شاخه ها به مویرگهائی منشعب می گردد که در مجموع گلومرول کلیوی را تشکیل میدهند (شکل ۳-۲).

بنابراین گلومرول از چند دسته مویرگی که از شاخه های شریانچه آوران منشعب می شوند و بایکدیگر ارتباطاتی دارند تشکیل شده است. بافت همبند طبقه ادوانتیس شریانچه آوران وارد کپسول بومن نمی شود، در عوض نوع خاصی سلول به نام سلولهای مزانژیال (Mesangial Cells) جایگزین سلولهای بافت همبند طبیعی شریانچه می گردد. دو دسته سلول مزانژیالی وجود دارد: سلولهای مزانژیال خارج گلومرولی که در قطب عروقی قرار دارند، و سلولهای مزانژیال داخل گلومرولی که در داخل جسمک کلیوی قرار دارند و شبیه سلولهای دور عروقی (Pericyte) می باشند (شکل ۷-۲). مویرگهای تشکیل دهنده گلومرول از نوع مویرگهای منفذدار بدون دیافراگم است. سلولهای اندوتلیال آنها به مقدار زیادی باریک شده اند و فقط در ناحیه ای که حاوی هسته می باشد قدری برجسته می شوند. این سلولها دارای منافذ بزرگی به قطر ۹۰ -۷۰ نانومتر می باشند و سطح خارجی آنها توسط تیغه پایه منظمی پوشیده می شود (شکل ۳-۲ و ۴-۲).

لایه خارجی کپسول بومن از بافت پوششی سنگفرشی ساده ای تشکیل یافته که بوسیله یک تیغه پایه و یک لایه نازک از رشته های رتیکولر محافظت می شود. این بافت پوششی سنگفرشی در قطب ادراری به بافت پوششی مکعبی یا استوانه ای کوتاه که مختص لوله پیچیده نزدیک است تبدیل می گردد.

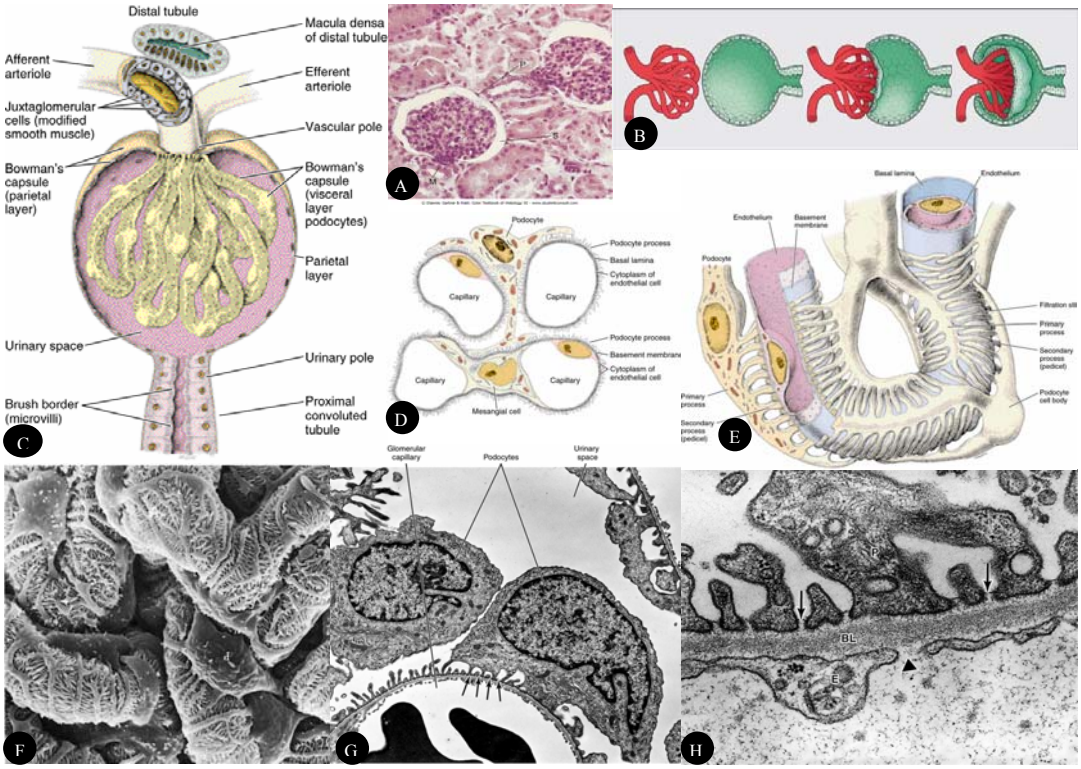
لایه احشایی کپسول بومن از سلولهای پوششی بسیار تغییر شکل یافته ای که زوائد سلولیشان به عنوان فیلتر عمل می کنند تشکیل شده است. این سلولهای بزرگ که پودوسیت (Podocyte) نامیده می شوند دارای چندین زائده سیتوپلاسمی اولیه (Primary Process) می باشند که در امتداد محور طولی مویرگهای گلومرولی قرار می گیرند ولی با آنها تماس نزدیک نمی یابند. هر زائده اولیه دارای زوائد ثانویه زیادی به نام پایک (Pedicle) می باشد که به سبک منظمی مرتب شده اند (شکل ۳-۲).

پایکهای زوائد سلولی مجاور با یکدیگر پنجه در پنجه شده و سطوح مویرگهای گلومرولی و بویژه منافذ آنها را در بر می گیرند. این پنجه در پنجه شدن به شکلی انجام می شود که شکافهای نازکی به عرض ۲۵nm به نام شکافهای تصفیه ای (Filtration Slits) بین پایکهای مجاور باقی می ماند. شکافهای تصفیه ای کاملاً باز نیستند و بوسیله

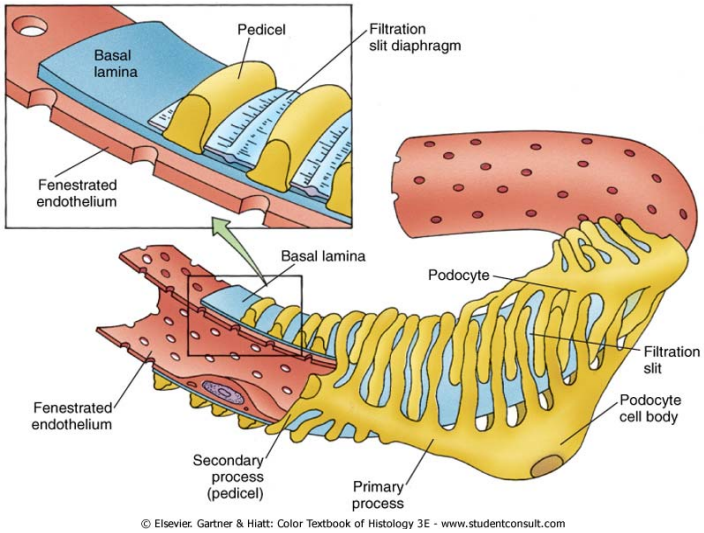
یک دیافراگم شکاف دار به ضخامت ۶nm که بین پایکهای مجاور کشیده شده و به عنوان بخشی از سد تصفیه ای عمل می کند پوشیده شده اند. در زیر پایکها نیز تیغه پایه سلول پودوسیت وجود دارد که با تیغه پایه اندوتلیوم مویرگهای گلومرولی ادغام شده و غشاء پایه (Basement Membrane) ضخیم گلومرولی را ایجاد می کند (شکل ۴-۲).

جسم سلولی پودوسیت ها از نظر اندامکها با سایر سلولها تفاوتی ندارد این سلول ها حاوی هسته ای با شکل نامنظم، شبکه آندوپلاسمی خشن، دستگاه گلژی و تعدادی زیادی ریبوزوم آزاد می باشند. زوائد اولیه و همچنین پایکهای پودوسیت ها تقریبا عاری از اندامک بوده ولی دارای دستجاتی از میکروفیلامانهای اکتین هستند که به آنها یک ظرفیت انقباضی می بخشد.

همانطور که اشاره شد بین سلولهای اندوتلیال منفذ دار مویرگهای گلومرولی و پودوسیت هائی که سطح خارجی آنها را می پوشاندیک غشاء پایه ضخیم (با قطری حدود ۳۰۰ نانومتر) وجود دارد. این غشاء پایه به عنوان سد تصفیه ای جدا کنندهء فضای ادراری از خون درون مویرگها عمل می کند. از آنجا که این غشاء پایه از ادغام تیغه های پایه پودوسیت و اندوتلیوم مویرگ گلومرولی ایجاد شده، با میکروسکوپ الکترونی می توان در مرکز آن یک لایه دارای کدورت الکترونی (Lamina Densa) به قطر ۱۰۰ نانومتر و در هر طرف آن یک لایه شفاف تر نسبت به الکترون(Lamina Rara) مشاهده کرد (شکل ۳-۲). دو لایه شفاف به الکترون محتوی فیبرونکتین (که در اتصال سلولها به غشاء پایه نقش دارد)، پروتئوگلیکانها وگلیکوزآمینوگلیکانهای دارای بار منفی، بویژه هپاران سولفات می باشد، بنابراین عبور مولکولهای بار دار و بویژه مولکولهای کاتیونی را محدود می کند (در واقع این ترکیبات به عنوان یک سد الکتریکی یا Charge Barrier عمل می کنند). از طرف دیگر لایه متراکم عمدتا شامل شبکه ای از کلاژن نوعIV و لامینین است، و مانند یک صافی فیزیکی (Size Barrier) عمل می کند. ذرات با قطر بیش از ۱۰ نانومتر به راحتی از این غشاء پایه عبور نمی کنند، و پروتئینهای دارای بار منفی و وزن مولکولی بیش از آلبومین (۶۹ کیلو دالتون) به ندرت می توانند از آن بگذرند.



شکل ۳-۲، A: تصویر میکروسکوپ نوری مقطع جسمک کلیوی با رنگ آمیزی H&E . B: شکل شماتیکی که دو جزء اصلی تشکیل دهنده جسمک کلیوی (گلومرول و کپسول بومن) و ترکیب آنها را برای فهم بهتر ساختار آن نشان می دهد. C: شکل شماتیک جسمک کلیوی که اجزاء مختلف آن نامگذاری شده. D, E: شکل شماتیک مقطع و نمای سه بعدی مویرگهای گلومرولی و پودوسیتهای احاطه کننده آن. F: تصویر میکروسکوپ الکترونی اسکنینگ از گلومرول و سلولهای پودوسیت احاطه کننده آن، زوائد اولیه و پدیکل های پودوسیتها، و همچنین شکافهای تصفیه ای مشاهده می شوند. G, H: تصاویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن از مویرگ گلومرولی و سلولهای پودوسیت احاطه کننده آن، پدیکل های پودوسیتها و شکافهای تصفیه ای (فلشها)، همچنین غشاء پایه گلومرولی (BL) ، و منفذ مویرگ گلومرولی (▲) مشاهده می شوند.



شکل ۴-۲، تصویر شماتیک مویرگ گلومرولی و پودوسیت احاطه کننده آن. منافذ مویرگ، غشاء پایه گلومرولی، پدیکل های پودوسیتی، شکاف های تصفیه ای، و همچنین دیافراگم شکاف تصفیه ای در تصویر نشان داده شده اند.

فشار هیدروستاتیک مویرگهای گلومرولی بالاتر از سایر مویرگها است. برای تحمل این فشار بالا سلولهای اندوتلیال مویرگهای گلومرولی از نوع منفذ دار بدون دیافراگم بوده (که به راحتی اجازه می دهند بخش عمده پلاسمای خون خارج شود)، همچنین دارای سلولهای مزانژیالی هستند که به دیواره مویرگها متصل شده و خاصیت انقباضی دارند. این سلولها که همان سلولهای مزانژیال داخل گلومرولی هستند گیرنده هائی برای آنژیوتانسین II دارند. هنگامیکه این گیرنده ها فعال می شوند سبب انقباض این سلولها شده و جریان خون گلومرولی کاهش می یابد. سلولهای مزانژیال همچنین گیرنده هائی برای فاکتور ناتریورتیک دهلیزی (Atrial Natriuretic Factor, ANF) دارند. ANF عمدتا توسط سلولهای دهلیزی قلبی تولید می شود و یک ماده رگ گشا (Vasodilator) است که سلولهای مزانژیال را به حالت استراحت درآورده و جریان خون گلومرولی را افزایش می دهد. سلولهای مزانژیال همچنین ماتریکس خارج سلولی را می سازند، خاصیت فاگوسیتوزی دارند و مولکولهای طبیعی یا پاتولوژیک و کمپلکس های ایمنی به دام افتاده در غشاء پایه گلومرولی را می بلعند، و علاوه بر آن میانجی های شیمیائی نظیر سیتوکین ها و پروستاگلاندین را تولید می کنند. سلولهای مزانژیال خارج گلومرولی نیز که در قطب عروقی و در خارج از گلومرول وجود دارند بخشی از دستگاه جنب گلومرولی را تشکیل می دهند.

لوله پیچیده نزدیک

در قطب ادراری جسمک کلیوی بافت پوششی سنگفرشی لایه خارجی کپسول بومن در امتداد بافت پوششی مکعبی یا استوانه ای کوتاه لوله پیچیده نزدیک قرار می گیرد که قطری حدود ۶۰ میکرون و طولی حدود ۱۴ میلیمتر دارد. این لوله بلندتر از لوله پیچیده دور است و بیشتر در مجاورت جسمکهای کلیوی در قشر کلیه دیده می شود. ارتفاع سلولهای این لوله با توجه به میزان فعالیتشان تغییر می کند، و از یک حالت مکعبی کوتاه تا مکعبی تقریباً بلند می رسند. سلولهای پوششی لوله نزدیک به خاطر وجود تعداد زیادی میتوکندری بلند بخصوص در نیمه قاعده ای خود

سیتوپلاسمی اسیدوفیل و دانه دار دارد. این سلول ها همچنین دارای تعداد زیاد میکروویلی منظم به طول تقریبی یک میکرون در سطح راسی خود می باشد که حاشیه برسی(Brush border) را ایجاد می کند (شکل ۵-۲). سیتوپلاسم رأسی این سلولها در بین قاعده میکروویلی ها دارای کانالیکولهای متعددی است که در باز جذب مولکولهای درشت از طریق روند پینوسیتوز مؤثرند. وزیکولهای پینوسیتوزی حاوی ماکرومولکولهای بازجذبی استکه با لیزوزوم ها ادغام شده و پس از تجزیه شدن محتویات آنها، مواد اولیه حاصله از قاعده سلول خارج شده و مجددا به خون باز می گردد. بعلت بزرگ بودن این سلولها، در هر مقطع عرضی لوله پیچیده نزدیک امکان مشاهده ۵-۳ هسته کروی وجود دارد. لوله پیچیده نزدیک توسط مویرگهای دور لوله ای که مواد بازجذبی را دریافت می کند احاطه می شود.

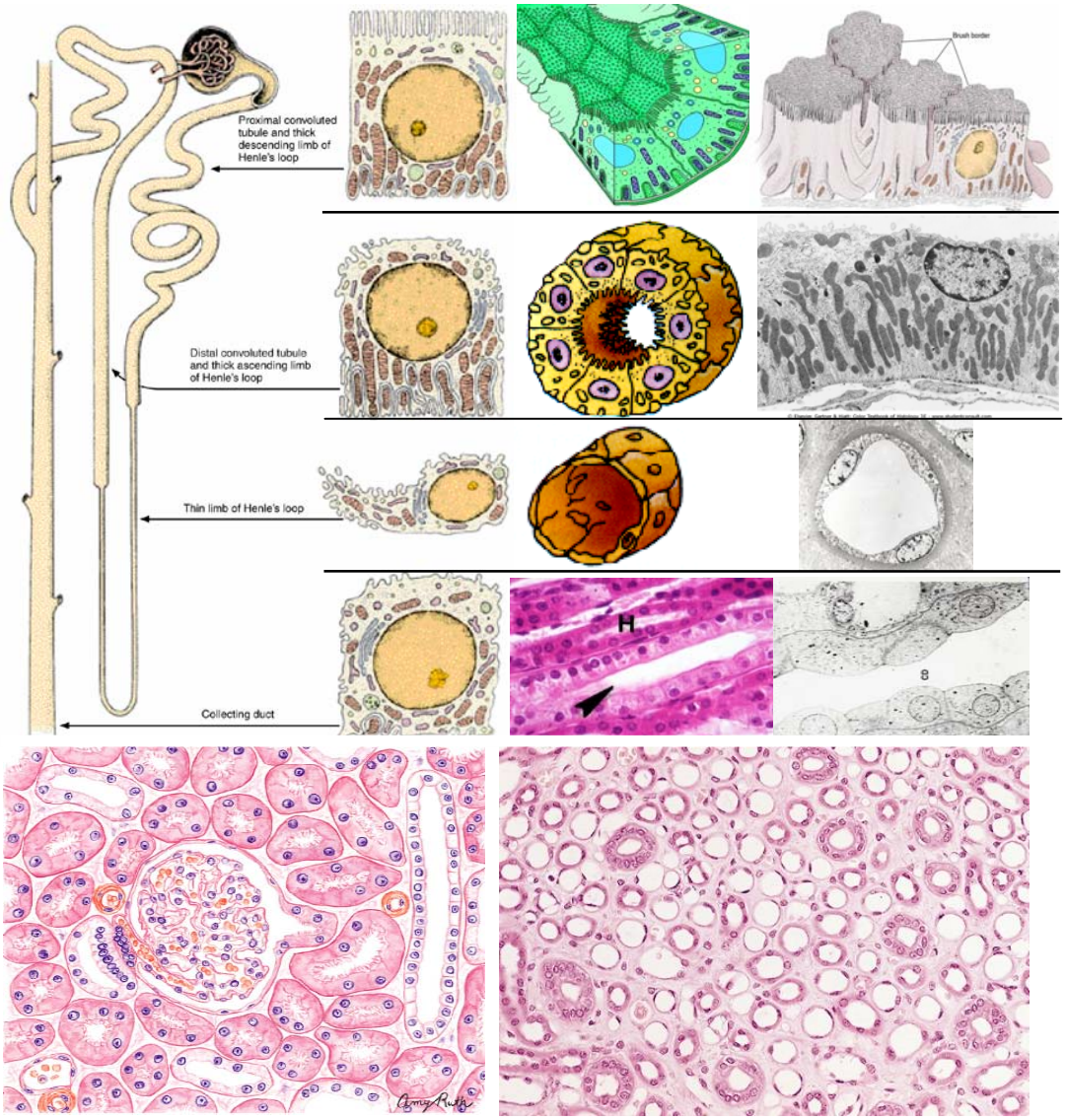
بخش قاعده ای سلولهای پوششی لومه پیچیده نزدیک دارای فرورفتگیهای غشائی متعددی می باشد. میتوکندریهای میله ای فراوانی که در ناحیه قاعده ای سلول تجمع یافته اند، به موازات محور طولی سلول و لابه لای این چین خوردگی های غشایی قرار می گیرند. همچنین غشاء سلولی ناحیه قاعده ای- جانبی (Basolateral) حاوی پروتئین Na^{+} / K^{+}-ATPase (پمپ سدیم/پتاسیم) است که مسئول انتقال فعال یونهای سدیم به خارج سلول می باشد. بنابراین وجود چین خوردگی های غشاء قاعده ای (که سطح تماس را چندین برابر میکند) به همراه پمپ های یونی و میتوکندری های فراوان همگی نشان دهنده نقش موثر این سلولها در عمل بازجذب مواد از فیلترای گلومرولی اولیه می باشد. به نحوی که تقریبا تمام گلوکز و آمینواسیدها، و حدود ۸۵٪ کلرید سدیم و آب موجود در مایع فیلتر شده اوایه در لوله های پیچیده نزدیک بازجذب می شوند. این لوله ها علاوه بر بازجذب مواد مفید، کراتینین و مواد بیگانه ای نظیر پاراآمینوهیپوریک اسید و پنی سیلین را به شکل فعال بداخل لوله ترشح می کنند.

سطوح جانبی سلولهای پوششی لوله پیچیده نزدیک در قسمتهای فوقانی نسبتا صاف و مشخص بوده و توسط کمپلکس اتصالی به سلولهای مجاور متصل میگردد، اما در قسمتهای پایین تر هر سلول دارای زوائد جانبی فراوانی است که با زوائد سلولهای مجاور در هم فرو می روند؛ بنابراین حد و مرز سلولها در نواحی پایینی کاملا مشخص نیست.

قوس هنله

ساختمان لوله ای U شکلی است که به ترتیب شامل بخشهای ضخیم نزولی، نازک نزولی، نازک صعودی، و ضخیم صعودی است. شاخه های ضخیم از نظر ساختمانی شبیه لوله پیچیده دور هستند. در بخش خارجی مدولا شاخه ضخیم نزولی که قطری حدود ۶۰ میکرومتر دارد ناگهان نازک شده، به ضخامت ۱۲ میکرومتر رسیده و به سمت عمق مدولا نزول می کند. مجرای بخش های نازک قوس هنله نسبت به ضخامت دیواره وسیع است، زیرا دیواره توسط سلولهای سنگفرشی ایجاد شده که سیتوپلاسم شان کاملا نازک است (به ضخامت ۱/۵ تا ۲ میکرون) و تنها در ناحیه ای که هسته قراردارد کمی به درون مجرا برجسته می شود. از این رو، در مقاطع بافتی این لوله ها شبیه مقاطع عرضی مویرگها می باشند. افتراق این دو شاید به این صورت باشد که سلولهای پوششی قوس هنله کمی ضخیمتر بوده و هسته کم رنگ تری دارند همچنین مجرایشان فاقد سلولهای خونی است. مشاهده فراساختار سلولهای پوششی بخش های نازک قوس هنله نشان می دهد که آنها بر روی سطح راسی خود دارای تعداد کمی میکروویلی کوتاه و نامنظم بوده، و تعداد کمی میتوکندری در سیتوپلاسم اطراف هسته دارند. تعداد زیادی زائده

سیتوپلاسمی از بخش قاعده ای-جانبی سلول بیرون زده و با همتاهای خود از سلولهای مجاور پنجه در پنجه می شوند (شکل ۵-۲).

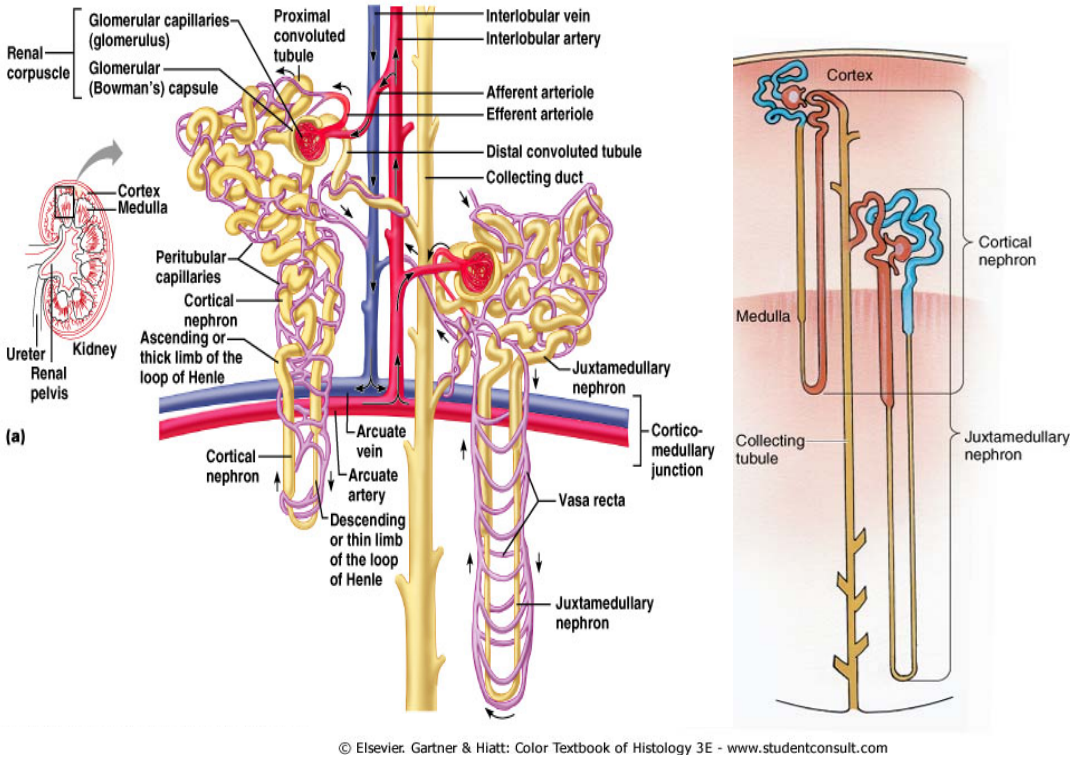


شکل ۵-۲، شکل شماتیک بالا سمت چپ یک واحد ادراری (شامل نفرون و مجاری جمع کننده ادرار) ، و در سمت راست آن تصاویر شماتیک و میکروسکوپیک سلولهای تشکیل دهنده بخشهای مختلف آن را نشان می دهد. شکلهای پایین تصاویر مقاطع میکروسکوپ نوری ناحیه کورتکس (چپ) و مدولا (راست) می باشند که با روش H&E رنگ آمیزی شده اند.

حدود یک هفتم تمام نفرونهای کلیوی در نزدیکی محل اتصال قشر به مدولا قرار گرفته اند و نفرونهای جنب مدولا (Juxtamedullary nephrons) نام دارند. سایر نفرونها به عنوان نفرونها قشری (Cortical nephrons)

نامیده می شوند (شکل ۶-۲). تمام نفرونها در فرایند تصفیه، بازجذب، و ترشح شرکت دارند. علاوه بر آن نفرونهای جنب مدولا دارای اهمیت خاصی در ایجاد شیب (گرادیان) هیپرتونیسیته در بافت بینابینی مدولا می باشند. این عمل مبنای توانائی کلیه در تولید ادرار غلیظ است. نفرونهای جنب مدولا دارای قوسهای هنله بسیار بلندی هستند که تا عمق مدولا ادامه پیدا میکند. این قوسها از یک بخش ضخیم نزولی کوتاه، بخش های نازک نزولی و صعودی بلند، و یک بخش ضخیم صعودی تشکیل شده اند. در حالیکه نفرونهای قشری دارای بخش نازک نزولی بسیار کوتاه بوده و بخش نازک صعودی ندارند.

قوس هنله در حفظ آب نقش دارد، و فقط جانورانی که در کلیه های خویش دارای این قوس هستند توانایی تولید ادرار غلیظ، و حفظ آب بدن را دارند. شاخه نزولی قوس هنله نسبت به آب نفوذ پذیر است، در صورتیکه شاخه صعودی نفوذ پذیر نمی باشد. در بخش صعودی ضخیم کلرید سدیم به طور فعال به خارج از لوله انتقال می یابد، تا در بافت بینابینی شیب غلظت لازم برای تغلیظ ادرار ایجاد شود.



© Elsevier. Gartner & Hiatt: Color Textbook of Histology 3E - www.studentconsult.com

شکل ۶-۲، تصاویر شماتیک نفرون های قشری و جنب مدولاری که اختلاف در قوس هنله و همچنین عروق اطراف آن را نشان می دهد.

لوله پیچیده دور

شاخه ضخیم صعودی قوس هنله بدرون قشر نفوذ کرده، پیچ و خم های فراوانی ایجاد نموده، ولوله پیچیده دور را ایجاد می کند. این لوله همانند شاخه صعودی ضخیم قوس هنله بوسیله بافت پوششی مکعبی ساده مفروش می

گردد. لوله پیچیده دور تفاوتهایی با لوله پیچیده نزدیک دارد ازجمله آنکه لوله های دور فاقد حاشیه برسی وکانالیکولهای رأسی هستند و سلولهای کوچکتری دارند، بنابراین در هر مقطع آن هسته های بیشتری نسبت به لوله نزدیک دیده می شود. این سلولهای پوششی از نوع مکعبی کوتاه بوده، تعدادی میکروویلی نامنظم، کوتاه و چماقی شکل دارند، و سطوح جانبی شان با سلولهای مجاور پنجه در پنجه می شود (البته زوائد این سلولها نسبت به لوله های پیچیده نزدیک گسترش کمتری دارد). چین خوردگی های قاعده ای سلولهای لوله پیچیده دور (بخصوص در قسمتهای ابتدایی لوله) نسبت به لوله پیچیده نزدیک بسیار گسترده تر و تعداد میتوکندری ها بیشتر می باشد که نشان دهنده نقش این سلولها در انتقال فعال یونهاست (شکل ۵-۲). لوله پیچیده دور در بخشی از مسیر خود با قطب عروقی جسمک کلیوی نفرون مربوطه تماس پیدا کرده و در این محل سلولهای آن دستخوش تغییراتی می شوند. سلولهایی که در این منطقه جنب گلومرولی قرار دارند استوانه ای شده، اغلب در منطقه قاعده ای خود دارای دستگاه گلژی هستند، و هسته هایشان که بیضی شکل شده بصورت متراکم در مجاورت یکدیگر قرار می گیرند. به همین خاطر این منطقه در زیر میکروسکوپ تیره تر بنظر می آید و لکه متراکم (Macula Densa) نامیده می شود (شکل ۷-۲). سلولهای لکه متراکم به محتوای یونی و حجم آب موجود در لوله حساس اند، و در اثر تغییر آنها سیگنالهای مولکولی را ایجاد می کنند که موجب رهائی آنزیم رنین از سلولهای جنب گلومرولی به جریان خون می شوند.

لوله های پیچیده دور به آب و اوره نفوذ ناپذیراند. در غشاء ناحیه قاعده ای ـ جانبی سلولهای این لوله پمپ های تبادل سدیم ـ پتاسیم (Na^+ / K^+ -ATPase) قرار دارند. بنابراین در صورتیکه آلدوسترون با غلظت کافی وجود داشته باشد، لوله پیچیده دور تبادل یونی سدیم/پتاسیم را انجام میدهد (یعنی سدیم را بازجذب و پتاسیم را ترشح می کند). این مکانیسم کل محتوای نمک وآب بدن را تحت تأثیر قرار می دهد. علاوه بر آن لوله پیچیده دور یونهای آمونیوم و هیدروژن را به درون ادرار موجود در لوله ترشح می کند، این فعالیت برای حفظ توازن اسید- باز خون ضروری است.

لوله ها و مجاری جمع کننده ادرار

ادرار از لوله های پیچیده دور گذشته و وارد لوله های جمع کننده می شود. هر لوله پیچیده دور از انتهای دیستال خود به یک لوله جمع کننده قوسی که اولین بخش لوله های جمع کننده (Collecting Tubule) می باشند ارتباط می یابد. این لوله ها به یکدیگر متصل شده، لوله های جمع کننده بزرگتر و سرانجام مجاری جمع کننده (Collecting Duct) مستقیمی را ایجاد می کنند که به سمت مدولا کشیده می شوند و بتدریج با نزدیک شدن به رأس هرمهای کلیوی بزرگتر شده و تحت عنوان مجاری جمع کننده بلینی (Collecting Ducts of Bellini) در راس هرم های مدولاری (پاپیلای کلیوی) به داخل کالیس ها تخلیه می شوند (شکل ۵-۲ و ۶-۲).

لوله های جمع کننده کوچکتر بافت پوششی مکعبی ساده داشته و قطری حدود ۴۰ میکرومتر دارند. سلولهای آنها حاوی یک هسته گرد، تعداد کمی میتوکندری کوچک، و میکروویلی های کوتاه و پراکنده هستند. همچنین غشاء قاعده ای سلولهای آنها دارای چین خوردگی می باشد. با بزرگتر شدن این مجاری و نفوذ آنها بدرون مدولا ارتفاع سلولها افزایش یافته و استوانه ای شکل می شوند، همچنین قطر مجاری افزایش پیدا می کند به نحوی که درنزدیکی رأس هرمهای مدولا به ۲۰۰ میکرومتر می رسد.

سلولهای لوله ها ومجاری جمع کننده در تمام طول مسیر با رنگهای معمولی به سختی رنگ می گیرند و دارای سیتوپلاسم روشن و تعداد کمی ارگانل هستند. در لوله ها و مجاری جمع کننده قشری نوعی سلول تیره رنگ به نام سلولهای بینابینی (Intercalated Cell) نیز یافت می شود. این سلولها دارای هسته گرد و مرکزی، تعداد زیادی وزیکول راسی با قطر ۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر، میکروویلی و میکروپلیکا و یک مژه منفرد بر روی غشاء پلاسمائی راسی، و تعداد فراوانی میتوکندری می باشند. سلولهای بینابینی دارای دو نوع آلفا و بتا می باشند. سلولهای آلفا با ترشح یونهای هیدروژن و سلولهای بتا با ترشح بیکربنات به داخل ادرار، در تنظیم اسیدیته خون نقش دارند. از آنجا که سلولهای لوله ها و مجاری جمع کننده فاقد زوائد جانبی پنجه در پنجه شونده گسترده هستند، حدود بین سلولی آنها باوضوح بهتری قابل تشخیص است. مجاری جمع کننده موجود در مدولا از اجزای اصلی مکانیسم تغلیظ ادرار محسوب می شوند. لوله ها و مجاری جمع کننده به آب نفوذ ناپذیراند، اما در حضور هورمون آنتی دیورتیک (ADH) به آب (و به مقدار کمتری به اوره) نفوذ پذیر می شوند. بنابراین در غیاب ADH ادرار رقیق و زیاد است، و در حضور ADH حجم ادرار کم و غلیظ است.

دستگاه جنب گلومرولی (Juxtaglomerular Apparatus)

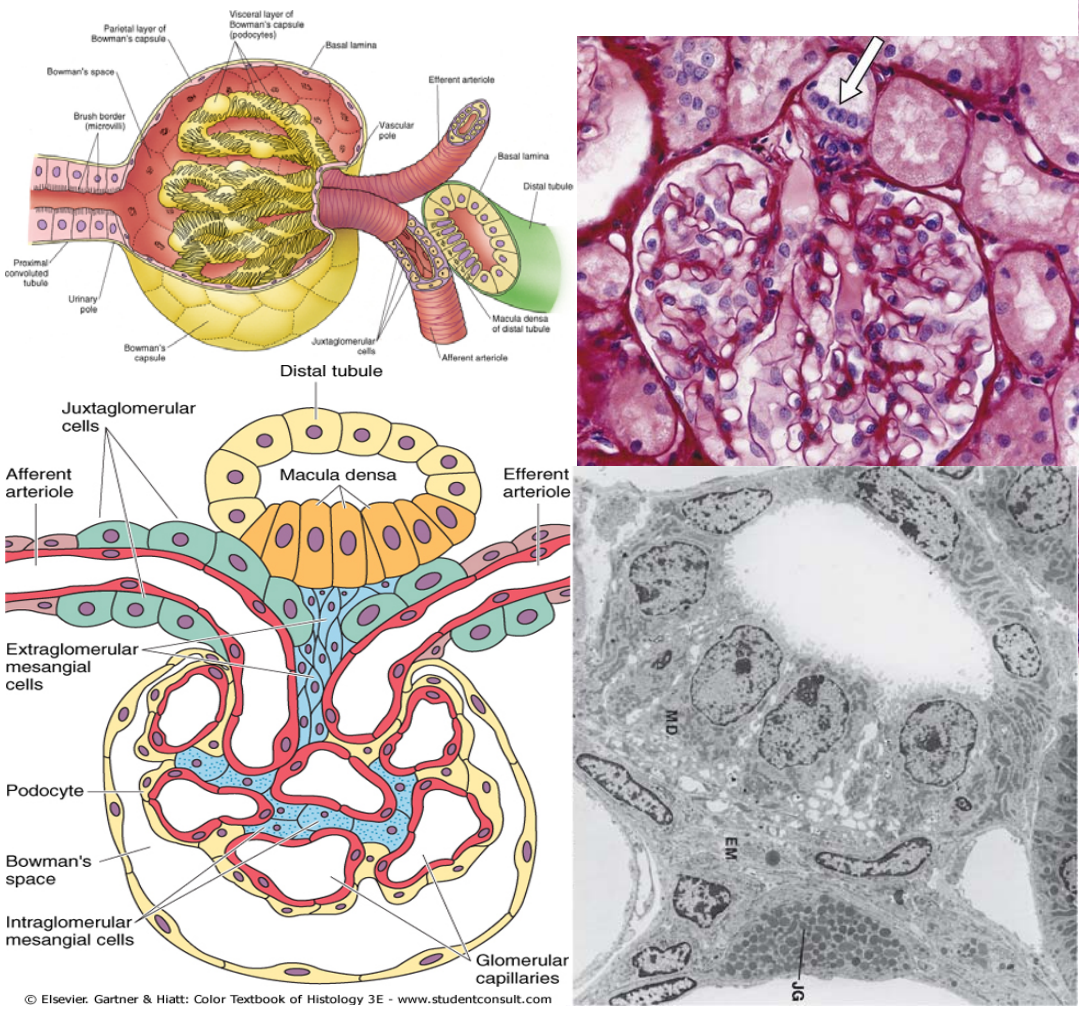
سلولهای عضلانی صاف طبقه مدیای شریانچه آوران (و ندرتاً وابران) در مجاورت جسمک کلیوی تغییر شکل داده و سلولهای جنب گلومرولی نامیده می شوند. این سلولها دارای سیتوپلاسمی مملو از گرانولهای ترشحی هستند که محتویات آنها در حفظ فشار خون مؤثرند. لکه متراکم لوله پیچیده دور نیز در مجاورت این سلولهای جنب گلومرولی شریانچه آوران قرار می گیرد، و این دو بخش به همراه سلولهای مزانژیال خارج گلومرولی (سلولهای لاسیس یا پولکیسن، Lacis or Polkissen Cell) دستگاه جنب گلومرولی را ایجاد می نمایند (شکل ۷-۲). سلولهای جنب گلومرولی و سلولهای لکه متراکم با یکدیگر ارتباط ویژه ای دارند. تیغه پایه که بطور معمول در زیر اپی تلیوم لوله پیچیده دور قرار دارد در این نقطه وجود نداشته و این امر اجازه می دهد سلولهای لکه متراکم و سلولهای جنب گلومرولی بطور کامل با یکدیگر ارتباط داشته باشند. سلولهای مزانژیال خارج گلومرولی نیز فضای اطراف شریانچه آوران، لکه متراکم، شریانچه وابران، و قطب عروقی جسمک کلیوی را اشغال می کنند.

بررسی سلولهای جنب گلومرولی با میکروسکوپ الکترونی نشان می دهد که آنها خصوصیات سلولهای ترشح کننده پروتئین را دارند. از جمله آنکه دارای شبکه آندوپلاسمیک خشن گسترده، دستگاه گلژی کاملاً تکامل یافته، و گرانولهای ترشحی با قطر۴۰-۱۰ نانومتر هستند. این سلولها آنزیم پروتئولیتیک رنین را تولید می کنند که پروتئین آنژیوتانسینوژن موجود در پلاسما را به آنژیوتانسین I تبدیل می کند.

گردش خون کلیه

هر کلیه خون خود را از شریان کلیوی مربوطه دریافت می کند. این شریان معمولاً پیش از ورود به کلیه به دو شاخه تقسیم می شود، که یک شاخه به بخش قدامی کلیه و شاخه دیگر به بخش خلفی آن می رود. این شاخه ها در ناف کلیه به پنج شریان سگمنتال (Segmental Arteries) تقسیم می شوند. شاخه های هر یک از شریان های سگمنتال با شاخه های سایر شریان های سگمنتال پیوند ندارند. از این رو اگر یکی از این شریان ها مسدود شود جریان خود در سگمان مربوطه متوقف شده و انفارکتوس سگمنتال ایجاد می گردد. بنابراین کلیه به سگمانهای عروقی تقسیم می شود و هر سگمان بوسیله یک شریان خاص خونگیری می نماید. شریانهای سگمنتال مجدداً

منشعب شده و شریانهای بین لوبی (Interlobar Arteries) را که بین هرمهای کلیوی قرار دارند بوجود می آورند. شریانهای بین لوبی در مرز اتصال مدولا به قشر شریانهای قوسی (Arcuate Arteries) را بوجود می آورند. از شریانهای قوسی نیز شریانهای بین لبولی (Interlobular Arteries) منشعب می شوند که عمود بر کپسول کلیه به درون قشرکلیه وارد می شوند. شریانهای بین لبولی مرز لبولهای کلیوی را مشخص می کنند، هر لبول کلیوی از یک شعاع مدولاری و لابیرنت قشری مجاور آن تشکیل شده است. از شریانهای بین لبولی شریانچه های آوران (Afferent Arterioles) که خون را به مویرگهای گلومرول می رسانند جدا می شوند. خون از این مویرگها گذشته و به شریانچه های وابران (Efferent Arterioles) وارد می شود. شریانچه های وابران مجدداً منشعب شده و شبکه مویرگی دور لوله ای (Peritubular Capillary Network) را ایجاد می کنند. این شبکه مسئول



شکل ۷-۲، سمت چپ تصاویر شماتیک سه بعدی (بالا) و مقطع (پایین) دستگاه جنب گلومرولی و اجزاء تشکیل دهنده آن نشان داده شده است. سمت راست تصویر مقاطع میکروسکوپ نوری با رنگ آمیزی H&E (بالا) و تصویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن (پایین) دستگاه جنب گلومرولی را نشان می دهد. به سلولهای لکه متراکم (فلش تصویر بالا و MD تصویر پایین) و گرانولهای موجود در سلول جنب گلومرولی (JG تصویر پایین) توجه نمایید.

تغذیه تمام لابیرنت قشری بجز گلومرول ها (یعنی لوله های پیچیده نزدیک و دور، و بافت بینابینی قشری) و انتقال یونها و مواد باز جذب شده به گردش خون است. شریانچه های وابرانی که مربوط به نفرونهای جنب مدولاری می باشند عروق مویرگی بلند و نازکی را ایجاد می کنند که مستقیماً بدرون مدولا نفوذ کرده، سپس قوس زده و به سمت مرز بین مدولا و قشر باز می گردند. در این عروق مویرگی که به عروق مستقیم (Vasa Recta) معروفند شاخه نزولی (شریانی) از نوع مویرگهای پیوسته است، در حالی که شاخه صعودی (سیاهرگی) دارای اندوتلیوم منفذ دار می باشد. عروق مستقیم که حاوی خون تصفیه شده بوسیله گلومرول هستند مسئول تغذیه و حمل اکسیژن به مدولا می باشند. این عروق بعلت ساختمان قوسی خود در فشار اسمزی بالای موجود در بافت بینابینی که بوسیله شاخه نازک قوس هنله بوجود آمده است، تغییری ایجاد نمی کنند.

شاخه های انتهایی شریانهای بین لبولی که در ناحیه سطحی کلیه قرار دارند مویرگهای تغذیه کننده کپسول کلیه را ایجاد می کنند، که یک شبکه کپسولی را تشکیل میدهند. سرانجام مویرگهای قشر خارجی و کپسول کلیه به همدیگر رسیده و سیاهرگهای ستاره ای (Stellate Veins) را می سازند، که بدرون سیاهرگهای بین لوبولی تخلیه میشوند. سایر سیاهرگهای کلیه همان مسیر شریانها را طی می کنند تا به ناف کلیه برسند. خون از سیاهرگهای بین لبولی به سیاهرگهای قوسی تخلیه می شود، علاوه بر آن سیاهرگهای قوسی خون سیاهرگی عروق مستقیم مدولا را نیز دریافت می نمایند (در واقع این سیاهرگها خون سیاهرگی قشر و مدولای کلیه را دریافت می کنند). سیاهرگ های قوسی به سیاهرگهای بین لوبی تخلیه شده، سیاهرگهای بین لوبی نیز جمع شده و سیاهرگ کلیوی را ایجاد می کنند، خون از طریق این سیاهرگ کلیه را ترک می نماید. همانطور که مشاهده می کنید در کلیه سیاهرگهای سگمنتال وجود ندارد (شکل ۸-۲).

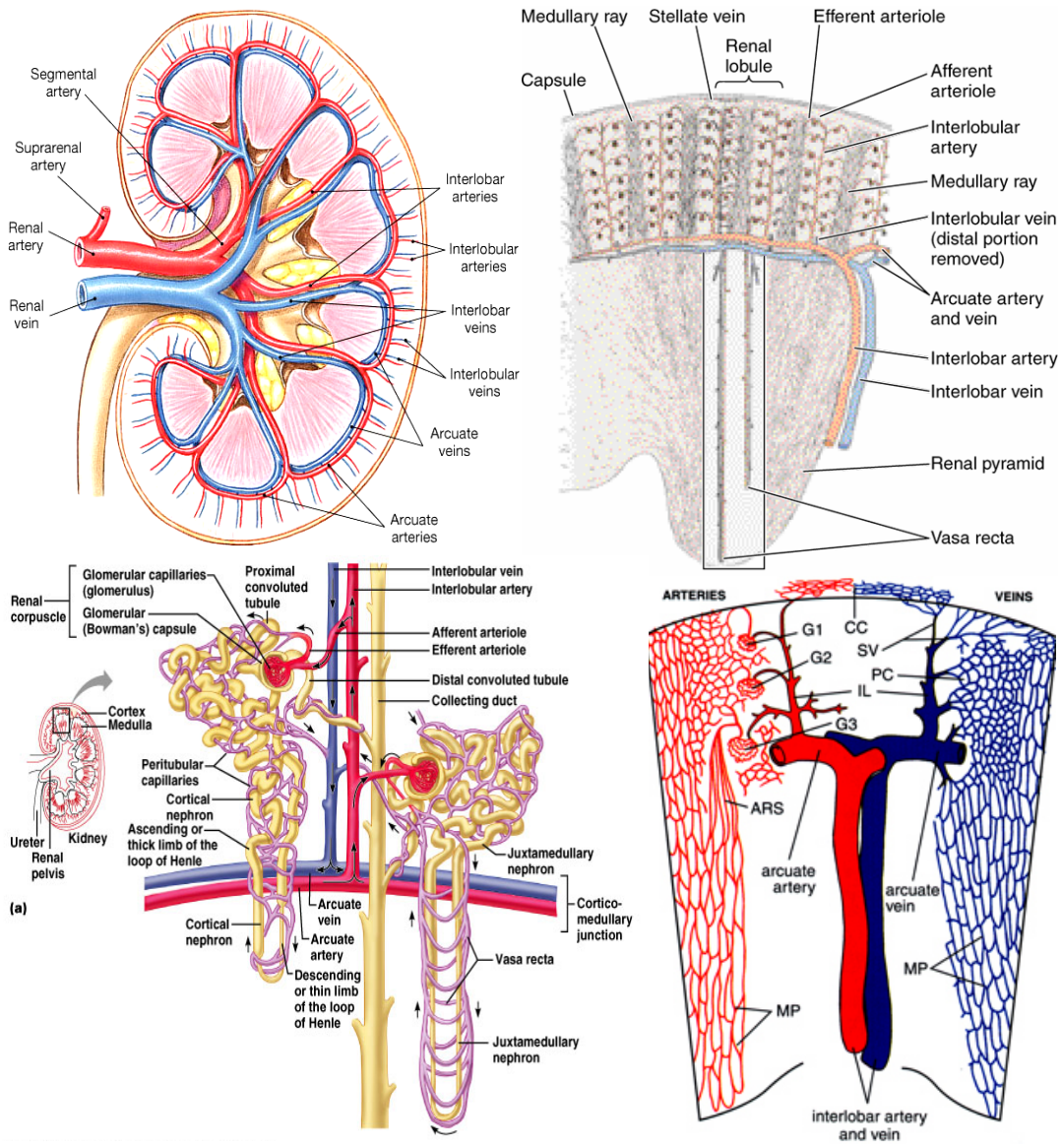
بافت بینابینی کلیه

همان بافت همبند استروما است که در حد فاصل نفرونها، لوله ها و مجاری جمع کننده ادرار، و رگهای خونی، در قشر و مدولا دیده می شود. میزان این بافت در قشر کلیه بسیار ناچیز بوده، اما در مدولا قدری بیشتر می باشد. اخیراً کشف شده که غلظت مواد محلول موجود در بافت بینابینی مدولای کلیه نقش مهمی در باز جذب آب و تغلیظ ادرار دارد.

قشر کلیه فقط اجزای بافت همبند نازکی را دارد که در امتداد تیغه پایه لوله های ادراری و عروق اطراف قرار می گیرد. این بافت بینابینی قشری بطور عمده شامل دو نوع سلول است، سلولهای فیبروبلاست و تعداد کمی سلول ماکروفاژ. سلولهای فیبروبلاست وظیفه ساختن ماتریکس (رشته های کلاژن و رتیکولار، وگلیکوزآمینوگلیکان) بافت بینابینی را بر عهده دارند.

بافت بینابینی مدولای کلیه که نسبت به قشر بیشتر می باشد، شامل سلولهای فیبروبلاست، ماکروفاژها، و سلولهای بینابینی است. سلولهای فیبروبلاستی مدولا عمدتا از نوع میوفیبروبلاست بوده که در طول مجاری جمع کننده آرایش می یابند. ممکن است انقباضات این سلولها مجاری جمع کننده را تحت فشار قرار دهد. سلولهای بینابینی در سیتوپلاسم خود دارای تعدادی قطره چربی، و شبکه اندوپلاسمیک خشن فراوان، دستگاه گلژی، و لیزوزوم می

باشند. اعتقاد دارند که این یک سلولها ماده شبه هورمونی را تولید می کنند که باعث کاهش فشار خون می شود. علاوه بر آن در بافت بینابینی مدولا پروستاگلاندین ها و پروستاسایکلین نیز تولید می شود.



شکل ۸-۲، تصاویر شماتیکی که خون رسانی کلیه و انشعابات عروق خونی را در این اندام نشان می دهند.

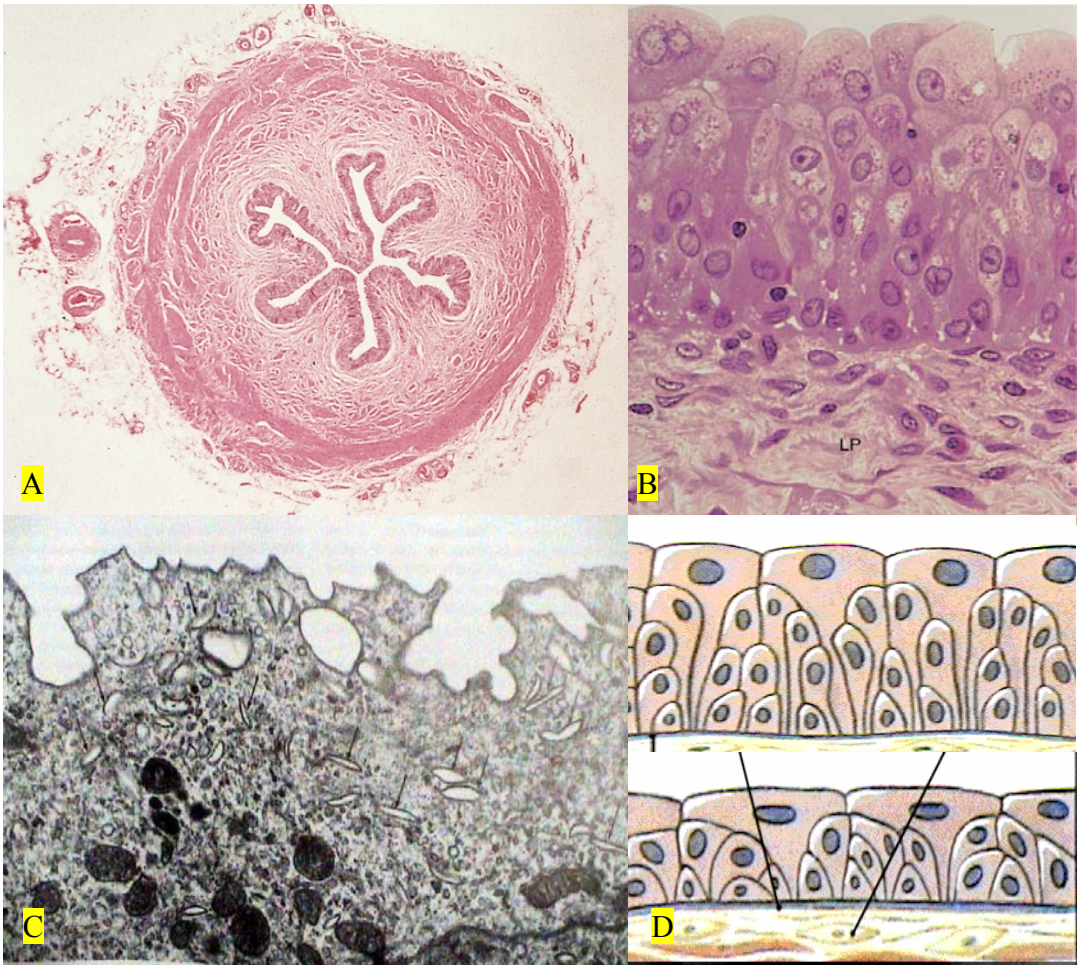
مجاری خروجی ادرار و مثانه

مسیر های دفعی سیستم ادراری شامل کالیسهای کوچک و بزرگ، لگنچه کلیوی، میزنای ها، یک مثانه و یک پیشابراه می باشند که بطور موقت ادرار را ذخیره نموده و سرانجام به خارج از بدن هدایت می کنند. اساس ساختمان بافت شناسی کالیسها، لگنچه، میزنای، و مثانه مشابه است. تنها دیواره میزنای با نزدیک شدن به مثانه ضخیمتر می شود. ساختمان بافتی این اندام ها از سه طبقه مخاطی، عضلانی، و ادوانتیس به شرح زیر تشکیل شده است (شکل ۹-۲).

طبقه مخاطی (Mucosa) شامل اپی تلیوم انتقالی (Transitional) و آستر مخاطی (Lamina Propria) از جنس بافت همبند سست و پر عروق می باشد. در حالت استراحت (زمانی که اندام در حال اتساع نباشد) اپی تلیوم در کالیسها و لگنچه از ۲ تا ۳ لایه، در میزنای از ۵-۴ لایه، و در مثانه از ۸-۶ لایه سلول تشکیل شده است. سلولهای سطحی این اپی تلیوم در حالت استراحت گنبدی شکل و برجسته بوده، و گاهی دارای دو هسته می باشند. در زمان اتساع این اندامها ضمن این که تعداد لایه های سلولی اپیتلیوم کاهش می یابند (فرایند اتساع اپیتلیوم مرحون وجود سلولهای دسته راکتی است) سلولهای سطحی نیز به حالت پهن وسنگفرشی در می آیند تا بتوانند این سطح وسیع شده را بطور کامل بپوشانند. لازم به ذکر است که این سلولهای پوششی با یکدیگر دارای غنی ترین اتصالات محکم از نوع انسدادی می باشند، بنابراین نه تنها سلولها در موقع اتساع اندام از یکدیگر جدا نمی شوند، بلکه این لایه پوششی بطور کامل از نفوذ ادرار به لایه های زیرین جلوگیری می کند. سلولهای سطحی بافت پوششی ترانزیشنال دارای یک غشاء راسی مخصوص هستند، که از صفحات ضخیمی (Plaques) که بوسیله نوارهای باریکی از غشائی نازک تر (Interplaque Regions) جدا شده اند تشکیل شده است. این نواحی پلاکی توسط رشته های داخل سیتوپلاسمی به سیتواسکلت سلولی لنگر می اندازند. این غشاء ویژه باعث می شود که سلولهای پوششی بتوانند متناسب با کاهش و افزایش سطح اندام (در طی انقباض و انبساط آن) نسبت سطح به حجم خود را تنظیم نمایند. هنگامی که مثانه منقبض می شود غشاء سلولی در مناطق نازکتر چین خورده، صفحات ضخیمتر تورفتگی پیدا کرده و وزیکولهای سیتوپلاسمی دوکی شکلی را ایجاد میکنند، در نتیجه سطح سلولی کاهش می یابد. زمانی که مثانه شروع به پر شدن نموده و متسع می شود این وزیکولهای سیتوپلاسمی مجددا به سطح برگشته و باعث افزایش سطح سلول می شوند. اجزای تشکیل دهنده این غشاء ویژه در دستگاه گلژی جمع آوری شده و با یکدیگر اسمبل می شوند. این غشاء دارای یک ترکیب شیمیائی غیر عادی است و جزء اصلی بخش لیپیدی آن سربروزید می باشد. بواسطه وجود بافت همبند آسترمخاط که در زیر اپیتلیوم قرار دارد، مخاط میزنای و مثانه در زمانی که خالی هستند دارای چین خوردگی های فراوانی است که داخل مجرا برآمده می شوند (مخاط تریگون مثانه همیشه صاف است و هرگز چین نمی خورد). این چین ها زمان عبور ادرار از میزنای، و موقع پر شدن مثانه ناپدید می شوند.

طبقه عضلانی کالیسها و لگنچه شامل لایه های عضلانی صافی است که دارای آرایش مارپیچی هستند. سلولهای عضلانی دو سوم ابتدائی میزنای دو لایه عضلانی را ایجاد می کنند که لایه خارجی بصورت حلقوی و لایه داخلی بصورت طولی می باشد. در یک سوم پایینی میزنای علاوه بر دو لایه فوق یک لایه عضلانی سومی که رشته های آن بصورت طولی هستند نیز به لایه خارجی طبقه عضلانی اضافه می شود. از این رو نحوه جهت گیری رشته های عضلانی در یک سوم تحتانی میزنای به صورت طولی خارجی، حلقوی میانی، و طولی داخلی می باشد. بر خلاف

انتظار، ادرار در میزنای به خاطر نیروی جاذبه به پایین حرکت نمی کند. بلکه انقباض طبقه عضلانی دیواره آن امواج دودی تخلیه کننده ادرار را ایجاد می نمایند. رشته های عضلانی مثانه تا نزدیکی گردن مثانه بدون ایجاد لایه های مشخص، در جهات مختلف آرایش یافته اند. در گردن مثانه سه لایه عضلانی متمایز قابل تشخیص است. لایه طولی داخلی که در ناحیه دیستال گردن مثانه قرار دارد و در مردها دور مجرای پیشابراه پروستاتی و پارانشیم پروستات آرایشی حلقوی پیدا می کند، و در زنها تا سوراخ خارجی مجرای پیشابراه (External Meatus) ادامه می یابد. رشته های این لایه اسفنکتر غیر ارادی حقیقی مجرا را تشکیل می دهند. لایه میانی در محل گردن مثانه پایان می یابد. لایه طولی خارجی در مردها تا انتهای پروستات و در زنها تا سوراخ خارجی مجرای پیشابراه ادامه پیدا می کند. میزنای ها بصورت مورب از دیواره مثانه عبور کرده و به این ترتیب دریچه ای جهت جلوگیری از برگشت ادرار ایجاد می نمایند. بخش داخل مثانه ای میزنای حاوی رشته های عضلانی طولی است.



شکل ۹-۲، A: تصویر میکروسکوپ نوری مقطع عرضی میزنای با رنگ آمیزی H&E که سه طبقه مخاط (Mu)، عضلانی (M)، و ادوانتیس (A) را نشان می دهد، همانطور که مشاهده می کنید مخاط دارای چین خوردگی می باشد. B: بزرگنمایی بالاتر مخاط مثانه که

اپیتلیوم ترانزیشنال و آستر مخاط را نشان می دهد. C: تصویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن سطح راسی سلول اپیتلیالی مثانه که پلاک های غشایی ضخیم و وزیکولهای سیتو پلاسمی دوکی شکل ناشی از فرو رفتن آنها بداخل سیتوپلاسم را نشان می دهد. D: تصاویر شماتیکی که اپیتلیوم ترانزیشنال را در دو حالت استراحت (شکل بالا) و تحت کشش (شکل پایین) نشان می دهد، به تغییر تعداد لایه ها در این دو حالت و تغییر شکل سلولهای دسته راکتی دقت نمایید.

میزنای و مثانه از خارج بوسیله یک **طبقه آدوانتیسی** پوشیده شده اند. طبقه ادوانتیس میزنای لایه ظریفی از بافت همبند متراکم است که در انتهای فوقانی و تحتانی میزنای با کپسول کلیوی و بافت همبند دیواره مثانه ترکیب می شود. ادوانتیس مثانه از یک بافت همبند کلاژنی متراکم نامنظم حاوی مقدار زیادی رشته های الاستیک تشکیل شده است. نواحی خاصی از مثانه به جای ادوانتیس بوسیله سروزی که ناشی از انعطاف صفاق بر روی دیواره مثانه می باشد پوشیده می شود.

پیشابراه (Urethra)

مجرایی است که ادرار را از مثانه به خارج از بدن حمل می کند. در مردها مایع منی نیز به هنگام انزال از این مجرا عبور می کند، بنابراین این مجرا بین دستگاه ادراری و تولید مثلی مرد مشترک است، در حالی که در زنان مجرای ادرار تنها یک اندام ادراری است (شکل ۱۰-۲).

پیشابراه مرد

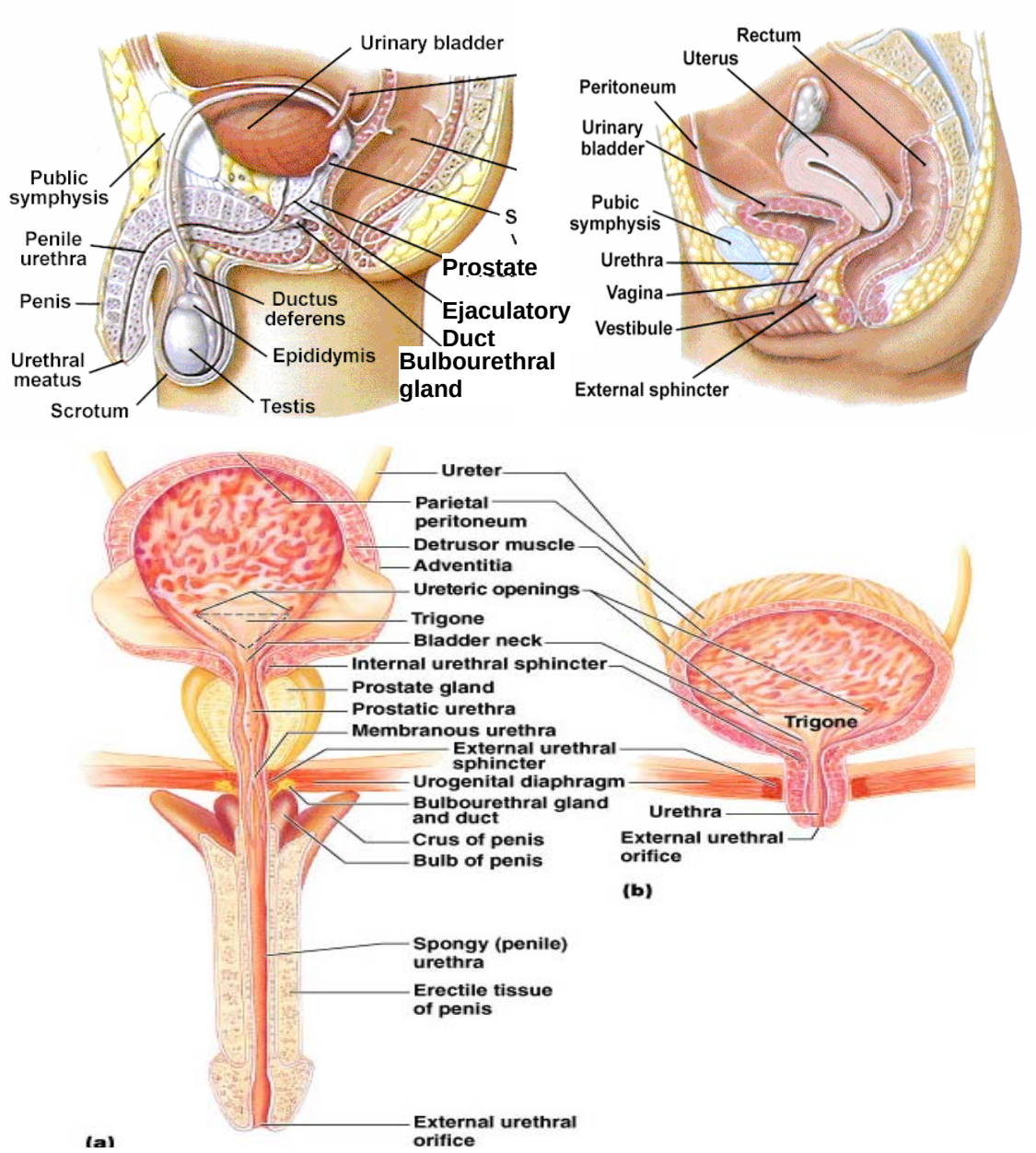
پیشابراه مرد **طولی** حدود ۲۰-۱۵ سانتیمتر داشته و شامل چهار ۴ بخش می باشد که عبارتند از: بخش پروستاتی (Prostatic Urethra)، بخش غشائی (Membranous Urethra) ، بخش پیازی (Bulbous Urethra)، و بخش آلتی (Pendulous Urethra). (برخی مولفین هر دو بخش پیازی و آلتی پیشابراه را به عنوان بخش اسفنجی در نظر می گیرند.)

پیشابراه پروستاتی اولین بخش پیشابراه است که ۳ تا ۴ سانتی متر طول دارد و از درون پروستات که بلافاصله در زیر مثانه قرار دارد عبور می کند. ترشحات غدد پروستاتی از طریق مجاری آنها بدرون پیشابراه پروستاتی تخلیه می شود. در بخش پشتی ناحیه دیستال پیشابراه پروستاتی یک برآمدگی به نام ورومونتانوم (Verumontanum) بدرون مجرا برجسته می شود که در رأس آن یک لوله بن بست به نام یوتریکول (Utricle) پروستاتی باز می شود، این یوتریکول که معادل رحم زن می باشد هیچ عملکردی را در جنس مذکر ندارد. مجاری انزالی دستگاه تولید مثل در دو طرف ورومونتانوم به داخل پیشابراه پروستاتی باز می شود، و مایع منی از طریق این مجاری وارد پیشابراه شده و درست قبل از انزال در این محل ذخیره می شود. پیشابراه پروستاتی بوسیله بافت پوششی ترانزیشنال مفروش شده است.

پیشابراه غشائی تنها یک تا دو سانتیمتر طول داشته و بوسیله بافت پوششی استوانه ای مطبق یا مطبق کاذب مفروش شده است. این بخش به خاطر عبور از غشاء پرینه ال (دیافراگم ادراری ـ تناسلی) به این اسم نامیده می شود. اطراف این بخش از پیشابراه را اسفنکتری از جنس عضله مخطط به نام اسفنکتر خارجی پیشابراه احاطه کرده است. اسفنکتر خارجی ادرار که ارادی است با کمک به اسفنکتر داخلی غیر ارادی، مجرای پیشابراه را بطور کامل

مسدود می کند. همانطور که اشاره شد اسفنگتر غیر ارادی داخلی از امتداد عضله طولی داخلی مثانه تشکیل می شود.

بخشهای بولبی وپاندولی پیشابراه در جسم اسفنجی آلت مردانه (Penis) قرار دارند. قطر پیشابراه در انتها افزایش می یابد وحفره ناوی (Fossa Navicularis) را بوجود می آورد. بافت پوششی این بخشهای پیشابراه نیز بطور عمده از نوع مطبق کاذب استوانه ای است، که در انتهای آن (جایی که در انتهای گلنس پنیس به سطح باز می شود) به نوع مطبق سنگفرشی تبدیل می شود.



شکل ۱۰-۲، تصاویر شماتیک مثانه و بخشهای مختلف پیشابراه را در هر دو جنس نشان می دهند.

لامیناپروپریای هر چهار بخش پیشابراه از بافت همبند فیبروالاستیک سستی که غنی از عروق خونی می باشد تشکیل شده است. در لامینا پروپریا تعداد زیادی غدد لیتر (Litter`s Glands) وجود دارد که غدد موکوسی هستند که در تمام طول پیشابراه یافت می شوند، ولی در بخش پاندولی فراوانترند. بخشهای ترشحی بعضی از این غدد مستقیماً به بافت پوششی مجرا متصل می شوند در حالی که غدد دیگر دارای مجاری ترشحی کوتاهی می باشند. موکوس مترشحه از این غدد سطح بافت پوششی پیشابراه را نرم و موطوب می کند.

پیشابراه زن

پیشابراه زن **مجرایی** به طول ۴-۵cm و قطر ۵-۶mm است که از مثانه تا دریچه خارجی پیشابراه که درست در بالا و جلوی سوراخ واژن قرار دارد کشیده می شود. بطور طبیعی مجرا به جز در زمان دفع ادرار بخاطر نحوه سازماندهی لامیناپروپریای فیبروالاستیک دارای چینهای طولی بوده که بر روی هم خوابیده و باعث بسته شدن مجرا می گردد. این مجرا در ابتدا توسط اپیتلیوم ترانزیشنال و سپس توسط بافت پوششی استوانه ای مطبق کاذب پوشیده شده است. این بافت پوششی نیز در انتهای پیشابراه به بافت پوششی سنگفرشی مطبق تبدیل می شود. در کل طول پیشابراه، غدد لیتر ترشح کننده مخاط به تعداد زیاد دیده می شود. لایه عضلانی پیشابراه در امتداد لایه عضلانی مثانه قرار دارد، اما فقط دارای دو لایه عضله صاف است، یک لایه طولی داخلی و یک لایه حلقوی خارجی. وقتی که پیشابراه پرینئوم (دیافراگم ادراری ـ تناسلی) را سوراخ می کند اسفنکتر عضلانی اسکلتی آنرا احاطه کرده و اجازه کنترل ارادی دفع ادرار را می دهد.

منابع:

۱- لوییس کارلوس جان کوئیرا، بافت شناسی پایه، ویرایش یازدهم، سال ۲۰۰۵، ترجمه غلامرضا حسن زاده و همکاران، انتشارات خسروی، ۱۳۸۶.

2. Gartner & Hiatt, Color Textbook of Histology, 3rd Edition, 2006

3 .Michael H. Ross & Wojciech Pawlina, Histology, A Text and Atlas, 5th Edition 2006

4. Peter L. Williams et al, Gray`s Anatomy, 38th Edition, 1995

فصل سوم

جنین شناسی

جنین شناسی

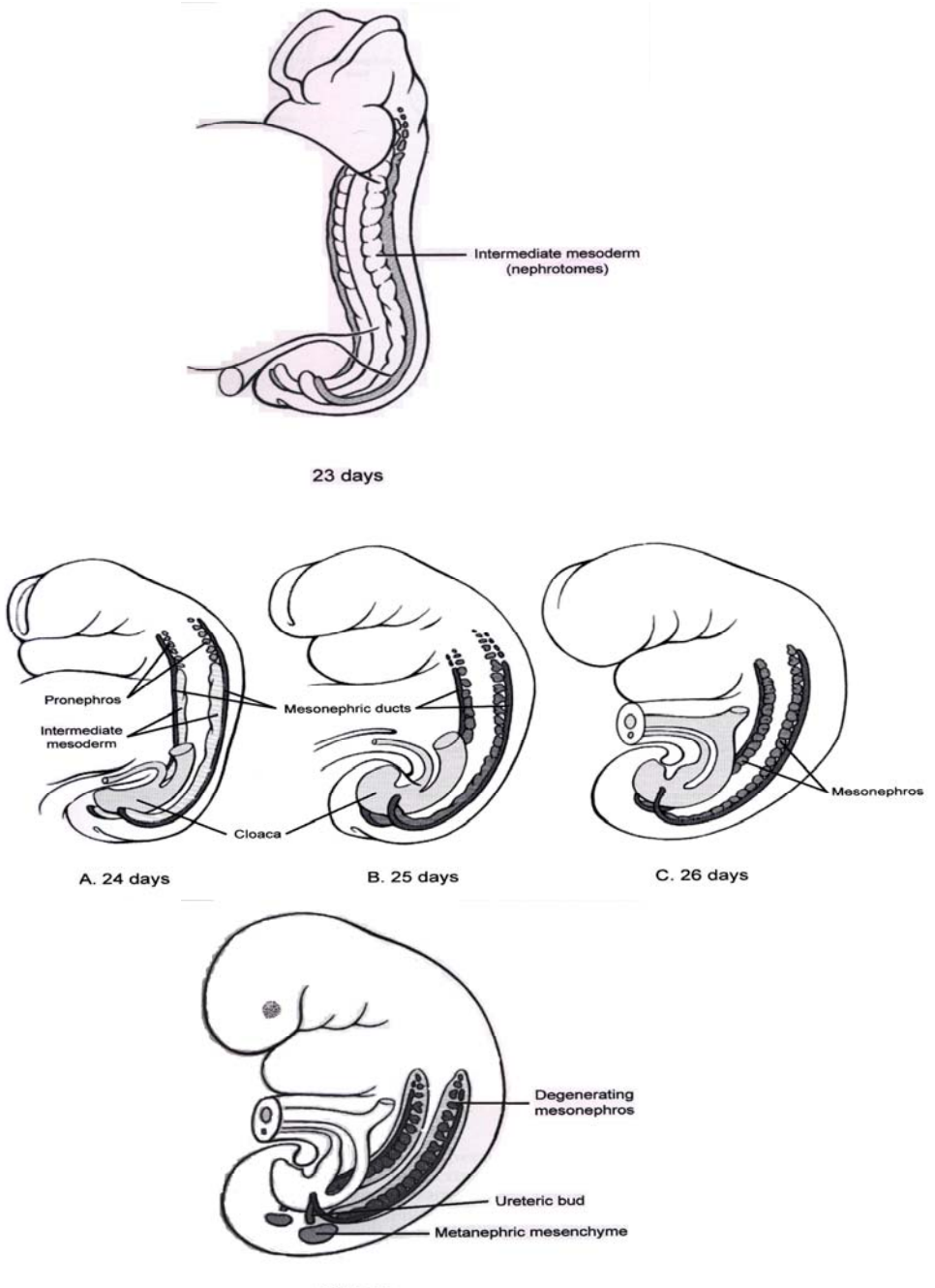
دکتر فرهاد گرجی

اهداف:

- آشنایی با تکامل جنینی دستگاه دفع ادراری، سیستم های پرونفروز، مزونفروز و متانفروز
- شناخت تکامل جنینی واحدهای ترشحی و لوله های جمع آوری کننده متانفروز
- آشنایی با صعود کلیه ها
- آشنایی با ناهنجاری های کلیه
- شناخت تکامل مثانه و پیشابراه
- شناخت مهم ترین نا هنجاری های مثانه و پیشابراه

تکامل جنینی دستگاه دفع ادراری

کلیه ها: در طول زندگی جنین سه سیستم کلیوی ایجاد می شود که این سیستم ها در ارتباط با هم و در امتداد هم از ناحیه گردنی تا لگنی تشکیل می گردنند و هم زمان با تحلیل سیستم فوقانی تر سیستم پایین تر در حال شکل گیری میباشد ، قسمت مزودرم کنار محوری ساختمان اصلی در تشکیل این سیستم ها ست. (شکل ۱-۳)



شکل ۱-۳- طرحی شمائی برای نشان دادن ارتباط مزودرم واسطه ای با دستگاههای پرونفریک، مزونفریک و متانفریک و محل تشکیل آنها بترتیب در جنین های ۲۳ تا ۲۸ روزه.

این سیستم ها به ترتیب عبارتند از:

۱ – سیستم پرونفروز Pronephros system : در ناحیه گردنی تشکیل می شود و از ۷ تا ۱۰ واحد ترشحی ناقص درست شده است که از یک طرف با سلوم داخلی جنین و از ناحیه خارجی به لوله جمع آوری کننده سیستم وصل میشود هر واحد ترشحی پرونفروز عبارتست از قطعاتی از مزودرم میانی که در داخل مجرادار شده است و به نام نفـروتوم (Nephrotome) نامیده میشود. و بـوسیله شاخهای کوچکی از آئورت پشتی در اطـراف هر نفروتوم کلافه های مویرگی تشکیل می گردد که به آنها گلومرولهای اولیه گفته میشود.

سیستم پرونفروز در انسان فعالیت ندارد و قسمت های مختلف آن به فاصله کوتاهی بعد از ظاهر شدن و تا پایان هفته چهارم از بین می روند.

۲ – سیستم مزونفروز Mesonephros system : از مزودرم میانی تمام ناحیه پشتی تا ابتدای ناحیه کمری (L3) منشاء می گیرد و هم زمان با تحلیل دستگاه پرونفروز ظاهر می شود.

هر واحد ترشحی این سیستم در مجاور ناحیه میانی بسرعت طویل شده و یک ساختمان S شکل تشکیل میدهد که دارای کـلاف مویرگی در قسمت پـروگزیمال خود بـوده و در مجـاورت این ناحیه کپسول بـومن (Bowman's capsule) تشکیل می شود باین مجموعه گویچه کلیوی (Renal corpuscle) میگویند این لوله ها در قسمت دیستال بـه مجـرای جمع آوری کننـده سیستم به نام مجرای مزونفریک یا مجرای ولف (Wolffian duct) ختم میشود، در حدود هفته ششم سیستم مزونفروز ساختمان بیضی شکلی را می سازد که بصورت قرینه در طرفین سلوم داخل جنین قـرار گرفته و بـوسیله دیواره مزودرمی ادراری تنـاسلی (Urogenital septum) از گوناد در حال تشکیل جدا می شود.

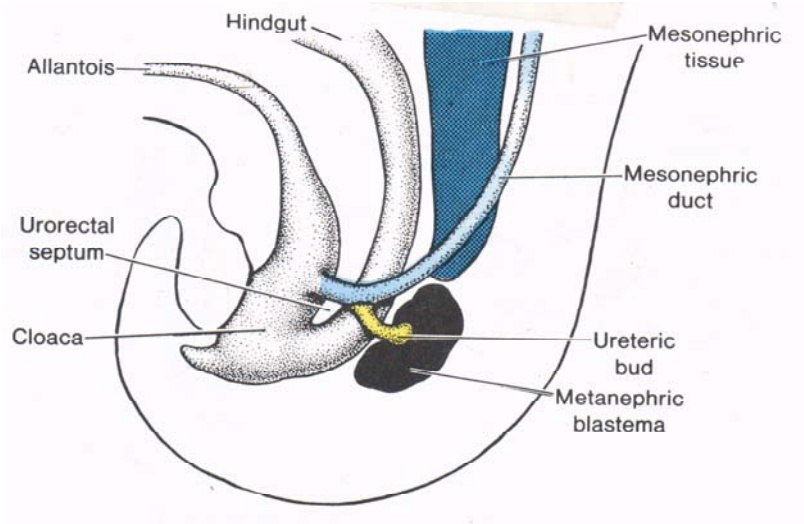
این سیستم هم از قسمت فوقانی شروع به تحلیل می کند و تا پایان ماه دوم از بین می رود قسمت عمـده ای که از آن باقی می ماند مجـرای ولف می باشد که در تکامل راههای تناسلی مذکر نقش عمده ای دارد.

این سیستم هم در جنین انسان فعال نیست ولی در بعضی پستانداران مثل خرگوش و گربه بطور محدود فعالیت دارد (در دوران جنینی) بقایای این سیستم را می توان در مجاورت گونادها یافت.

۳ – متانفروز یا کلیه دائمی (Metanephros system or permanent Kidney) : از هفته پنجم شروع به ظاهر شدن می کند و تکامل آن با دو دستگاه قبلی متفاوت است.

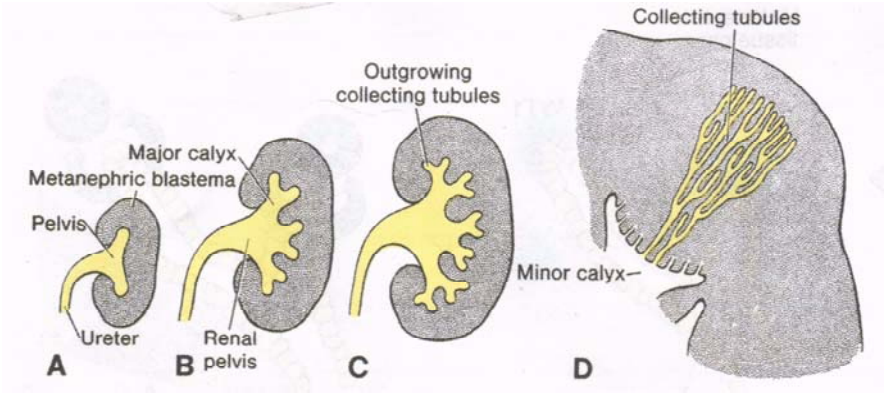
در این سیستم قسمت های ترشحی از توده مزودرمی از جنس مزودرم میانی به نام بلاستم متانفریک (Metanephric Blastoma) و قسمت های جمع آوری کننده آن از جوانه حالبی (Ureteric Bud) که از مجرای ولف در نزدیک محل ورود آن به حفره کلواک منشاء می گیرد تشکیل می شود.

مزودرم متانفریک در مجاورت جوانه حالبی قرار دارد و سپس جوانه بداخل آن نفوذ می کند و توده متانفریک بصورت کلاهی روی آن را می پوشاند (شکل ۲–۳)



شکل ۲-۳ ترسیم شمائی برای نشان دادن ارتباط پسین روده و کلواک در انتهای پنجمین هفته. جوانه میزنائی شروع به نفوذ به داخل مزودرم متانفریک یا بلاستم می نماید.

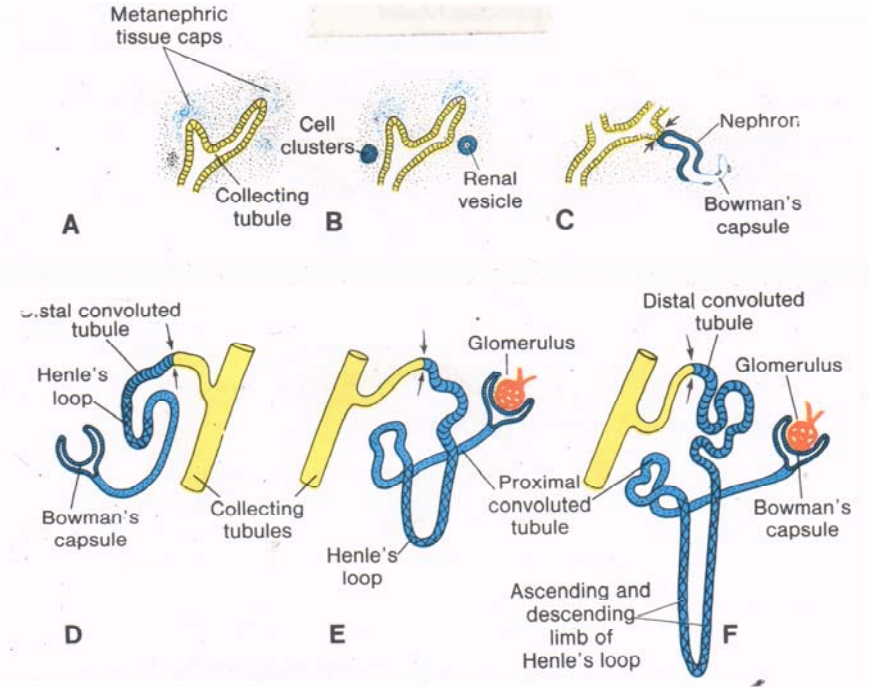
سپس جوانه اتساع پیدا کرد. و تشکیل لگنچه (Renal Pelvis) را میدهد.
و بعد به دو قسمت کرانیال و کدال تقسیم می گردد که از آن کالیس های اصلی(Major calyx)
تشکیل می شود با تقسیمات بعدی کالیس های کوچک (Minor calyx) هم تشکیل می گردد و به همین ترتیب تا حداقل ۱۳ مرتبه تقسیمات جوانه حالبی و به تبع آن قطعه قطعه شدن بلاستم متانفریک در مجاورت آن ادامه می یابد، از انشعابات پنجم جوانه به بعد هرم کلیه (Renal pyramid) ساخته میشود. که لولهای جمع آوری کننده را بوجود می آورند (Collecting Tubules) (شکل ۳-۳)



شکل ۳-۳ نماهای ترسیمی نشان دهنده تکامل لگنچه کلیه، کالیس ها ولوله های جمع کننده متانفروز(Aهفته ششم(B در پایان هفته ششم(C هفته هفتم(D در نوزاد. به شکل هرمی لوله ای جمع کننده که به کالیس های فرعی وارد می شوند توجه کنید.

بلاستم متانفریک در انتهای هر لوله جمع آوری کننده یک کلاهک تشکیل میدهد و در مجاورت آخرین انشعابات لولهای جمع آوری کننده حبابهای کلیوی (Renal vesicle) تشکیل می شود که تغییرات مرفولوژیک پیدا می نماید، ابتدا بصورت S در می آید و مویرگها در انتهای این لوله گلومرولها را می سازند در مرحله بعد کپسول بومن در همین انتها ظاهر می شود و انتهای مقابل به لوله جمع آوری کننده متصل می شود ، رشد سریع لوله S شکل پیچ خوردگی هائی بین ناحیه کپسول بومن و قسمتی که به لوله جمع آوری کننده متصل است ایجاد می نماید که باعث پیدایش قوس هنله (loop of Henle) و لولهای خمیده نزدیک و لولهای خمیده دور می گردد (Proximal convoluted tubules and Distal convoluted Tubules) .

قسمت های ذکر شده ناحیه ترشحی نفرون را می سازد. که به یک لوله جمع آوری کننده متصل میشود این مجموعه واحد عملی کلیه های اصلی یا نفرون نامیده می شود (شکل ۴-۳).

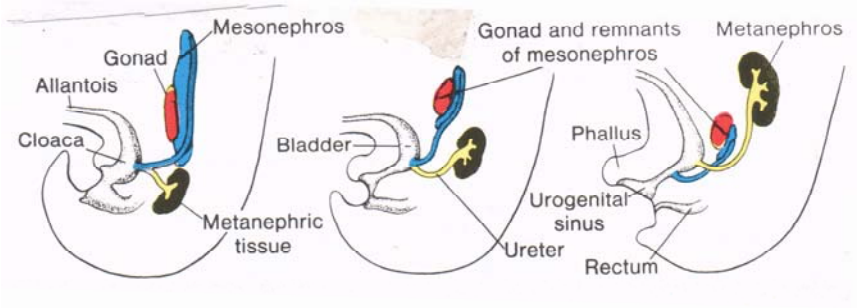


شکل ۴-۳ نمایش شمائی تکامل واحد برون ریز متانفریک، پیکانها محلی را که واحد برون ریز (سفید رنگ) ارتباط بازی با دستگاه جمع کننده (هاشور زده) برقرار می کند ودر نتیجه جریان ادرار از گلومرول(گروهه) بداخل مجاری جمع کننده انجام می گیرد را نشان می دهد.

در زمان تولد در هر کلیه حدود یک میلیون نفرون وجود دارد و بطور خلاصه حالب – لگنچه ، کالیس های بزرگ و کوچک و لولهای جمع آوری کننده از جوانه حالبی ، و قسمت های ترشحی نفرونها از بلاستم متانفرویک منشاء می گیرند.

تولید ادرار بصورت اولیه تا حدود هفته دوازدهم شروع می شود (اولین ترشح ادراری در جنین برگرداندن آب مایع آمینوتیک بلع شده بوسیله جنین به کیسه آمینون می باشد).

صعود کلیه ها: کلیه ها در ابتدا در ناحیه لگنی تشکیل می شوند و سیستم به سمت بالا صعود مینمایند (بین هفته ۶ تا ۹) علت آن کم شدن انحنای بدن و رشد ناحیه کمری خاجی است و در حین صعود از فضای بین شرائین نافی به سمت بالا می روند، خون رسانی به کلیه ها در لگن بوسیله شاخ لگنی و از آئورت است که با صعود از شاخه های بالاتر آئورت خون گرفته و شاخهای تحتانی تحلیل می روند (شکل ۵-۳).



شکل ۵-۳ بالارفتن کلیه: به تغییر بین دستگاههای متانفروز ومزونفروز توجه کنید. دستگاه مزونفریک تقریباً تماماً از بین می رود وفقط مقدار کمی از بقایای آن در تماس نزدیکی با غدد جنسی باقی می ماند. در هر دو رویان پسر ودختر غدد جنسی از سطح اصلی به وضعیتی خیلی پائین تر، جابجا میشود.

ناهنجاریهای کلیه ها

کلیه پولی کیستیک و کلیه مولتی کیستیک(Polycystic kidney and Multy cystic kidney) :

علامت تشخیص این ناهنجاریها کیست های متعدد در کلیه است و بترتیب بصورت اتوزومال رسیسیوویا اتوزومال غالب منتقل می شود. در کلیه پولی کیستیک با شیوع ۱/۵۰۰۰ فرم شدید و پیشرونده اختلال است که باعث بزرگی کلیه ها و نارسائی زودرس کلیه می شود در اینجا کیست ها از مجاری جمع آوری کننده تشکیل شده اند. در نوع مولتی کیستیک ،کیست ها از تمام سگمان نفرون درست می شود و علائم خفیف تر و نارسائی دیرتر ظاهر می شود و شیوع آن ۱/۱۰۰۰ مورد بوده و با شیوع بیشتر نسبت به نوع پولی کیستیک، سیر بهتر و آرام تری دارد.

شیرخوار ۲ ماهه ای را بعلت تشنج سابقه تنگی نفس به اورژانس آورده اند. در معاینه توده های قابل لمس در ناحیه پهلوها در دو طرف وجود دارد، فشار خون بیمار $\frac{۱۵۰}{۹۵}$ است.

در سابقه خانوادگی در پدر و مادر مشکل کلیوی وجود ندارد. در سونوگرافی، کلیه های بزرگ اکوژن مشاهده می شود.

-این بیمار یک مورد تیپیک از کلیه پلی کیستیک نوع Infantile می باشد. این بیماران بعلت نقص کلیه ها در زندگی جنینی همچنین دچار هیپوپلازی ریه و سپس تنگی نفس پس از تولد می شوند، از طرفی این شیرخوار بعلت فشار خون بالا مبتلا به تشنج شده و نارسائی قلبی نیز پیدا کرده است. چون بیماری اتوزومال مغلوب به ارث می رسد والدین ناقل بوده و فاقد بیماری هستند.

دیس پلازی و آژنزی کلیه ها: انواع متعددی از ناهنجاریها هستند که ممکن است غیر از مرگ و میر روزهای اول تولد در ماهها یا سالهای بعد ، بعلت نارسائی کلیه بیمار را نیازمند دیالیز یا پیوند کلیه نمایند. مانند کلیه دیس پلاستیک مولتی کیستیک کـه در اینجا بعلت نقص تقسیم و تکامل جوانه حالبی ، مجـاری جمع آوری کننده وجود ندارند و کیست های متعدد در کلیه دیده می شود.

آژنزی یک یا هر دو کلیه : علت آژنزی رشد نکردن جوانه حالبی و یا نرسیدن آن به بلاستم متانفریک و یا تشکیل نشدن یا ناقص تشکیل شدن بلاستم متانفریک می باشد.

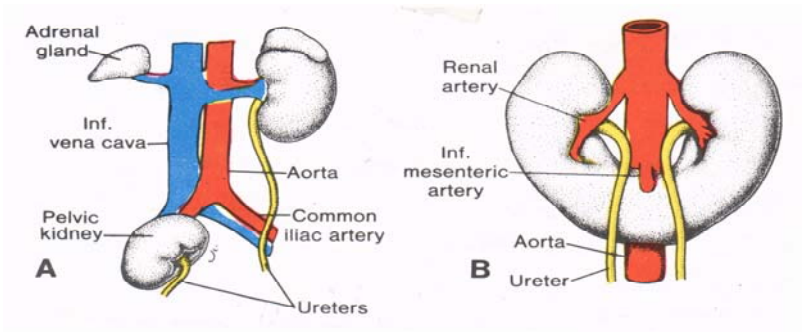
در فرم دو طرفه آژنزی که شیوع آن $\frac{۱}{۱۰۰۰۰}$ می باشد و کلیه ها آنوریک هستند ممکن است بیمار ریه های رشد نکرده (هیپوپلاستیک) بعلت اولیگو آمینوس داشته باشد، همراه با ناهنجاریهای متعدد دیگر که این مجموعه به نام سندروم پوتر (Potter syndrom) نامیده می شود.

تومور ویلمز: از شایعترین تومورهای بدخیم نوزادان و شیرخوراان و جزء سرطانهای شایع کلیه ها است که علائم آن معمولا قبل از ۵ سالگی ظاهر می شود و منشاء جنینی دارد اولین علامت آن ممکن است برزگی بارز کلیه ها باشد.

کودک ۱/۵ ساله ای را بعلت وجود خون در ادرار و لمس توده ای در شکم که مادر هنگام استحمام فرزند خود متوجه آن شده به درمانگاه آورده اند. در سونوگرافی کلیه توده بزرگی چسبیده به کلیه چپ وجود دارد که از قطب تحتانی این کلیه منشأ گرفته است.
در IVP سیستم پیلوکالیسیل این کلیه جابجا شده و تغییر شکل پیدا کرده است. بیمار به جراح معرفی شد و نفرکتومی کلیه چپ انجام و در پاتولوژی تومور ویلمز تشخیص داده شد.
-تومور ویلمز شایعترین تومور کلیوی در کودکان می باشد که معمولاً با وجود توده شکمی بدون درد چشمگیر تظاهر می کند. این بیماران اکثراً خون در ادرار و گاه فشار خون بالا دارند.

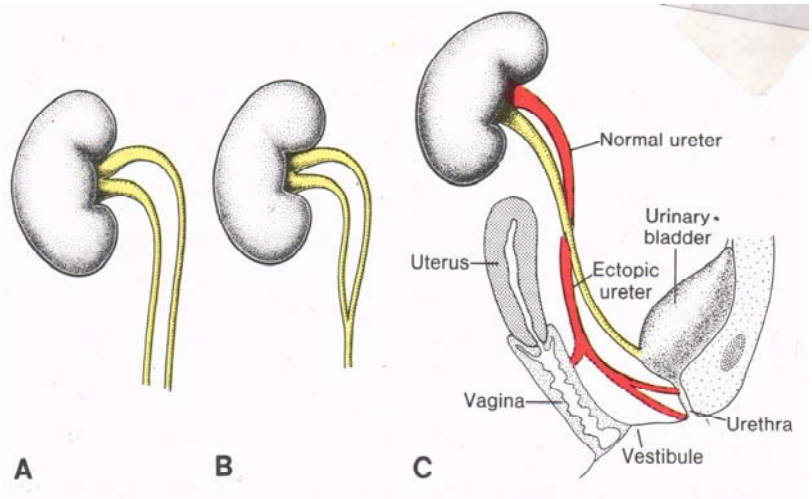
ناهنجاریهای محل قرار گرفتن کلیه ها:

بعلت اختلال در صعود کلیه ها از لگن اتفاق می افتد و ایجاد کلیه لگنی یک یا دو طرفه می کند (Pelvic kidney) .
گاهی بعلت تنگ بودن فضای بین شرائین نافی که صعود از آنجا انجام می شود، قطب تحتانی کلیه ها در هم فرورفته و کلیه نعل اسبی (Horse shoe kidney) را می سازد.
که شیوع آن ۱/۶۰۰ است . کلیه نعل اسبی معمولا پائینتراز محل کلیه های طبیعی و هم سطح مهره های کمری تحتانی قرار دارد و علت پائین تر بودن آنها این است که ریشه شریان مزانتریک تحتانی از صعود بیشتر آنها جلوگیری می کند. (شکل ۶-۳)



شکل ۶-۳ A . تصویر کلیه لگنی یک طرفه به موقعیت غده فوق کلیوی در آن طرفه توجه کنید.
B .تصویر کلیه نعل اسبی به موقعیت شریان مزانتریک تحتانی توجه کنید.

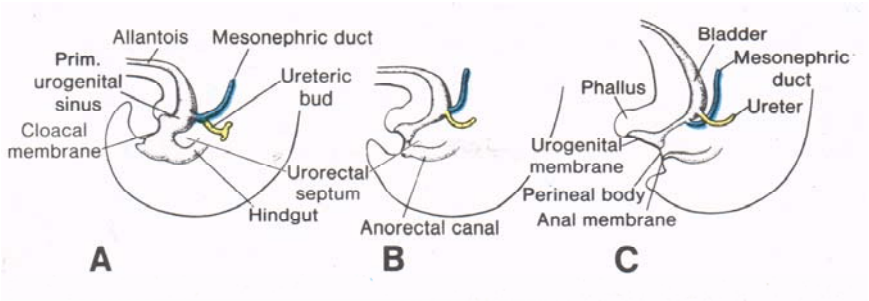
حالب دوبل بعلت تقسیم زودرس جوانه حالبی اتفاق می افتد در اینجا ممکن است هر دو حالب که به یک کلیه ختم شده اند به مثانه تخلیه شوند و یا یکی به مثانه و دیگری بصورت نابجا به واژن ، پیشابراه یا دهلیز باز شود (شکل ۷-۳).



شکل ۷-۳

A ، Bمیزنای دو گانه کامل و ناکامل . C، محلهای احتمالی مدخل میزنای نابجا در مهبل، پیشابراه و دهلیز.

تکامل مثانه و پیشابراه : حفره کلواک (رجوع به درسنامه گوارش و درسنامه سیستم تناسلی)
جایگاه قسمت های انتهائی سیستم گوارشی و ادراری تناسلی است و بوسیله دیواره مزودرمی اوروركتال (Uronectal septum) به دو قسمت کانال راست روده ای مقعدی (Anorectal canal) در عقب و سینوس ادراری تناسلی (Urogenital Sinus) در جلو تقسیم می شود. (شکل ۸-۳)



شکل ۸ – ۳ ترسیم هائی که تقسیم کلواک را به سینوس ادراری تناسلی و مجرای مقعدی راست روده ای نشان میدهد. توجه کنید که مجرای مزونفریک بتدریج بداخل دیواره سینوس ادراری تناسلی جذب می شود و میزنای بطور جداگانه وارد می شود. A ،انتهای هفته پنجم. B ، هفته هفتمC ، هفته هشتم

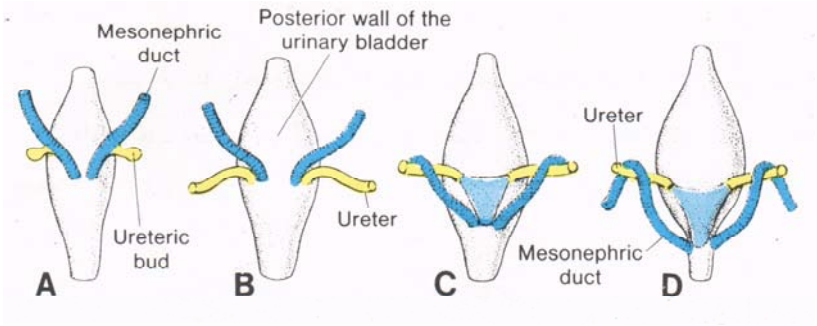
با رشد بیشتر دیواره تقسیم کننده حفره کلواک تا ناحیه میاندو راه (Perinum) خواهد رسید و لذا پرده کلواک (Cloacal Membrane) که حدود خارجی حفره را در محلی که بعدا دستگاه تناسلی خارجی،پرنیه و مقعد ساخته می شود مشخص می کند به دو قسمت پرده ادراری تناسلی (Urogenital Membrane) در جلو و پرده مقعدی (Anal Membrane)در عقب تقسیم میشود. سه بخش در ناحیه قدامی حفره کلواک یعنی سینوس ادراری تناسلی قابل تشخیص است بالاترین و بزرگترین قسمت مثانه را می سازد که در ابتدا بوسیله کانال آلانتوئیز (Allantois) با ناف ارتباط دارد و بعد از مسدود شدن کانال در محل آن لیگامان اوراک که بعدا به لیگامان مثانه ای نافی تبدیل می شود (در بالغین) وجـــود دارد. قسمت میـــانی یا ناحیه لگنی سینـــوس ادراری تناسلی در مـــرد اورتر پروستاتیک و اورتر غشائی را می سازد و در زن بخش اصلی، از اورترا را تشکیل میدهد . قسمت تحتانی سینوس ادراری تناسلی یا سینوس ادراری تناسلی قطعی (Defenitive Urogenital Sinus) یا ناحیه فالیک سینوس ادراری تناسلی (Phalic part of urogenital sinus) که به پرده ادراری تناسلی ختم می شود، تکامل متفاوتی در مردوزن دارد.

در زنان ۱/۵ تحتانی واژن و ناحیه دهلیز واژن را می سازد و در مردان اورترای داخل آلت تناسلی را تشکیل می دهد.

در طی مراحل بعدی ، قسمت دمی مجرای مزونفریک که متصل به دیواره مثانه است بتدریج در آن جذب می شود و لذا جوانه حالبی بالاتر از آن و مستقیما به مثانه می رسد در این حالت انتهای مجرای مزونفریک بصورت مجرای اترالی ، در قسمت پائین و بشکل قرنیه در ابتدای پیشابراه باز می شود و لذا مثلثی بین محل ورود حالب ها به مثانه و ابتدای پیشابره در محل شروع آن از مثانه درست می شودبه نام مثلث مثانه ای که پوشش آن ابتدا از مزودرم می باشد). (Trigon of Bladder) شکل ۹-۳).

ولی بعدا بوسیله پوشش آندودرمی جایگزین خواهد شد.و لذا پوشش مثانه کاملا آندودرمی خواهد بود، پیشابراه هم از جنس آندودرم است ولی بافت همبند و عضله صاف اطراف آن از مزودرم احشائی است.

پروستات در مرد، غده پیشابراهی و اطراف پیشابراهی در زن بصورت جوانه هائی از تکثیر آندودرم پیشابراه ساخته میشود.

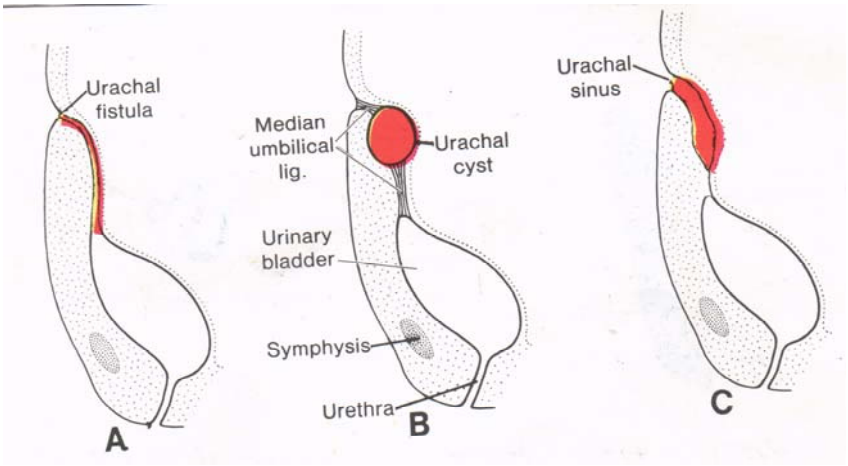


شکل ۹ – ۳ منظره پشتی مثانه برای نشان دادن ارتباط پیشابراه و مجاری ـ مزونفریک در طی تکامل، در ابتدا میزنای از جوانه ای برجسته از مجرای مزونفریک تشکیل شده است، لکن با گذشت زمان دارای مدخلی جداگانه بداخل مثانه میگردد. به مثلث مثانه که بر اثر یکی شدن مجاری مزونفریک تشکیل شده است توجه کنید.

ناهنجاریهای مربوط به مثانه و پیشابراه

فیستول اوراک (Urache Fistule): در اثر بازماندن آلانتوئیز ایجاد می گردد و ادرار مثانه از ناف هم خارج می شود ممکن است بصورت کیست اوراک (Urache cyst) باشد که از سمت ناف و مثانه مجرا بسته است ولی در ناحیه میانی بصورت کیست

در آمده است . در شکل دیگری از ناهنجاری مجرا از سمت مثانه بسته و از سمت ناف باز است که بآن سینوس اوراک (Urachal sinus) می گویند. خروج ادرار از ناف هر زمان بعد از تولد باید توجه را باین ناهنجاری جلب کنند. (شکل ۱۰-۳)



شکل ۱۰-۳

A - ، فیستول اوراکیB .کیست اوراکیC . ، سینوس اوراکی . سینوس ممکنست با مثانه ارتباط باز داشته و یا نداشته باشد.

شیرخوار ۸ ماهه ای به علت وجود ترشحات آبکی قابل توجه از ناف از بدو تولد به نزد شما آورده شده است. بررسی ترشحات خصوصیات شبیه به ادرار دارد. گرافی تهیه شده از مثانه پس از پر کردن آن با ماده حاجب از طریق پیشابراه وجود فیستول بین مثانه و ناف را نشان داده است.

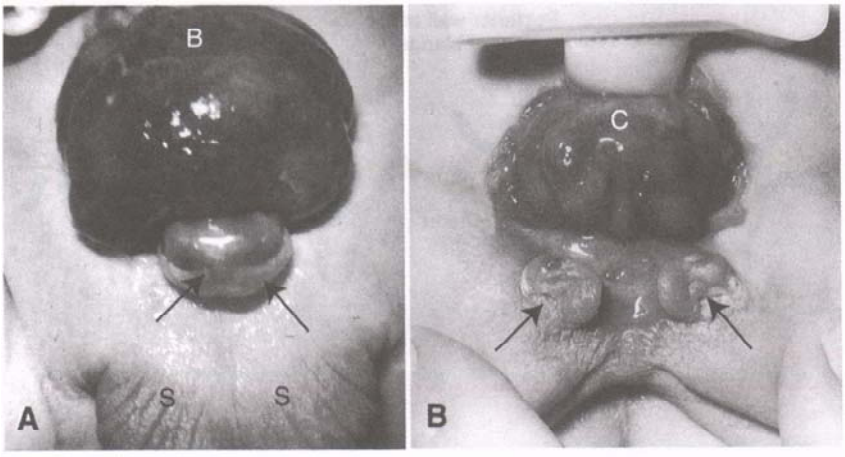
شیرخوار دچار فیستول اوراک بوده که به علت عدم بسته شدن آلانتوئیس ایجاد گردیده است. که با روش جراحی می توان این مشکل را برطرف ساخت.

بیرون زدگی کلواک(Extrophy of the cloaca)

بعلت عدم مهاجرت سلولهای مزودرمی به خط وسط اتفاق می افتد و در نتیجه این منطقه یک لایه نازک اکتودرمی روی حفره را پوشانده که پاره خواهد شد. در این ناهنجاری ، بیرون زدگی مثانه همراه نقائص نخاعی با یا بدون مننگوسل ، مقعد سوراخ نشده و فتق ناف (یا آمفالوسل) دیده میشود.

بیرون زدگی مثانه(Extrophy of Bladder)

در اینجا بعلت بعلت نقص دیواره شکم مخاط مثانه با بیرون در ارتباط است معمولا همراه اپسپادیاس (Epispadis) می باشد که در نتیجه لوله ادراری رو باز از مثانه و از طریق پشت آلت ادامه می یابد. (شکل ۱۱-۳)



شکل ۱۱-۳

A)بیرون زدگی مثانه (B) . پیکان ها: آلت مبتلا به اپی سپادیاس، (S) :اسکروتوم B) بیرون زدگی کلـــواک در نوزاد. (C) :کلواک، پیکـــان ها : بر آمدگی هـــای تناسلی که به هم نپیوسته اند.

منابع:

۱- کتاب رویان شناسی پزشکی لانگمن تألیف T.w.sadler ترجمه چاپ دهم دکتر ابوالحسنی ـ دکتر حسن‌زاده – دکتر اوریمی انتشارات ارجمند تهران ۱۳۸۵
۲- کتاب جنین شناسی انسان تألیف دکتر رضا سلطانی‌نسب – دکتر فرهاد گرجی چاپ هفتم انتشارات ماجد تهران ۱۳۷۲
۳- کتاب تکامل جنینی انسان تألیف K.L.Moore ترجمه چاپ چهارم دکتر علیرضا فاضل و همکاران انتـشارات اسـفند مـشهد ۱۳۷۱
4- Campbell’s urology 8th edition , Patrick C Walsh volume 3.

فصل چهارم

رشد و تکامل طبیعی

در طول زندگی

رشد وتکامل طبیعی کلیه در طول زندگی

دکتر مصطفی شریفیان

مطالب این فصل برای شناخت اهداف زیر است:

- اندازه کلیه ها بعد از تولد تا بلوغ
- تکامل فونکسیون گلومرول بعداز تولد
- تکامل فونکسیون توبول ها و FENA
- کراتینین وGFR در سیر رشد –فرمول کراتینین و GFR
- تکامل هموستاز سدیم ، پتاسیم ، فسفر و اسید باز.
- حجم مثانه در سنین مختلف
- نحوه گرفتن ادرار از شیرخوار

هر یک از دو کلیه دائمی انسان(متانفروس) که در هفته پنجم زندگی جنینی در مزودرم ونزدیک آئورت تـشکیل مـی شـود. در هفته ۳۲ تا ۳۶ جنینی حاوی حدود یک میلیون نفرون است وبعد از آن واحد نفریک دیگری تشکیل نمی شود لیکن تکامل قابل توجهی در کلیه ابعاد بخصوص از نظر فیزیولوژیک بعد از تولد رخ می دهد. بطوریکه کلیه نوزاد ترم که در موقـع تولـد ۲۴ گـرم وزن وحداکثر ۵ تا ۶ سانتی متر طول دارد.در جریان رشد کودک بتدریج رشد کـرده و بـه ۱۵۰ گـرم وزن و۱۲ سـانتیمتر طـول میرسد. این رشد در دهه اول عمر بیشتر حاصل می شود.

تغییرات اندازه کلیه ها:

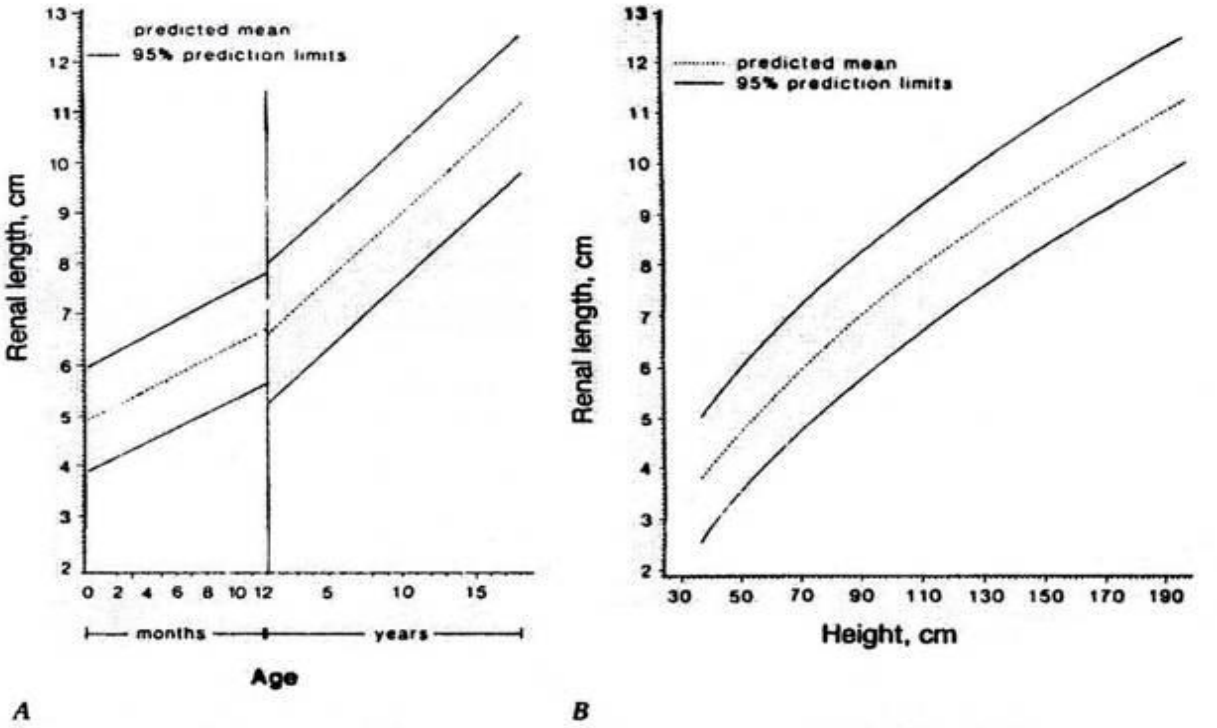
اندازه کلیه ها در سنین مختلف که با سونوگرافی مشخص شده در جدول ۱-۴ آورده شده است.

TABLE 1 : Renal Size in Children as Determined by Sonography

Age[a]	Mean Renal Length, cm	SD
0–1 week	4.48	0.31
1 week–4 months	5.28	0.66
4–8 months	6.15	0.67
8 months–1 year	6.23	0.63
1–2	6.65	0.54
2–3	7.36	0.54
3–4	7.36	0.64
4–5	7.87	0.50
5–6	8.09	0.54
6–7	7.83	0.72
7–8	8.33	0.51
8–9	8.90	0.88
9–10	9.20	0.90
10–11	9.17	0.82
11–12	9.60	0.64
12–13	10.42	0.87
13–14	9.79	0.75
14–15	10.05	0.62
15–16	10.93	0.76
16–17	10.04	0.86
17–18	10.53	0.29
18–19	10.81	1.13

جدول ۱-۴

منحنی افزایش اندازه کلیه ها بر اساس سن و قد کودکان در جریان رشد در شکل ۱-۴ نیز آمده است .



Nomogram for renal size in children determined by ultrasonography. (From Han BK, Babcock DS: Sonographic measurements and appearance of the normal kidneys in children. *AJR* 145:611, 1985. © 1985 by American Roentgen Ray Soci-

شکل ۱-۴

حالات وبیماریهای مختلف می توانند موجب بزرگی و یا کوچکی کلیه و حتی غیر قابل دیدن شدن کلیه ها شوند که در جدول ۲-۴ آورده شده است.

تکامل فونکسیون گلومرولها:

فیلتراسیون گلومرولی در موقع تولد حدود ۲۰٪ بالغین است و در طول زندگی افزایش می یابد. این افـزایش بیـشتر مربـوط بـه افزایش در فیلتراسیون گلومرولی هرنفرون (SNGFR) در نفرونهای سطحی است .
میزان طبیعی GFR در سنین مختلف در جدول ۳-۴ آورده شده است.

TABLE 2. Differential Diagnosis of Enlarged, Small, and Nonvisualized Kidneys in Children

- Large kidneys
  - Single large kidney
    - Tumor
    - Renal vein thrombosis
    - Pyelonephritis
    - Abscess
    - Hematoma
    - Obstruction
  - Two large kidneys
    - Polycystic disease
    - Hydronephrosis due to neurogenic bladder, posterior urethral valves, or other obstruction
    - Glycogen storage disease
    - Amyloid
    - Bilateral Wilms tumor
    - Acute glomerulonephritis
- Small kidneys
  - Single small kidney
    - Chronic renal disease
    - Congenital hypoplastic kidney (renal artery stenosis)
    - Reflux
  - Two small kidneys
    - Chronic renal insufficiency
    - Reflux
- Nonvisualized kidney
  - Congenital absence of the kidney
  - Surgically removed kidney
  - Ectopic kidney
  - Renal artery thrombosis
  - Renal vein thrombosis
  - Tumor

Source: Haller JO, Slovis TL, Reed JO: *Introduction to Radiology in Clinical Pediatrics*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1984, p 122. Reproduced by permission.

جدول ۲-۴

جدول ۳-۴ میزان فیلتراسیون گلومرولی در سنین مختلف

سن	فیلتراسیون گلومرولی بر حسب میلی متر در دقیقه / ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن
موقع تولد	۲۰/۸ ± ۱/۹
یک هفتگی	۴۶/۶ ± ۵/۲
۳ – ۵ هفته	۶۰/۱ ± ۴/۶
۶ – ۹ هفته	۶۷/۵ ± ۶/۵
۳ – ۶ ماه	۷۳/۸ ± ۷/۲
۶ ماه – ۱ سال	۹۳/۷ ± ۱۴
۱ – ۲ سال	۹۹/۱ ± ۱۸/۷
۲ – ۵ سال	۱۲۶/۵ ± ۲۴
۵ – ۱۵ سال	۱۱۶/۷ ± ۲۰/۲

میزان GFR علاوه بر اندازه گیری کلیرانس کراتینین از فرمول $\text{Clcr} = \frac{U \times V}{P} \times \frac{1/73}{SA}$ واندازه گیری کلیرانس اینولین یا با محاسبه آن از طریق اندازه گیری Slope کلیرانس کرومیوم EDTA که دقیقتر است را می توان بطور سرانگشتی از فرمول شوارتز نیز محاسبه نمود که با توجه به مشکلات جمع آوری ۲۴ ساعته ادرار بخصوص در شیرخواران ، مورد استفاده روزافزون است. فرمول شوارتز ← $\text{GFR} \neq \text{Ccr} = \frac{K \times H(\text{قد})}{Pcr}$

که در آن K : در نوزادان پره ماچور تا یک سالگی= ۰/۳۳

در نوزادان ترم تا یک سالگی = ۰/۴۵

در کودکان تا ۱۳ سالگی = ۰/۵۵

در نوجوانان (۱۳ تا ۲۱ سال) و آقایان۰/۷

و در خانمها ۰/۵۵ محاسبه می شود.

H: قد به سانتیمتر و Pcr = کراتینین پلاسما است.

هماهنگونه که ملاحظه می شود، کلیرانس کراتینین در نوزاد حدوداً یک پنجم بالغین و۲۰ میلی لیتر/ دقیقه/ ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن است که ۲ هفته بعد ۲ برابر وتا ۵هفته بعد ۳ برابر می شود.

ترشح روزانه کراتینین در روزهای مختلف ثابت است ولی بستگی به سن وجنس دارد بطوریکه در شیرخواران حدود 14 mg/kg/d وبعد از یکسالگی 20/mg/kg/d است.

بعد از ۱۲ سالگی ترشح روزانه کراتینین در پسران بیشتر از دختران وبه ترتیب ۲۵ و ۲۲ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم در روز است، (بطور کلی ترشح کراتینین در کودکان از ۸ تا ۲۸ میلی گرم /کیلوگرم) روز متفاوت است.

دفع روزانه کراتینین در جدول ۴- ۴ آمده است.

TABLE 4. Daily Urine Creatinine Excretion in Children

Age Group		Urine Creatinine, mg/kg/24 h
Neonates		8–12
1 month to 1 year		12–14
3–4.9 years	Boys	20.9 ± 5.7
	Girls	18.9 ± 4.4
5–6.9 years	Boys	23.3 ± 7.3
	Girls	21.9 ± 4.3
7–8.9 years	Boys	23.3 ± 7.9
	Girls	24.4 ± 5.7
9–10.9 years	Boys	23.9 ± 5.1
	Girls	25.5 ± 7.1
11–12.9 years	Boys	23.4 ± 4.5
	Girls	24.2 ± 5.6
13–14.9 years	Boys	25.6 ± 5.2
	Girls	23.6 ± 3.7
15 years and up	Boys	27.0 ± 3.4
	Girls	21.9 ± 4.2

جدول ۴-۴

همچنین روزانه مقادیر اندکی پروتئین در ادرار دفع می شود که بر اساس سن متفاوت است.

این مقدار $4\ mg/m^2/d$ است که اگر به $40\ mg/m^2/d$ برسد پروتیئنوری در حد نفروتیک واگر بین ۴و۴۰ میلی گرم بازاء متر مربع سطح بدن در روز باشد، پروتئینوری خفیف تا متوسط یا نفریتیک نامیده می شود کـه در جریـان بیماریهـای مختلـف مانند پیلونفریت، رفلاکس نفروپاتی و . . . دیده می شود.

ترشح ادرار:

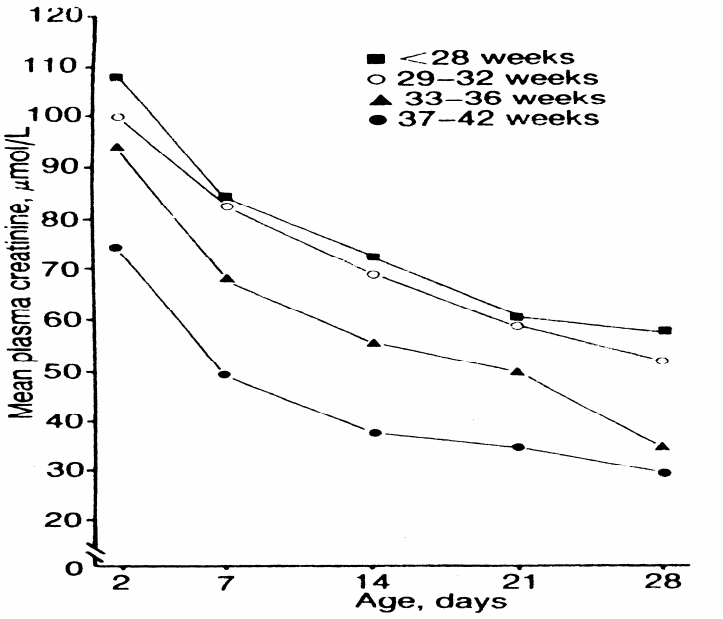
گرچه نفرونهای متانفریک در هفته پنجم جنینی شروع به ظاهر شدن می نمایند لیکن تولید ادرار بطور چشمگیر در حوالی هفته نهم اتفاق می افتد و در هفته دوازدهم جنینی در صورتیکه رادیو ایزوتوپ به مادر تزریق شود توسط کلیـه جنـین نیـز دفـع مـی شود- تکامل کار کلیه در دوران زندگی بعد از تولد ادامه یافته و در سال دوم زندگی به حد بالغین می رسد.

دفع ادرار:

حدود ۲۵٪ نوزادان در اتاق زایمان ادرار می کنند حدود ۹۵٪ در ۲۴ سـاعت اول وتقریبـاً تمـامی آنـان درظـرف۴۸ سـاعت اول زندگی ادرار میکنند.حجم اولین ادرار چند میلی لیتر تا۲۰ میلی لیتر واسمولالیته آن ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی اسمول/کیلو گرم است.
در حالیکه میزان دفع ادرار در هفته ۳۰ تا۴۰ جنینی تا ۱۰ میلی لیتر/کیلو در ساعت می رسد. در یک نوزادترم میزان آن به طـور متوسط ۲تا۳ میلی لیتر/کیلو گرم وزن در ساعت(از ۰/۵ تا ۵ میلی لیتر/ کیلو در ساعت)است در نوزاد ترم دفع ادرار بمیزان کمتر از ۱ میلی لیتر / کیلو در ساعت، الیگوری تلقی می شود .
برای بدست آوردن کنترل مثانه، در کودک چند مرحله باید اتفاق بیفتد:

۱- آگاهی از پر شدن مثانه
۲- مهار کورتکس مغز در انقباضات مهار نشده مثانه
۳- توانائی در منقبض کردن اسفنگتر خارجی برای جلوگیری از بی اختیاری ادرار
۴- رشد طبیعی مثانه
۵- انگیزه کودک برای خشک ماندن (خیس نکردن خود)

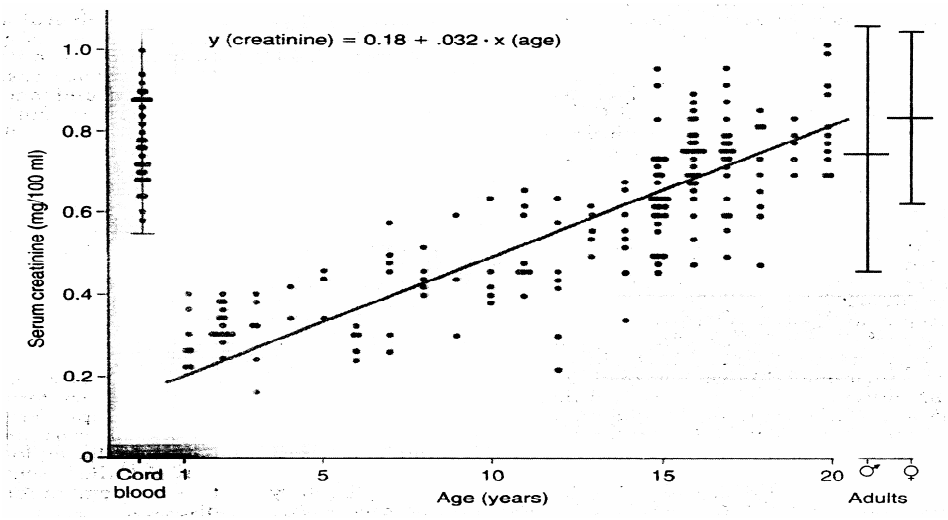
Transitional phase voiding موقعی است که کودک در حال بدست آوردن کنترل مثانه است.
بطور کلی دختران کنترل مثانه را زودتر از پسران بدست می آورند. کنترل روده بطور تیپیک قبل از کنتـرل ادرار رخ مـی دهـد. ۹۵٪ نوزادان در اتاق زایمان در ۲۴ ساعت اول و تقریباً همه در ۴۸ ساعت اول تولد ادرار می کنند. نوزادان و شیرخواران کوچک هر ساعت ادرار می کنند. در ۳ سالگی در ۲۴ ساعت ۱۱ مرتبه ادرار می کنند. توانائی ادرار کردن ارادی در حـدود ۴ سـالگی رخ می دهد. کنترل ادرار روزانه در حدود ۲ تا ۴ سالگی است. در سن ۵ سالگی ۹۰ تا ۹۵٪ کودکان تقریباً بطور کامل در طول روز و ۸۰ تا ۸۵٪ در طول شب کنترل ادرار دارند. در کودکان ابتدا کنترل اجابت مزاج در شب سپس در روز و بعد کنترل ادرار روزانه و سپس شبانه حادث می شود.
کفایت کار کلیه بخصوص در شیرخواران با میزان دفع ادرار همیشه همخوانی ندارد. بطوریکه در بیماریهای شدید وکـاهش کـار کلیه و در بیماریهایی نظیر دیسپلازی کلیه ها،کلیه های پلی کلیستیک یا مولتی سیلستیک ونکروز حـاد توبـولی(ATN) غیـر اولیگوریک که متعاقب مشکلاتی نظیر نفروتوکسیستی ناشی از آمینو گلیکوزیدها رخ می دهد. حجم ادرار طبیعی وحتی ممکـن است افزایش داشته باشد. بنابراین برای ارزیابی کار کلیه بایـستی از آزمـایش BUN وکـراتینین وانـدازه گیـری GFR بهـره جست.
میزان کراتینین پلاسما در نوزاد تازه متولد شده ،انعکاسی از کراتینین مادر است که در هفته اول شـروع بـه کـاهش مـی نمایـد بطوریکه در پایان هفته اول کمتر از ۱ میلی گرم در دسی لیتر وحدود ۰/۵ است ودر پایـان مـاه اول بـه ۰/۲ تـا۰/۴ مـی رسـد. (شکل۲-۴)



شکل ۲-۴ کاهش کراتینین پلاسما درروزهای اول زندگی

کراتینین سرم نیز با افزایش سن وتوده عضلانی فرد افزایش می یابد و مقدار طبیعی آن از فرمول وشکل ۳-۴ و جدول۵-۴ به دست می آید.

سن (سال) ×۰/۰۳۲ + ۰/۱۸ = Cr.



شکل ۳-۴ میزان کراتینین پلاسما در سنین مختلف

TABLE .5: Normal Serum Creatinine Concentration (mg/dL) in Children of Different Ages

Age, Years	Girls	Boys
1	0.35 ± 0.05	0.41 ± 0.10
2	0.45 ± 0.07	0.43 ± 0.12
3	0.42 ± 0.08	0.46 ± 0.11
4	0.47 ± 0.12	0.45 ± 0.11
5	0.46 ± 0.11	0.50 ± 0.11
6	0.48 ± 0.11	0.52 ± 0.12
7	0.53 ± 0.12	0.54 ± 0.14
8	0.53 ± 0.11	0.57 ± 0.16
9	0.55 ± 0.11	0.59 ± 0.16
10	0.55 ± 0.13	0.61 ± 0.22
11	0.60 ± 0.13	0.62 ± 0.14
12	0.59 ± 0.13	0.65 ± 0.16
13	0.62 ± 0.14	0.68 ± 0.21
14	0.65 ± 0.13	0.72 ± 0.24
15	0.67 ± 0.22	0.76 ± 0.22
16	0.65 ± 0.15	0.74 ± 0.23
17	0.70 ± 0.20	0.80 ± 0.18
18–20	0.72 ± 0.19	0.91 ± 0.17

Source: From Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A: Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *J Pediatr* 88:828, 1976. Reproduced by permission.

جدول ۵-۴

تعادل آب بدن:

درموقع تولد۷۵٪ وزن بدن نوزاد را آب تشکیل می دهد که بتدریج کاهش یافته ودریکسالگی به حد بالغین کـه ۶۰٪ در مـردان و۵۵٪ در زنان است می رسد. در پاسخ به محدودیت آب کلیه های نـوزاد قـادر اسـت ادرار را تغلـیظ نمایـد و وزن مخـصوص واسمولالیته آنرا به ترتیب به ۱۰۲۰ و ۶۰۰ میلی اسمول/ لیتر برساند. این توانائی بتـدریج افـزایش یافتـه ودر کودکـان بزرگتـر بترتیب معادل ۱۰۳۵ و ۱۲۰۰ میلی اسمول در لیتر است.

این ناتوانی در تغلیظ ادرار در نوزاد در مقایسه باکودکان بزرگتر وبزرگسالان ناشـی از کوتـاه بـودن نـسبی توبولهـای نفرونهـای نزدیـک مـدولا(Juxtamedullary) وفقـدان گرادیـان هیپرتونیـک مـدولر اسـت کـه بـرای سیـستم (Counter current Multiplier) مورد نیاز است. تغذیه با شیر با پروتئین بسیار بالا(تا ۹ گرم / کیلـو/ روز) مـی توانـد پدیده اخیر را اصلاح نماید که توصیه نمی شود.

قدرت ترقیق ادرار نیز در نوزادان محدود است.

هموستاز سدیم:

کسر دفعی سدیم در نوزادان نار س ۲ تا ۲/۵ درصد است وقتی این نوزادان به Conceptional age ۴۰ هفته رسیدند به ۱٪ می رسد.در حالیکه در نوزادان ترم این میزان به ۰/۵ تا ۱٪ می رسد و در حالیکه از دست دادن سدیم در ادرار در نوزادان ترم ۰/۵ میلی اکیولان /کیلو/ روز است این میزان در نوزادان نارس به ۲ تا ۳ میلی اکیولان/کیلو/ روز می رسد.
پاسخ ضعیف تر به آلدوسترون توسط توبولهای کلیوی نوزادان بخصوص درنوزادان نارس منجر به از دست دادن بیشتر سدیم وبالانس منفی سدیم در ۱۰ روز اول زندگی بخصوص در شیر مادر خواران می شود هورمون ضد ادراری نیز بطور نامناسب افزایش دارد. بنابراین هیپوناترمی یک یافته شایع در نوزادان نارس بیمار است که در هفته اول Early hyponatremia واگر در هفته ۲ تا ۶ بعد از تولد رخ می دهد Late hyponatremia نامیده می شود.

تکامل انتقال کلیوی پتاسیم:

نوزادان که با شیر مادر یا شیر خشک که نسبت سدیم به پتاسیم آن ۰/۵ تا ۰/۶ است تغذیه میکنند ، رتانسیون چشمگیری از پتاسیم دارند ونسبت سدیم به پتاسیم ادرار آنان بالاتر از ۱ است که این نسبت ، نسبت به بالغین بیشتر است و نوزادان پتاسیم سرم بیشتری نسبت به بالغین دارند که برای رشد مورد نیاز است.
نوزادان نیزمانند بالغین می توانند دفع پتاسیمی بیشتر از فیلتراسیون گلومرولی آن داشته باشد که از طریق ترشح توبولی این یون حاصل می شود.
پتاسیم داخل سلولی بالا با فعالیت Na-K-ATPase پایدار می ماند. فعالیت ATP ase لوله های جمع کننده کورتیکال نوزاد ۵۰٪ سگمان تکامل یافته است که موجب کاهش گرادیان پتاسیم در مامبران Apical می شود که این خود پرمآبیلیته مامبران Apical به پتاسیم راکاهش می دهد. کاهش حساسیت به آلدوسترون و کاهش Flow rate لوله های دیستال که خود موجب Back leak پتاسیم می شود همه به کاهش دفع پتاسیم می انجامد.

تعادل اسید باز:

آستانه دفع بیکربنات بطور طبیعی در نوزاد در سه هفته اول عمر ۲۱ میلی اکیولان در لیتر وتا یکسالگی به ۲۱/۵ الی ۲۲/۵ میرسد ودر کودکان بزرگتر وبا لغین بتدریج تا ۲۶ الی ۲۸ میلی اکیولان در لیتر نیز می رسد.
در نوزادان نارس (premature) بیکربنات سرم ظرف ۱ تا۳ هفته اول زندگی تا ۱۴/۵ نیز می رسد که آنرا Late metabolic acidosis of prematurity می نامیدند.
میزان طبیعی گازهای خون ازدوره نوزادانی تا سنین بعد در جدول ۶- ۴ خلاصه شده است.

جدول ٦-٤ مقایسه اندکس های گازهای خونی شریانی در نوزادان و بالغین

گروه سنی	PH	HCO3	PCO2	PO2
در موقع تولد	۷/۲۱	۱۶/۷	۴۶	۵۰
در۷ روزگی	۷/۳۷	۲۱/۸	۳۶	۷۳
در بالغین	۷/۴۰	۲۴	۴۰	۹۰

اثر تغییرات اسید باز بر رشد وتکامل:

بیماران مبتلا به اسید وزمزمن وRTA دچار تأخیر رشد و Failure to thrive (FTT) می شوند.این اثر ناشی از اشکال در آزاد شدن هورمون رشد (GH) و مهار Pulse amplitude هورمون رشد است.
اسیدوزمزمن همچنین موجب ساپرسیونIGF، IGF-1 mRNA کبدی ورستپور آن و IGF Gene Expression در صفحه رشد استخوانهای بلند می شود.
از طرفی کاهش تغذیه و بی اشتهائی ناشی از اسیدوز ممکن است موجب کاهش ترشح هورمون رشد شود.
کودکان دچار آلکالوز متابولیک مزمن مانند سندرم بارتر نیز رشد خوبی ندارند. برخی محققین ساپرس شدن محور IGF-RH ناشی از الکالوز را عامل اختلال رشد می دانند رل هیپوکالمی نیز دراین زمینه بررسی نشده است.

تغییرات تکاملی در باز جذب توبولی فسفر:

برخلاف بسیاری از روندهای انتقال مواد در توبولهای کلیوی، کسرجذبی فسفر در نوزادان ونوزادان نارس بیشتر از بزرگسالان است و کسر دفعی آن کاهش دارد بطوریکه سطح فسفر خون بالاتر است واین با کاهش GFR مرتبط است (درخوکچه هندی کسر جذبی فسفر در توبولهای پروکسیمال در دوره نوزادی ۷۷٪ ودر خوکچه بالغ۶۷٪ بوده است و این جذب در توبول پیچیده دور ۱۶٪ در نوزاد ودر خوکچه بالغ ۱۱٪ بوده است).
این کاهش دفع می تواند ناشی از عدم پاسخ نسبی به PTH باشد.
ترشح اسیدهای ارگانیک در دوره نوزادی پائین است ودر خلال سالهای اول زندگی افزایش می یابد .این کاهش ترشح ناشی از کاهش GFR ، نارسی آناتومیک ، کاهش تعداد محلهای انتقال وظرفیت نا کامل متابولیک است.
کسر دفعی اورات در نوزادان بسیار بالاتر از کودکان بزرگتر است ودر نوزادان پرماچور بالاتر ، بطوریکه میزان آن در هفته های ۲۹ تا۳۱ داخل رحمی۷۰٪ و در نوزادان ترم ۳۸٪ است.
بعلت مشکلات جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته، در شیرخواران وکودکان برای اندازه گیری پروتئین یا کلسیم ، اکزالات وبسیاری موارد دیگر در ادرار کودکان از نسبت آنها به کراتینین استفاده می شود.
بعنوان مثال برای تشخیص پروتئینوری از نسبت پروتئین به کراتینین استفاده می شود که در شیر خواران اگر از ۰/۵ بیشتر باشد پروتئینوری محسوب می شود ودر کودکان بزرگتر بیش از ۰/۲ پروتئینوری تلقی خواهد شد.
برای دفع کلسیم نیز مقدار طبیعی دفع کمتر از ۴ میلی گرم بازاء کیلوگرم در روز است. ونسبت کلسیم به کراتینین در شیرخواران بالای ۰/۸ ودر کودکان بزرگتر، بالاتر از ۰/۲ غیر طبیعی است.

– حجم مثانه نیز با افزایش سن کودک افزایش می یابد که از فرمول زیر محاسبه می شود:

۳۰× (۲ + سن به سال) = حجم مثانه به میلی لیتر در کودکان.

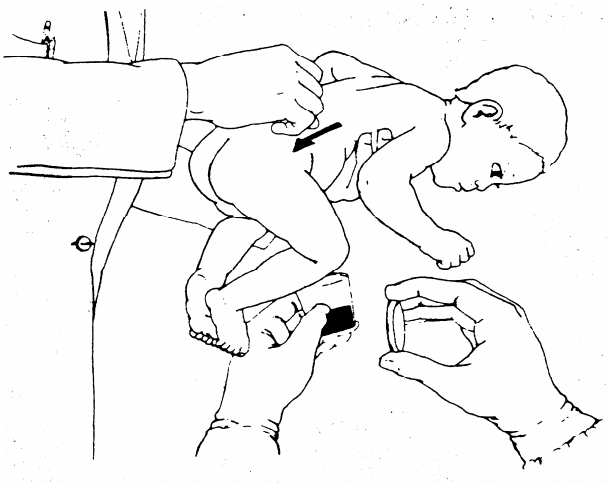
مثال برای ظرفیت مثانه:

تکنسین رادیولوژی جهت عکس برداری از مثانه (VCUG) مقدار ماده حاجی را که نیاز است وارد مثانه شود در یک کودک ۷ ساله از شما سؤال می نماید: طبق فرمول ظرفیت مثانه وی یا بعبارت دیگر میزان ماده حاجب عبارت است از:

میلی لیتر ۲۷۰ = ۳۰ × (۲ + ۷)

نحوه گرفتن نمونه ادرار در شیر خواران:

در شیرخواران گرفتن نمونه ادرار را نمی توان بطور معمول از وسط جریان ادرار (MSU) (Midstream Clean Catch Urine) گرفت بلکه معمولاًبا کیسه ادرار یا پونکسیون مثانه باسوزن وسرنگ معمولی یا وارد کردن کاتتری به داخل مثانه نمونه ادرار تهیه می شود. ولی می توان با استفاده از رفلکس perez (شکل زیر) ادرار را در شیر خوار نیز به روش MSU تهیه کرد.



شکل ۴-۴

منابع:

1- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology 5th Ed . Baltimore , Williams&Wilkins Co. 2004..

2- Richard E. Behrman, Robert M, Kliegman, Hal B. Jenson, Nelson textbook of pediatrics 17th Ed . Philadelphia WB saundors Co . 2004

3- Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of physiology 8 th Ed. Saunders , Philadelphia 2001.

4- Brenner , Rector " The kidney ' 3 rd Ed . Saunders . Philadelphia 2000.

5- Burton D . Rose . Clinical physiology of Acid , Base and Electrolyte disorders . 3rd Ed . MC Graw hill new york 1989 PP: 404 –588

6- John G Watkins, Arterial blood gases , a self study manual 2nd Ed . 1989

7- Juha P . Kokko et al . Fluids and electrolytes 2nd Ed . Saunders . Philadelphia 1990 PP: 485-504

8- Kanwal K . Kher, Sudesh P. Makker . Clininal pediatric nephrology . MC Graw hill new york 1992

9- Richard E Behrman, Robert M, Kliegman. Nelson Essentials of pediatrics 17th Ed . Saunders Philadelphia 2002.

۱۰- مصطفی شریفیان، مباحث آب والکترولیت و مایع درمانی، اختلالات اسید باز، پروتئینوری، سندرم نفروتیک، انتشارات سال

۱۱- کتاب جامع بیماریهای کودکان، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۳۸۲.

فصل پنجم

بیوشیمی

بیوشیمی – تعادل اسید وباز

دکتر نوشابه پژهان

اهداف:

- آشنائی با مفاهیم اسید و باز و تجزیه آنها
- تعریف pH و عوامل فیزیولوژیک تغییر دهنده pH
- تعریف بافر و مختصری در ارتباط با نقش بافرها در تنظیم غلظت یون هیدروژن $[H]^+$
- تعریف و اهمیت تعادل اسید و باز
- شناخت هورمونهائی که در اعمال کلیه دخالت دارند
- آشنائی با مایعات بدن و اهمیت آنها

بیوشیمی (شیمی حیاتی) علمی است که به بررسی خواص شیمیائی مواد آلی موجود در سلول و واکنشهائی که بین این مواد انجام می گیرد می پردازد.

در سلول اکثر واکنشهای شیمیائی در محیط آبی انجام می گیرد و در چنین شرایطی بیشتر مواد آلی و معدنی به صورت یون بوده و دارای بار الکتریکی می باشند. فعالیت و ادامه حیات سلول بستگی به نوع و غلظت این الکترولیتها دارد.

یکی از مهمترین الکترولیتهای بدن که در این قسمت مورد نظر می باشد یون $[H]^+$ است.

قبل از ورود به بحث تعادل اسید و باز که به بررسی هموستاز یون هیدروژن می پردازد، لازم است تا حدودی با مفاهیم اولیه اسید و باز، pH و سیستمهای بافری آشنا شویم.

تعریف اسید و باز:

اسید Acid :

براساس نظریه برونستد (Bronsted) اسید به ترکیبی اطلاق می گردد که بتواند یون H^+ آزاد نماید (بدون توجه به بار الکتریکی)، مثال:

$$HA \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} A^- + H^+$$

$$HCl \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} Cl^- + H^+$$

$$NH_4^+ \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} NH_3 + H^+$$

$$H_2PO_4^- \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} HPO_4^{2-} + H^+$$

$$H_2CO_3 \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} HCO_3^- + H^+$$

در هریک از واکنش های فوق، عوامل تشکیل دهنده مرتباً درحال تغییر و تبدیل بیکدیگر می باشند و لذا بصورت دو طرفه نشان داده شده است . چنانچه واکنش بیشتر در جهت راست انجام بگیرد میگوئیم اسید مربوطه یک اسید قوی است و بعبارت دیگر از ضریب یونیزاسیون (یا تجزیه که با علامت K_{diss} نشان داده می شود) بیشتری برخوردار می باشد. برعکس چنانچه واکنش بیشتر به سمت چپ یعنی در جهت تشکیل ترکیب غیر یونیزه انجام بگیرد، اسید مربوطه یک اسید ضعیف تلقی میگردد. در مثالهای فوق HCl یک اسید قوی و در مقایسه با آن بقّیه اسیدهای ذکر شده اسید ضعیف محسوب میگردند.

باز Base :

براساس نظریه برونستد، باز به ترکیبی اطلاق میگردد که بتواند یـون H^+ را بپـذیرد. در مثالهـای فـوق ریـشه هـای A^- ، Cl^-، NH_3 ، $HCO3^-$ و $HPO4^{2-}$ باز محسوب میگردند. این یونها و ترکیبات را برحسب میل ترکیبی شان با H^+ ، بـاز ضـعیف و یـا قـوی مـی نامنـد. Cl^- یک باز ضعیف است در حالیکه یونهای $HCO3^-$ و $HPO4^{2-}$ بازهای قوی محسوب می گردند.

بازهای ضعیف هم مانند اسیدهای ضعیف کاملاً در آب تجزیه نمی شوند و قسمت تجزیه شده با قسمت تجزیه نشده در حالت تعادل است.

$$NaOH \underset{K_2}{\overset{K_1}{\leftrightarrow}} Na^+ + OH^-$$

قلیا Alkali :

قلیا از ترکیب یک فلز قلیائی با یک یون بازی قوی مثل OH^- تشکیل شده است (مثل NaOH، و یـا KOH) . نظـر باینکـه قـسمت بازی این ترکیبات (OH^-) میل ترکیبی شدیدی با یون H^+ دارند لذا اصطلاح باز و قلیا بطور مترادف مورد استفاده قرار میگیرد.

تجزیه اسیدها و بازها

اسید ها و بازهای ضعیف در آب یا حلال دیگر کاملاً تجزیه نمی شوند و قسمت تجزیه شده با قسمتی که تجزیه نشده اسـت در حالـت تعـادل می باشد.

تجزیه اسید:

$$(1)\quad HA \underset{K_2}{\overset{K_1}{\leftrightarrow}} H^+ + A^-$$

طبق قانون جرم (law of mass action)در واکنش (۱) سرعت واکنش از چپ به راست و برعکس متناسب می باشد، بنابراین:

$$(2)\quad V_1 = K_1[\ HA\ ] \quad (\text{سرعت واکنش از چپ به راست})$$

$$(3)\quad V_2 = K_2[\ H^+\ ]\ [A^-\ ] \quad (\text{سرعت واکنش از راست به چپ})$$

در حالت تعادل:

$$(4)\quad V_1 = V_2$$

پس :

$$(5)\quad K_1[\ HA\ ] = K_2\ [\ H^+]\ [\ A^-\ ]$$

و یا:

$$(6)\quad \frac{K_2}{K_1} = \frac{\left[H^+\right]\ \left[A^-\right]}{\left[HA\right]} = K_a$$

K_a (K_{acid})مساوی است با ثابت تفکیک اسید (همان K_{diss} که قبلاً توضیح داده شده)، و معرف قدرت اسیدی می باشـد. بنـابراین هـر چـه K_a بیشتر باشد غلظت یون هیدروژن $[\ H^+\ ]$ نیز بیشتر بوده و در نتیجه اسید قویتر است.

تجزیه باز: مانند تجزیه اسید

$$BOH \underset{K_2}{\overset{}{\leftrightarrow}} B^+ + OH^-$$

در نهایت

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{\left[B^+\right]\ \left[OH^-\right]}{\left[BOH\right]} = K_b$$

K_b (K_{base}) ضریب ثابت تفکیک باز است.

اگر از معادله (۶) مقدار [H^+] را محاسبه گردد:

$$(7)\quad H^+ = Ka\frac{[HA]}{[A^-]}$$

pH :

غلظت یون [H^+] در محیط خارج سلولی بسیار کم است (معادل 40×10^{-9} Mol / L)، که در مقایسه با سایر الکترولیتهائی چون [Na^+] ، [K^+] و [HCO_3^-](بترتیب 140×10^{-3} Mol / L ، 4×10^{-3} Mol / L و 24×10^{-3} Mol / L) بسیار بسیار ناچیز می نماید. از طرفی کوچکترین تغییری در غلظت [H^+] برای بدن فوق العاده خطرناک است. لذا برای بررسی قدرت اسیدی مایعات بدن از پارامتری بنام pH استفاده می شود. برای روشن شدن این مطلب به ذکر یک مثال می پردازیم:

فرض کنید محلولی حاوی HCl با غلظت 0.001 mol داریم. قدرت اسیدی این محلول در حالت تعادل برابر با 0.001 mol است.

حال اگر بخواهیم قدرت اسیدی این سیستم را با سیستم دیگری که حاوی 0.00001 mol HCl می باشد "مقایسه" کنیم ، بالاجبار از اعداد اعشاری استفاده می شود (0.001 در مقایسه با 0.00001). بدلیل اینکه در هنگام مقایسه دو پارامتر استفاده از اعداد اعشاری بخصوص در مورد غلظتهای بسیار پائین مانند غلظت یون هیدروژن در مایعات خارج سلولی ،برای ذهن سنگین می نماید، می توان از لگاریتم آنها استفاده کرد.

برای سهولت در مقایسه دو محیط اسیدی مختلف سورنسون در سال ۱۹۰۹ از لگاریتم (.log) استفاده نمود. برای مثال فوق می توان از 1×10^{-3} و 1×10^{-5} استفاده کرد $\left(\log_{10}10^{-3}=-3\right)$ و $\left(\log_{10}10^{-5}=-5\right)$ و برای از بین بردن علامت (-) (برای سهولت مقایسه پارامتر ها) نیز از منهای لگاریتم (-log.) استفاده نمود.

حال اگر از طرفین معادله (7) ($H^+ = Ka\frac{[HA]}{[A^-]}$) لگاریتم گرفته شود:

$$\text{Log}\,[\,H^+\,] = \log\ K_a + \log\ \frac{[HA]}{[A^-]}$$

اگر طرفین معادله در عدد منهای یک ضرب شود:

$$-\log\left[H^+\right] = -\log K_a - \log\frac{[HA]}{A^-}$$

و یا

$$-\log\left[H^+\right] = -\log Ka + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

بدین ترتیب برای بیان قدرت اسیدی یک سیستم در حال تعادل (مانند مایعات خارج سلولی) می توان از غلظت [H^+] و یا -log[H^+] استفاده کرد که آن را pH نیز می نامند.

$$-\log\left[H^+\right] = power\ of \quad \left[H^+\right] = pH$$

و به همین ترتیب :

$$-\log K_a = pK_a$$

اگر در معادله مقابل $\left\{ -\log\left[H^+\right] = -\log Ka + \log\frac{\left[A^-\right]}{\left[HA\right]} \right\}$ (pH)، $-\log K_a$ را بجای pK_a و $-\log[H^+]$ را بجای

معادله مقابل به صورت زیر در خواهد آمد. $pH = pK_a + \log\frac{\left[A^-\right]}{\left[HA\right]}$

بنابراین pH ، لگاریتم منفی یون H^+ ($pH=-\log H^+$) و معادل فعالیت یون H^+ است و با آن نسبت عکس دارد ($pH\ \alpha \frac{1}{[H]^+}$) است.

در این رابطه غلظت H^+ برحسب mol/L و لگاریتم در پایه ۱۰ منظور میگردد. برای مثال: چنانچه غلظت H^+ در محلولی برابر ۴×۱۰^{-۸} باشد (که برابر مقدار یون H^+ در محیط خارج سلولی است) ، pH را میتوانیم به ترتیب زیر محاسبه نمائیم.

$pH=-\log[H^+]$

$pH=-\log[4\times10^{-8}]$

$pH=-\log 4 -\log 10^{-8}$

$pH= -0.6 + 8$

$pH= 7.4$

لذا pH مایعات خارج سلولی در حالت طبیعی برابر 7.4 است (شکل ۱-۵).

در بررسی تعادل اسید و باز بیشتر با CO_2 و چگونگی انحلال آن در مایعات بیولوژیک مختلف سروکار خواهیم داشت و لذا برای محاسبه غلظت یون هیدرژن، چنانچه فشار نسبی گاز CO_2 (PCO_2) و غلظت بیکربنات $[HCO3^-]$ را داشته باشیم از رابطه زیر (معادله هندرسن Henderson) میتوان استفاده کرد.

$$[H^+] = K\frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

معادله هندرسن Henderson:

در سال ۱۹۰۸ هندرس جهت استخراج معادله برای واکنش زیر :

$$\mathbf{CO_2} + H_2O \underset{K_2}{\overset{K_1}{\leftrightarrow}} H_2CO_3 \underset{K_2}{\overset{K_1}{\leftrightarrow}} H^+ + \mathbf{HCO_3^-}$$

بجای بیان فعالیت (a) activity برای CO_2 و H^+ و HCO_3^- از غلظت (concentration) استفاده نمود.

و در نهایت به فرمول زیر دست یافت:

$$\left[H^+\right] = K\frac{pCO_2}{\left[\ HCO_3^-\ \right]}$$

که $[H^+]$ غلظت بر حسب n.mol/l

$[HCO_3^-]$ غلظت بر حسب m.mol/l

و PCO_2 فشار نسبی می باشد برحسب m.m Hg

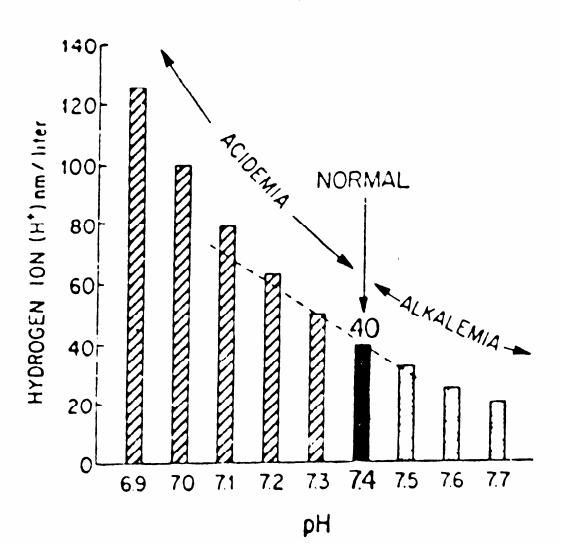
همانگونه که قبلاً گفته شد K ضریب ثابت اسیدیته است که مقدار آن برحسب آزمایشات انجام شده توسط هندرسن مساوی است با 24.1 که برای سهولت کار K=24 در نظر گرفته شد.

مزیت این معادله در آن است که از لگاریتم استفاده نمی شود.

در سال ۱۹۱۶ هسلباخ نشان داد که استفاده لگاریتم برای این معادله نیز مفیدتر است و بجای K و $[H^+]$ از لگاریتم آن $-\log K$ و $-\log [H^+]$ استفاده نمود و بترتیب بجای آن pK_a و pH را استفاده نمود. دلیل مفیدتر بودن این معادله در آنستکه می شود pH را مستقیماً با دستگاه pH متر اندازه گرفت.

بنابراین معادله هندرسن – هسلباخ Henderson – Hasselbalch به صورت مقابل می باشد: $$\mathbf{pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}}$$

در شکل ۱ رابطه pH و غلظت $[H^+]$ نشان داده شده است.



شکل (۱-۵)

عوامل فیزیولوژیک تغییر دهنده pH

معده با ترشحات شدیداً اسیدی خود (pH < ۲) که ناشی از دفع مقدار قابل توجهی H^+Cl^- است و همچنین روده ها و پانکراس با ترشحاتی که سرشار از بیکربنات می باشند، تغییرات شدیدی را در pH مایعات بدن میتوانند ایجاد نمایند. اثرات پاتولوژیک این پدیده ها در بیماران مبتلا به استفراغ بصورت الکالوز (کاهش غلظت H^+) و در مبتلایان به اسهال بصورت اسیدوز (افزایش غلظت H^+) را بعنوان مثال میتوان ذکر کرد که مفصلاً در مبحث فیزیولوژی تعادل اسید و باز مورد بحث قرار خواهد گرفت. بعلاوه نوع غذاهای مصرفی بدلیل تفاوت در

ترکیبات تشکیل دهنده می توانند بر pH مایعات بیولوژیک تاثیر بگذارند . نمونه بارز این مسئله دفع ادرار اسیدی در رژیم های حاوی پروتئین زیاد، ناشی از تولید اسید سولفوریک و اسید فسفریک و یا دفع ادرار قلیائی در صورت استفاده از رژیم های گیاهی (حضور فراوان املاح اسیدهای ضعیف در گیاهان) است.

مهمترین عامل فیزیولوژیک تغییر دهنده pH مایعات بدن، ترکیبات حاصل از واکنش های متابولیسمی سلولها است که به دو دسته اسیدهای فرار (Volatile) و غیر فرار (Non Volatile) طبقه بندی می شوند.

اسید فرار :

در یک شخص بالغ سالم و با یک رژیم متعادل غذائی (حدوداً ۲۵۰۰ کیلو کالری در روز) روزانه حدوداً ۲۰۰۰۰ میلی مول CO_2 تولید می گردد که از نظر قدرت اسیدی معادل حدود ۱/۵ لیتر HCl غلیظ می باشد. با توجه به اینکه در چنین فردی مجموعاً حدود ۴۲ لیتر (حدوداً ۶۰٪ وزن بدن) آب وجود دارد افزایش این مقدار اسید به آن میتواند باعث کاهش شدید pH و افزایش فوق العاده PCO_2 (چندین برابر فشار گاز CO_2 در نوشابه های گازدار) در مایعات بدن گردد در حالیکه به تجربه می بینیم که تمامی افراد سالم دائماً کم و بیش در شرایط یاد شده زندگی می کنند بدون اینکه تغییرات مهمی درpH مایعات بدن آنها بوجود آید. تثبیت شرایط عادی (pH=۷/۴ و PCO_2 = ۴۰ mmHg) ناشی از فعالیتهای دستگاه تنفسی است که CO_2 تولیدی را مرتباً از بدن دفع می نماید و بهمین دلیل است که CO_2 را یک اسید فرار می دانیم.

اسیدهای غیرفرار

متابولیسم نوکلئوپروتئین ها و دیگر ترکیبات فسفردار مصرفی منجر به تشکیل اسید فسفریک و مصرف مواد گوگرد دار منجر به تشکیل اسید سولفوریک در بدن میگردد. بعلاوه حتی در شرایط فیزیولوژیک هم متابولیسم کربوهیدراتها و یا لیپیدها بطور کامل تا مرحله نهائی (تولید CO_2 و H_2O) پیش نمی رود و لذا از متابولیسم ناقص قندها مقداری اسید لاکتیک و از متابولیسم چربیها مقداری اسید استو استیک و اسید بتا هیدروکسی بوتیریک تولید میگردد. مجموع پنج اسید یاد شده را اصطلاحاً ، اسیدهای غیرفرار می نامند که در یک شخص سالم بالغ در شرایط عادی روزانه به مقدار ۱۰۰-۵۰ میلی مول تولید و بکمک کلیه ها از بد ن دفع می گردند.

مکانیزم های دفاعی

در تنظیم غلظت یون هیدروژن در بدن، سه سیستم یعنی ریه ها، کلیه ها و بافرهای شیمیایی دخالت فعال دارند که مکانیزم عمل دو سیستم ریه ها و کلیه ها در مبحث فیزیولوژی تعادل اسید و باز و مکانیزم عمل بافرهای شیمیایی ذیلاً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

بافر = تامپون. Buffer

اضافه کردن یک قطره HCl غلیظ به آب باعث می شود که غلظت یون هیدروژن نزدیک ۵۰۰۰ برابر افزایش پیدا کند و محلول کاملاً اسیدی ($pH\downarrow$) می شود و چنانچه یک یا دوقطره باز قوی مثل NaOH به آن اضافه شود یون هیدروژن به شدت کاهش پیدا کرده و محلول قلیائی ($pH\uparrow$) می شود. در صورتیکه اگر بجای آب بافر استفاده شود با اضافه کردن اسید و باز دامنه تغییرات pH بسیار محدود می گردد.

بنابراین بافرها به ترکیباتی گفته میشود که حضورشان در محیط مانع تغییرات شدید در pH و غلظت $[H^+]$ میگردد. تمام اسیدها و بازهای ضعیف در حضور نمکشان تشکیل سیستم های بافری را می نمایند. یونیزاسیون یک اسید ضعیف HA و نمک آن BA را میتوانیم به صورت زیر نمایش دهیم.

$$HA \longleftrightarrow A^- + H^+$$
$$BA \longleftrightarrow A^- + B^+$$

برای مثال: مجموعه اسید استیک CH_3COOH و نمک مربوطه مثلاً استات سدیم CH_3COONa تشکیل یک سیستم بافری را می نمایند. زمانیکه یک اسید قوی (HCl) به این مجموعه اضافه شود، HCl با CH_3COONa ترکیب و تبدیل به یک اسید ضعیف تر میگردد. در نتیجه غلظت نمک کاهش و غلظت اسید افزایش یافته است و تغییرات pH متناسب با تغییر نسبت $\frac{\text{نمک}}{\text{اسید}}$ می باشد.

$$CH_3COO^- H^+ \quad + \quad H^+ Cl^- \rightarrow \quad CH_3COO^- H^+ \quad + \quad Na^+ Cl^-$$
$$CH_3COO^- Na^+ \qquad\qquad\qquad\qquad CH_3COO^- H^+$$

زمانیکه یک قلیائی قوی (NaOH) به سیستم اضافه شود.

$$CH_3COO^- H^+ \quad + \quad Na^+ OH^- \rightarrow \quad CH_3\ COO^- Na^+ \quad + \quad HOH$$
$$CH_3\ COO^- Na^+ \qquad\qquad\qquad\qquad CH_3\ COO^- Na^+$$

در این حالت، NaOH با CH_3COOH ترکیب و $CH_3\ COONa$ تولید میگردد. یعنی افزایش نمک و کاهش اسید. در ایـن مـورد نیز تغییرات pH متنایب با تغییر نسبت $\frac{\text{نمک}}{\text{اسید}}$ می باشد.

در محلولهای بافری، چنانچه غلظت دو پارامتر نمک و اسید و ثابت تجزای اسید ضعیف را داشته باشیم می تـوانیم از رابطـه هندرسـن – هسلباخ ، pH را محاسبه نمائیم.

$$\left(\mathbf{pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}} \right)$$

چون نمک موجود در محلول بافری کاملاً یونیزه می شود، می توان عملاً بجای $[A^-]$ غلظت تام نمک را در نظر گرفت و همچنین چون اسید موجود در محلول بافری، اسید ضعیفی است مقدار تجزیه شده در مقابل قسمت تجزیه نشده بسیار ناچیز است و عملاً می شود بجای $[HA]$ غلظت تام اسید اولیه را در معادله هندرسن– هسلباخ در نظر گرفت. $pH = pK_a + \log \frac{[\text{نمک}]}{[\text{اسید}]}$

چنانچه $[AH] = [A^-]$ انتخاب شوند(غلظت نمک و اسید برابر باشد) $pH=pK$ می شود چرا که در معادله هندرسن هسلباخ کسر $\frac{[\text{نمک}]}{[\text{اسید}]}$ مساوی یک می شود و چون لگاریتم یک هم صفر اسـت پـس $pH=pK$ مـی گـردد؛ چـون pH بـه pK نزدیـک مـی شـود بنـابراین در این شرایط سیستم دارای بیشترین ظرفیت بافری است . (منحنی تیتراسیون اسید و باز و مناطق تامپونی در درسنامه مقدمات علوم پایه ۱ به طور مفصل شرح داده شده است).

ذکر سه نکته دیگر در مورد سیستم های تامپونی ضروری است.

۱. ظرفیت تامپونی یک سیستم چنانچه نسبت $\frac{[\text{نمک}]}{[\text{اسید}]}$ از رقم ۱ دور شود کاهش می یابد و لذا استفاده از سیستم های تامپونی در محدوده $pKa\pm1$ مجاز می باشد. بعبارت دیگر در محدوده $\frac{[\text{نمک}]}{[\text{اسید}]}$ برابر $\frac{1}{10}$ یا $\frac{10}{1}$. ($\log 10 = 1$).

۲. چنانچه نسبت $\frac{[\text{نمک}]}{[\text{اسید}]}$ برابر $\frac{1}{50}$ و یا $\frac{50}{1}$ بـشود، pH بـه انـدازه ± 1.7 تغییـر خواهـد کـرد ($\log 50=1.7$) و در چنـین شرایطی سیستم تقریباً ظرفیت تامپونی خود را از دست می دهد.

۳. برحسب تعریف، مقدار باز لازم برای تغییر pH یـک سیـستم بـافری بـه انـدازه یـک واحـد را ارزش بـافری (Buffer Value) می نامند.

بافرها و نقش آنها در تنظیم غلظت یون هیدرژن

بامفهوم بافر و یا تامپون و نحوه عمل آن در برخورد با افزایش و یا کاهش پروتون طی صفحات قبل تا اندازه ای آشنا شده اید. اینک انواع بافرهای موجود در مایعات بیولوژیک مختلف، و بر حسب ضرورت نحوه عملکرد اختصاصی هریک و تعامل آنها با یکدیگر را مـورد بحـث قـرار

می دهیم. جدا از کربناتهای بافت استخوانی و نقش تامپونی مهم آنها در اختلالات تعادل اسید و باز مـزمن، کـلاً ۴ نـوع سیـستم تـامپونی در مایعات بدن انسان وجود دارند که عبارتند از سیستم های تامپونی ، اسید کربنیک / بیکربنات ، فسفاتهای منوبازیک / فسفات های دی بازیک، اکسی هموگلوبین / هموگلوبین و پروتئین ها.

اگر چه تمامی سیستم های یاد شده کم و بیش در فضاهای مختلف وجود دارند، لکن سیستم بیکربنات در مایعات خـارج سـلولی، سیـستم های پروتئنی و فسفاتها در مایعات داخل سلولی و سیستم هموگلوبین در داخل گلبولهای قرمز در مقایسه، بیشتر از بقیه حضور دارند و لذا نقش اساسی تری را ایفا می نمایند.

سیستم تامپونی اسید کربنیک / بیکربنات

بیکربنات Bicarbonate :

بیکربنات با غلظتی در حدود 24 mmol/L تا 25 پس از (Cl^-) دومین آنیون مهم پلاسـما محـسوب میگـردد. براسـاس یـک توافـق عمومی این ترکیب شامل:

۱) بیکربنات واقعی : True Bicarbonate
۲) کربنات : Carbonate
۳) CO_2 پلاسمائی که بصورت ترکیب کاربامینواست (R-CNH-COOH)

منظور از ترکیبات کاربامینو، فرمی از CO_2 پلاسمائی است که طی یک واکنش غیرآنزیمی به عامل آمین یک پروتئین ترکیـب شـده . از این مجموعه سه تائی، بیکربنات واقعی از همه بیشتر است. در pH طبیعی پلاسما غلظت کربنات بسیار کـم اسـت، در حـدود 25 µmol/L (توجه داشته باشید 1mmol/L= 1000 µmol/L) غلظت CO_2 بصورت ترکیب کاربامینو در پلاسما برابـر 0.2 mmol/L اسـت. در حالیکه همین ترکیب در داخل گلبولهای قرمز، بدلیل غلظت بالای هموگلوبین با غلظتی برابر 1.5 m.mol/L یافت میشود.

بیکربنات پلاسمائی را باعلامت c HCO_3^- نمایش می دهند و واحد آن m.mol/L است و حدوداً 1m.mol آن بصورت غیـر یـونیزه ($NaHCO_3$) است.

سیستم تامپونی اسید کربنیک / بیکربنات مهمترین سیستم تامپونی پلاسما است ، بعلاوه نقش نسبتاً قابل توجهی هـم در تامپونـه کـردن محیط داخلی گلبولهای قرمز دارد. باتوجه به اختلاف زیاد بین pKa = ۶/۱ این سیستم با pH= ۷/۴ پلاسماچنین بنظر میرسد که نمـی توانـد یک سیستم تامپونی موثر باشد، بخصوص که در این سیستم غلظت بیکربنات به اسید کربنیک $\frac{۲۰}{۱}$ است کـه خـارج از طیـف ظرفیـت یـک سیستم خوب بافری است اما به دلیل داشتن **غلظت زیاد**، و همچنین سهولت در تغییر غلظت عوامل تشکیل دهنده آن، بعنوان یـک سیـستم تامپونی بسیار کارآ عمل می نماید. توضیح بیشتر اینکه ریه ها با افزایش و یا کاهش فعالیت خود جزء اسیدی سیـستم (CO_2) و کلیـه هـا بـا تغییر در میزان دفع و یا جذب بیکربنات (جزء بازی سیستم) در ایجاد این توانمندی رل بسیار مهمی را ایفا می نمایند. در واقع با دخالت ریه هـا و کلیه ها به نحوی که ذکر شد این سیستم از یک حالت بسته ، به یک سیستم باز تبدیل می گردد. بدلیل غلظت بـسیار فـراوان HCO_3^- در مقایسه با H^+ توانائی تنظیم اجزا این سیستم بافری توسط ۲ سطح دفاعی دیگر بدن سیستم H^+ بعنوان مهمترین سیستم تـامپونی در محـیط خارج سلولی عمل می کند (شکل ۲-۵).

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

شکل ۲-۵

برای نشان دادن اهمیت غلظت در قدرت بافری، لاکتات با pk~4 به طور مثال با غلظت طبیعی 5mmol/L حدود 5mmol/L یون هیدروژن تولید می کند در حالی که بی کربنات با غلظت حدود بیش از 20mmol/L می تواند به میزان قابل توجهی از نظر سیستم بافری با اهمیت باشد. لازم به ذکر است که غلظت یون هیدروژن به طور طبیعی در پلاسما 40nmol/L است.

سیستم های بافری غیر بی کربنات (Non bicarbonate buffers)

غلظت کل یسیستمهای بافری غیر بیکربناتی در پلاسما حدود 7.7mmol/L است در مقایسه با سیستم بافری بیکربنات که حدود 25mmol/L می باشد .

سیستم تامپونی فسفات های غیر آلی منو و دی بازیک

علیرغم نزدیکی قابل توجه PKa = ۶/۸ این سیستم با PH = ۷/۴ پلاسما در حالت عادی، بدلیل غلظت کمی که دارد نه تنها در پلاسما، بلکه در داخل گلبولهای قرمز هم در پائین ترین مرتبه اهمیت قرار میگیرد. در حدود 5% ارزش بافری غیر بیکربناتی پلاسما (Non-bicarbonate buffer value) مربوط به این سیستم می باشد. در مقایسه، در داخل گلبولهای قرمزکه غلظت بافری آن 63 mmol/L است بدلیل حضور مقدار قابل توجه ۲ - ۳ بیس فسفو گلیسرات این رقم به 16% افزایش می یابد. لذا در مجموع این سیستم در مقایسه با سیستم تامپونی بیکربنات در مایعات خارج سلولی نقش مهمی را ایفا نمی کند. در شرایط عادی نسبت غلظت فسفاتهای دی بازیک پلاسما به فسفاتهای منوبازیک ($cHPO_4^{2-}/cH_2PO_4^-$) ۴/۱ میباشد. اهمیت این سیستم بیشتر در توبولهای کلیوی و کمک به دفع H^+ از طریق ادرار می باشد. بالاتر بودن غلظت فسفاتها (بدلیل تغلیظ) و نزدیکتر بودن pH مایع توبولی به pKa سیستم را دلایل این امر میتوان ذکر کرد. بر اساس همین دلایل میتوان اهمیت تامپونی این سیستم در مایعات داخل سلولی را هم توجیه نمود.

سیستم تامپونی پروتئین ها:

پلاسمای حاوی ۷۲ g/L پروتئین در pH=۷/۴ دارای ارزش بافری غیر بیکربناتی در حدود ۷/۷ m.mol/L می باشد. بطوریکه اشاره شد 5.0 % این رقم ناشی از حضور سیستم تامپونی فسفاتهای غیر آلی است و 95 % بقیه مربوط به پروتئین ها خصوصاً آلبومین می باشد. گروه ایمیدازول در آمینو اسید هیستیدین با دارا بودن pK در حدود ۷/۳ بیشترین تاثیر را در این امر دارد (شکل۳) لازم به ذکر است که در هر مولکول آلبومین پلاسمائی ۱۶ عدد آمینو اسید هیستیدین حضور دارد.

سیستم تامپونی هموگلوبین :

هموگلوبین مهم ترین سیستم تامپونی خون محسوب میگردد و چون تمام هموگلوبین در داخل گلبولهای قرمز تجمع یافته لذا مهمترین سیستم تامپونی داخل گلبولهای قرمز است. نحوه عمل این سیستم را میتوان بشکل زیر نشان داد.

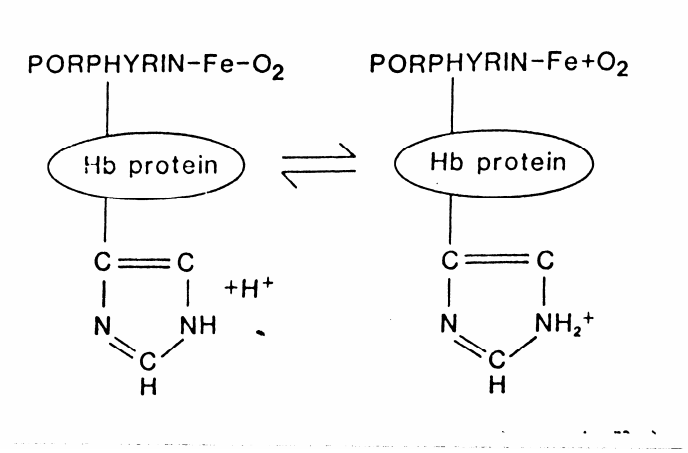
$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

$$KHb \rightarrow HHb + K^+$$

ارزش بافری غیر بی کربنات محلول داخل گلبول قرمز در pH=7.20 حدود 63 mmol/L است.که 53 mmol/L آن مربوط به هموگلوبین و بقیه در ارتباط با ۲-۳ بیس فسفوگلیسرات می باشد.

مولکول هموگلوبین غنی از اسید آمینه هیستیدین است و لذا همانطوریکه در مورد البومین پلاسمائی هم ذکر شد. گروه ایمیدازول این آمینو اسید با توجه به pK نزدیک به pH طبیعی پلاسما که دارد و همچنین غلظت بالای هموگلوبین مجموعاً سبب می شوند که هموگلوبین مهمترین سیستم تامپونی خون محسوب گردد.

نقش گروه ایمیدازول در این پدیده در شکل زیر نشان داده شده است.



شکل ۳-۵

در بافتها خصوصاً در موقع فعالیتهای شدید، مقدار زیادی CO_2 تولید و ضمناً اسیدیته محیط هم افزایش می یابد. CO_2 تولید شده پس از عبور از پلاسما وارد گلبولهای قرمز شده و بدلیل حضور مقدار قابل توجهی آنزیم کربنیک انهیدراز در این سلولها، CO_2 وارد شده به اسیدکربنیک و نهایتاً به یون بیکربنات و H^+ مبدل میگردد. بیکربنات تولید شده محیط داخلی گلبول قرمز را ترک و وارد پلاسما میگردد به منظور حفظ تعادل الکتریکی دو محیط به همان میزان Cl^- از پلاسما وارد محیط داخلی گلبولهای قرمز میگردد. پروتون تولیدی با ملکول هموگلوبین که اکسیژن خود را از دست داده ترکیب میگردد (تولید HHb^+) . بدین ترتیب قسمت اعظم پروتون تولیدی در بافت توسط هموگلوبین تامپونه میشود .

برای اطلاعات بیشتر به درسنامه ریه مراجعه شود.

تعادل اسید و باز:

بطور کلی در فیزیولوژی ، ترکیبی را می گوئیم در حال تعادل است که در طی زمان معینی، میزان و رود و یا تولید آن در بدن متعادل با میزان دفع آن باشد. اگر میزان دریافت بیشتر از دفع باشد میگوئیم تعادل مثبت است عکس این حالت یعنی دفع بیشتر از تولید و یا دریافت را تعادل منفی می نامیم. اثرات دو حالت اخیر منجر به تغییر غلظت ترکیب مورد نظر در بدن میگردد. با این مقدمه میتوان بطور خیلی ابتدایی و یا کلی تعادل اسید و باز را مرتبط با ورود، تولید و دفع یون H^+ در بدن دانست. واضح است که H^+ تنها یکی از یونهای متعدد موجود در مایعات بیولوژیک است و قطعاً تغییرات غلظت آن در ارتباط با تغییرات غلظت سایر یونها است همانگونه که قبلاً نیز گفته شد، در شرایط عادی غلظت یون هیدروژن نسبت به غلظت سایر یونها مانند سدیم و پتاسیم بسیار کمتر بوده و در حد نانو گرم است ، اما با این وجود از اهمیت ویژه ای در هموستاز بدن برخوردار می باشد. نوسانات جزئی در غلظت H^+ مایعات بدن سبب اختلالات غیرقابل برگشت در بسیاری از فعالیتهای متابولیسمی (از طریق تاثیر بر فعالیت آنزیم ها) و پروتئینهای دیگر می شود و لذا ضرورت تنظیم تعادل اسید و باز تا اندازه ای روشن می گردد.

رژیم غذائی در یک شخص سالم معمولاً خنثی و یا حاوی مقدار کمی اسید قابل سنجش می باشد در حالیکه طی مراحل مختلف متابولیسم مواد غذائ مصرفی مقادیر زیادی عوامل تولید میگردند که میتوانند تعادل اسید و باز بدن را شدیداً تهدید نمایند.

در شرایط عادی غلظت متوسط یون H^+ در مایعات خارج سلولی ۴۰ نانو مول در لیتر است که در مقایسه با غلظت سدیم Na^+ (142mmol/L) بسیار ناچیز می نماید. تنظیم غلظت یون H^+ در حدّ ذکر شده از اهمیت ویژه ای در هوموستاز بدن برخوردار می باشد. چنانچه غلظت یون H^+ را برحسب pH بیان نمائیم، pH چنین محلولی معادل ۷/۴ خواهد شد. لذا چنین میتوان بیان داشت که حد متوسط pH مایعات خارج سلولی در شرایط عادی معادل ۷/۴ و دامنه تغیرات آ« ۷/۴۵-۷/۳۵ است. در شرایط مرضی شدید هم (دامنه تغییرات پاتولوژیک) این ارقام تنها در محدوده ۷/۸-۶/۸ نوسان می نماید. pH مایعات داخل سلولی هم اگر چه برحسب نوع سلول دارای نوسانات بیشتری است لکن دامنه تغییرات آن بین ۷/۴-۶ تخمین زده شده است. از مقایسه اجمالی نوسانات pH مایعات خارج سلولی در یک فرد سالم با تغییرات فیزیولوژیک سایر پارامترهای پلاسمائی مثلاً گلوکز (۱۱۰-۷۰ mg/dl) و یا اوره (۴۰-۲۰ mg/dl) چنین میتوان نتیجه گیری کرد که مکانیزم های تنظیم غلظت یون H^+ در بدن بسیار دقیق عمل می نمایند.

کلیه و هورمونها

دکتر عبدالحسین باستانی

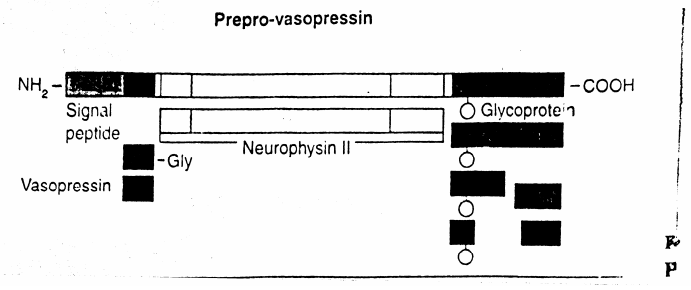
اهداف:

- ساختمان ADH کدام است و در کجا سنتز می‌شود؟
- گیرنده‌های ADH در کجا مستقر هستند و نقش نورفیزین II چیست؟
- ترشح ADH چگونه تنظیم می‌شود؟
- سلول‌های هدف ADH کدامیک هستند و مکانیسم عمل چگونه صورت می‌گیرد؟
- عوامل ایجاد کننده دیابت بیمزه چیست؟
- در مورد پپتید ناتریورتیک دهلیزی چه می‌دانید (ساختمان، محل سنتز، چگونگی ترشح، سلول هدف، مکانیسم عمل و نتیجه عمل).
- در مورد محل تولید، چگونگی روند سنتز و عوامل مؤثر در تولید الدوسترون چه می‌دانید؟
- سیستم رنین ـ آنژیوتانسین چگونه عمل می‌نماید؟
- آنژیوتانسین I و II چگونه تشکیل می‌شوند؟ محل گیرنده آنها، مکانیسم عمل و نتیجه عمل آنها چیست؟
- مکانیسم عمل مینرالوکورتیکوئیدها چیست؟
- اریتروپوئیتین چگونه تشکیل می‌شود و عمل آن چیست؟
- کلسی تریول چگونه سنتز می‌شود و عمل آن چیست؟

مراحل مختلف تولید، ترشح و مکانیزم اثر اکثر هورمونها در درسنامه غدد متحرشه داخلی مفصلاً مورد بحث قرار گرفته است. در این قسمت در مورد ADH و ANF بطور کامل و بقیه در حد نیاز برای درک اعمال مختلف کلیه ها در برقراری هوموستاز بدن مورد بحث قرار خواهد گرفت.

هورمون ضد ادراری(ADH ، وازوپرسین):

ADH ، یا هورمون ضد ادراری عمدتاً در جسم سلولی هسته های سوپرااپتیک و به مقدار کمتر در هسته های پاراونتریکولار تولید و از طریق جریان آکسوپلاسمیک به پایانه های عصبی واقع در هیپوفیز خلفی منتقل و ذخیره می گردد. ADH وپروتئین ناقل آن که موسوم به نوروفیزین II است ویک گلیکوپروتئین که نقش فیزیولوژیک آن تا کنون مشخص نشده مجموعاً بصورت یک پروتئین پیشگام بنام پره-پرو-وازوپرسین تولید وطی مراحلی به اجزاء تشکیل دهنده تجزیه می گردد (شکل ۴-۵).

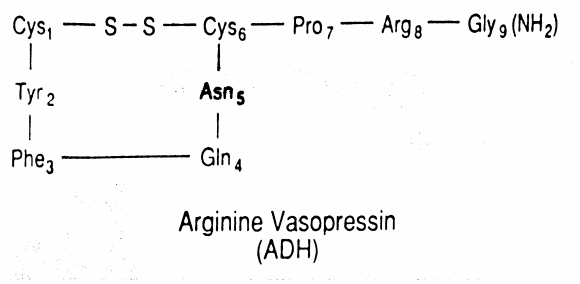


شکل ۴-۵

تحریک هیپوفیز خلفی سبب آزاد شدن مجموعه ADH- نوروفیزینII بداخل خون می شود. نظر به اینکه اتصال ADH و نوروفیزینII بسیار سست می باشد، بلافاصله پس از ترشح از یکدیگر جدا وهورمون بصورت آزاد از طریق جریان خون به سلولهای هدف منتقل

می گردد. بدلیل کوچکی اندازه وسهولت عبور از سد گلومرولی و همچنین متابولیزه شدن توسط کبد این هورمون نیمه عمر بسیار کوتاهی و در حدود ۴-۲ دقیقه دارد.

از نظر شیمیائی، ADH یک نوناپپتید با ملکولهای سیستئین در موقعیتهای ۱و۶ است که بوسیله یک پل دی سولفید (-S-S-) به یکدیگر متصل شده اند. در موقعیت ۸ این ترکیب آرژینین ویا لیزین جایگزین شده اند که به همین دلیل به ترتیب آرژینین وازوپرسین (AVP)ولیزین وازوپرسین(LVP) نامیده می شوند شکل(۵-۵).



شکل۵-۵

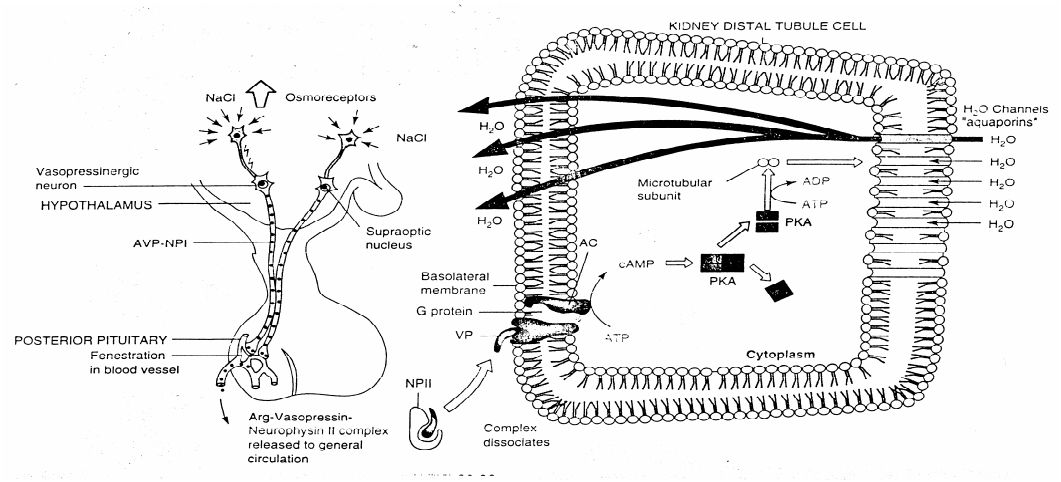
تنظیم ترشح:

ایمپالس های عصبی محرک آزاد سازی ADH توسط عوامل متعددی فعال می گردند.افزایش فشار اسمزی پلاسما مهمترین محرک فیزیولوژیک آن است که از طریق اسمورسپتورهای (گیرنده های اسمزی) واقع در هیپوتالاموس عمل می نمایند. به نظر می رسد که افزایش اسمولالیتی پلاسما سبب خروج آب از سلولهای اسمورسپتور شده و در نتیجه اندازه آنها کوچکتر ونهایتاً منجر به ارسال پیام های عصبی مناسب می گردد. بر عکس چنانچه اسمولالیتی مایع خارج سلولی کاهش یابد، بدلیل نفوذ آب به داخل سلولهای یاد شده وقطع پیام های عصبی،ADH دیگر آزاد نمی شود. سایر محرکها مثل استرس های روانی، فیزیکی وعوامل داروئی مثل استیل کولین، مرفین ونیکوتین بیشتر از طریق افزایش تولید هورمون وپروتئین ناقل آن عمل می نمایند. اپی نفرین، اتانول وعوامل افزاینده حجم پلاسما سبب مهار ترشح ADH میگردند.

مکانیزم عمل:

مهمترین سلولهای هدف هورمون ADH در پستانداران سلولهای ناحیه انتهائی دیستال وابتدای مجرای جمع کننده در کلیه ها هستند. این مجاری از قسمت مدولای کلیه عبور می کنند که اسمولالیتی مایع خارج سلولی در آن در حدود ۴ برابر اسمولالیتی پلاسما است. سلولهای مجاری یاد شده در غیاب ADH نسبت به آب غیر قابل نفوذ می باشند و لذا ادرار تولیدی در این شرایط بشدت رقیق شده (دارای اسمولالیتی در حدود ۱۰۰-۵۰ میلی اسمول در هر کیلوگرم) وبا حجم زیاد حتی تا حدود ۱۵ لیتر در روز دفع می گردد. برعکس در حضور ADH بدلیل نفوذپذیر شدن غشاء سلولهای مجاری یاد شده وبر قراری تعادل اسمزی بین مایع توبولی ومایع بینابینی ناحیه مدولای کلیه، ادرار تولیدی بسیار کم حجم(در حدود ۱-۰/۵ لیتر در روز) وبا اسمولالیتی در حدود ۱۴۰۰-۱۲۰۰ میلی اسمول بر کیلوگرم خواهد بود.

انواع متعددی گیرنده با خصوصیات ساختمانی بسیار نزدیک برای ADH در سلولهای مختلف شناسائی شده اند ($V1_a$ ، $V1_b$ ، V_2). گیرنده های مستقر در غشاء سلولهای توبولی کلیه از نوع V_2 است که به سیستم آنزیمی آدنیلیل سیکلاز متصل می باشند. مجموعه هورمون- نورفیزین II ترشح شده از هیپوفیز خلفی در جریان خون، تفکیک و ADH آزاد شده به رسپتور مربوطه متصل می گردد. در مرحله بعد، هورمون به کمک پروتئین-G ، سیستم آنزیمی آدنیلیل سیکلاز را فعال (تولید cAMP) ونهایتاً پروتئین کیناز A فعال می گردد. پروتئین کیناز فعال شده به نوبه خود سبب فسفریله شدن و تجمع میکروتوبولهای موجود در پیکرسلول شده که نهایتاً در غشای اپیکال سلول توبولی جایگزین ونقش کانال برای عبور آب را ایفا می نمایند. منافذ تشکیل شده برای عبور آب در غشاء سلولی را آکوآپورین می نامند. انواع متعددی آکوآپورین تا کنون شناسائی شده اند و به نظر می رسد که هم زمان با جایگزینی آنها در غشای اپیکال سلول، در سمت مخالف هم انواع دیگری از آکوآپورین جایگزین می گردند تا خروج آب از سلول به جریان خون را تسهیل نمایند. مراحل مختلف ترشح وچگونگی عمل هورمون ADH در سلولهای توبولی کلیه در شکل (۶-۵) نشان داده شده است.



AC , adenylate cyclase
NPII , neurophysin II
PKA , Protein Kinase A

شکل ۶-۵

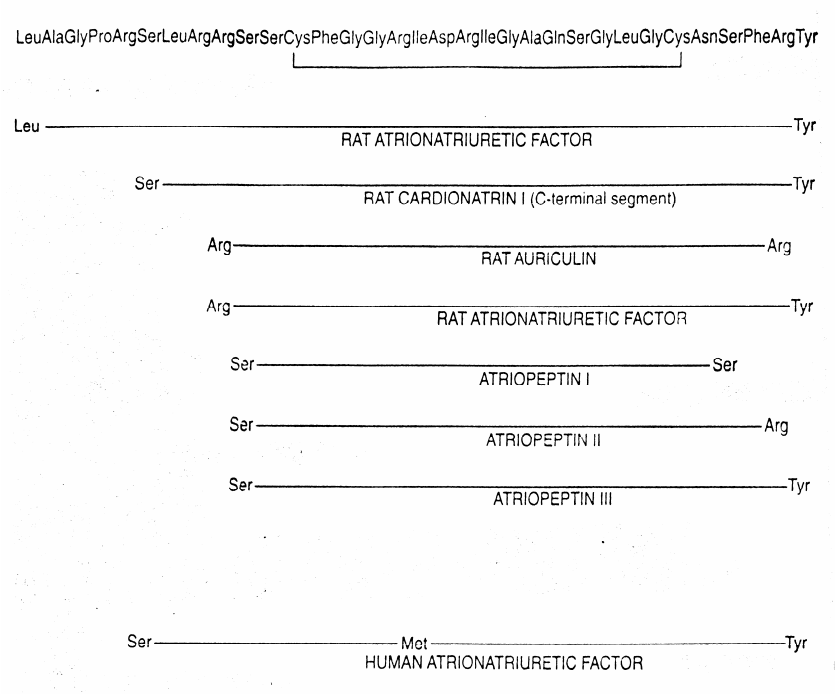
اگر چه تزریق مقادیر جزئی ADH (در حدود ۲ نانوگرم) سبب بروز اثرات ضد ادراری آن در انسان می گردد، لکن در غلظت های بالاتر قادر است با ایجاد انقباض در آرتریولها، فشار شریانی را افزایش دهد. به همین دلیل این هورمون را و ازوپرسین هم می نامند. کاهش حجم خون یکی از محرکهای قدرتمند ترشح ADH است وممکن است که در شرایطی که حجم خون ٪۲۰- ۱۵ کاهش یافته میزان ترشح هورمون تا ۵۰ برابر حالت عادی افزایش یابد. گیرنده های کششی مستقر در دهلیزها خصوصاً دهلیز راست وهمچنین گیرنده های فشاری موجود در نواحی آئورت ، کاروتیدو ریه ها با ارسال پیامهائی به مغز ترشح هورمون را تنظیم می نمایند. مکانیزم عمل بدین ترتیب است که ADH با اتصال به رستپورهای V_1 مستقر در جداره عروق (درمغز وکبد هم شناسائی شده اند) با فعال کردن فسفولیپاز C موجب تولید IP_3 و دی آسیل گلیسرول (مبحث نحوه اثر هورمونها در درس نامه غدد متحرشه داخلی) می شود. این امر منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی وفعال شدن پروتئین کنیاز C می گردد. حاصل نهائی این پدیده تنگ شدن آرتریولها وافزایش مقاومت عروق محیطی است.

پاتوفیزیولوژی :

اختلالات ترشح یا عمل ADH موجب دیابت بیمزه (diabetes insipidus) می شود که مشخصه آن دفع حجم زیادی از ادرار رقیق است. دیابت بیمزه اولیه (کافی نبودن مقدار هورمون) معمولاً ناشی از تخریب مسیر هیپوتالاموسی- هیپوفیزی به علت عفونت، تومور یا شکستگی کف جمجمه است ولی می تواند ارثی نیز باشد. در دیابت بیمزه نفروژنیک ارثی، ترشح ADH طبیعی است ولی سلول هدف احتمالاً به علت وجود نقص در گیرنده، قادر به پاسخ دادن نیست، این اختلال ارثی با دیابت بیمزه نفروژنیک اکتسابی که غالباً ناشی از تجویز فارماکولوژیک لیتیوم در بیماری مانیک-دپرسیو می باشد، متفاوت است. ترشح نامتناسب ADH همراه با تولید نابجای آن از تومورهای گوناگون (معمولاً تومورهای ریه) صورت می گیرد ولی می تواند با بیماریهای مغز، عفونتهای ریوی یا هیپوتیروئیدی نیز همراه باشد. آن را از این جهت ترشح نامتناسب می‌خوانند که با وجود اسمولالیته کم پلاسما، ADH به مقدار طبیعی یا زیاد ترشح می‌شود و لذا باعث هیپوناترمی رقتی فزاینده همراه با دفع ادرار هیپرتونیک می‌گردد.

پپتید ناتریورتیک دهلیزی

این ترکیب متشکل از ۲۸ آمینو اسید است که تحت عناوین مختلف ANP ، ANF و یا ANH نامیده می شود. در واقع این هورمون یکی از گروه پپتید های مختلفی است که سبب شل شدن عضلات صاف جداره عروق ونهایتاً وازودیلاتاسیون عروق می گردد.



پروهورمون در گرانولهای خاص در سلولهای دهلیزی قلب بصورت ذخیره وجود دارد وتحت تأثیر محرکهائی مثل افزایش حجم خون، افـزایش فشار خون ومصرف نمک زیاد بداخل خون آزاد می گردد. اگرچه هورمون آزاد شـده بـداخل خـون بـصورت دیمـر اسـت وتوانـائی اتـصال بـه رسپتورهای مربوطه را ندارد لکن در جریان خون به فرم فعال (فرم منومر) تبدیل وبا اتصال به رسپتورهای مربوطه در بافتهای هدف مثل کلیه، عروق ، وآدرنال اثرات فیزیولوژیک خود را بیان می نماید. اثرات فیزیولوژیک این هورمون در شکل(۷-۵)بصورت خلاصه نشان داده شده است. بعلاوه ANF قادر است اثرات انقباضی آنژیوتانسین II بر عروق را تعدیل نماید.

مکانیزم اثر هورمون از طریق فعال کردن سیستم گوانیلات سیکلاز است. در واقع قسمت خارج غشائی آنـزیم نقـش رسـپتور را هـم بـرای هورمون ایفا مینماید. cGMP تولید شده باعث فعال شدن پروتئین کیناز G واین ترکیب به نوبه خود سبب فسفریله شدن دیگـر پـروتئین های داخل سلولی می گردد.
(مبحث مکانیزم اثر هورمونها درس نامه غدد متحرشه داخلی)

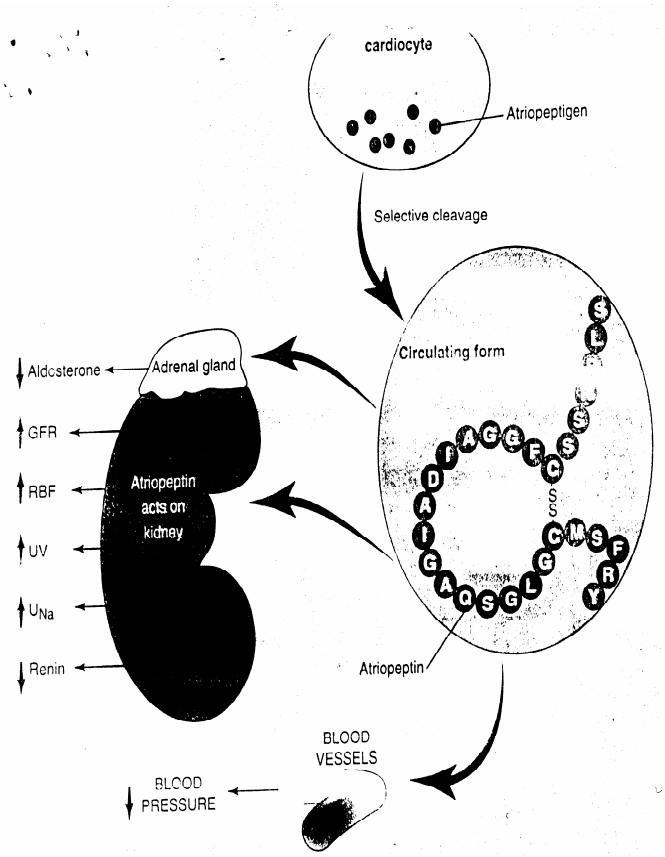


FIGURE 20.45
Schematic diagram of atrial natriuretic factor–atriopeptin hormonal system.
Prohormone is stored in granules located in perinuclear atrial cardiocytes. An elevated vascular volume results in cleavage and release of atriopeptin, which acts on the kidney (glomeruli and papilla) to increase the glomerular filtration rate (GFR), to increase renal blood flow (RBF), to increase urine volume (UV) and sodium excretion (U_{Na}), and to decrease plasma renin activity. Natriuresis and diuresis are also enhanced by the suppression of aldosterone secretion by the adrenal cortex and the release from the posterior pituitary of arginine vasopressin. Vasodilatation of blood vessels also results in a lowering of blood pressure (BP). Diminution of vascular volume provides a negative feedback signal that suppresses circulating levels of atriopeptin.
Redrawn from Needleman, P., and Greenwald, J. E. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. N. Engl. J. Med. 314:828, 1986.

شکل ۷-۵

مینرالوکورتیکوئیدها:

اگر چه چگونگی تولید واثرات این هورمونها در مبحث هورمونهای قشری غدد فوق کلیوی در درسنامه غدد متحرشه داخلی مفصلاً مورد بحث قرار گرفته، لکن بدلیل نقشی که این گروه از هورمونها در عملکرد کلیه ها ایفا مینمایند در اینجا نکات مرتبط با موضوع به اختصار شرح داده میشود.

اصطلاح مینرالوکورتیکوئید به گروهی از استروئیدها اطلاق میگردد که در حفظ سدیم ، دفع پتاسیم وتنظیم حجم مایعات خارج سلولی دخالت می نمایند. فعالترین عضو این گروه الدوسترون وپس از آن به ترتیب میزان فعالیت، ۱۱-دز اکسی کورتیکوسترون (DOC) ، ۱۸- هیدروکسی DOC،کورتیکوسترون وکورتیزول می باشد. لازم به ذکر است که در سالهای اخیر انواع سنتتیک استروئیدها که در مواردی فعالتر از انواع طبیعی آنها است به بازار عرضه شده است.

آلدوسترون:

آلدوسترون اختصاصاً در لایه گلومرولی قسمت قشری آدرنال تولید می گردد.چرا که حاوی آنریم ۱۸–هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است که در تولید الدوسترون نقش کلیدی را ایفا می نماید. ACTH محرک واکنش های تبدیل کلسترول به پروژسترون وکورتیکوسترون در ناحیه گلومرولی است. اما مراحل بعدی یعنی تبدیل کورتیکوسترون به الدوسترون تحت تأثیر سیستم رنین– آنژیوتانسین می باشد. عوامل مؤثر در تولید الدوسترون از طریق تأثیر مستقیم ویا غیر مستقیم بر سیستم رنین– آنژیوتانسین عمل می نمایند.

سیستم رنین– آنژیوتانسین:

مراحل فعال شدن این سیستم در شکل (۸–۵) نشان داده شده است. عوامل عمده این سیستم عبارتند از:

آنژیوتانسینوژن: یک α_2 – گلیکوپروتئین است که در کبد تولید وبداخل پلاسما ترشح می گردد.

رنین: در واقع یک آنریم پروتئولیتک است که در سلولهای جنب گلومرولی (Jxtaglomerular cells) تولید وذخیره می گردد. این سلولها نسبت به کاهش فشار خون ویا کاهش غلظت سدیم وکلر بسیار حساس ورنین ذخیره شده در خود را بداخل پلاسما ترشح مینمایند. آنژیوتانسینوژن نقش سوبسترا را برای رنین ایفا میکند و در نتیجه یک پپتیدمتشکل از ۱۰ آمینو اسید از پیکر آنژیوتانسینوژن جدا می گردد. این دکاپپتیدآنژیوتانسین I نامیده میشود.

آنژیوتانسین I : بسرعت وتحت تأثیر آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین(ACE) موجود در سلولهای آندوتلیال عروق ریوی وهمچنین آنزیم موجود در پلاسما ودیگر بافتها به یک اکتاپپتید بنام آنژیونانسین II مبدل میگردد.

آنژیوتانسینII : از اصلی ترین اجزای سیستم رنین– آنژیوتانسین است که با اثر بر روی گیرنده های نوع I و II (حداقل چهار نوع گیرنده برای آن شناسائی شده) آثار خود را اعمال می کند.

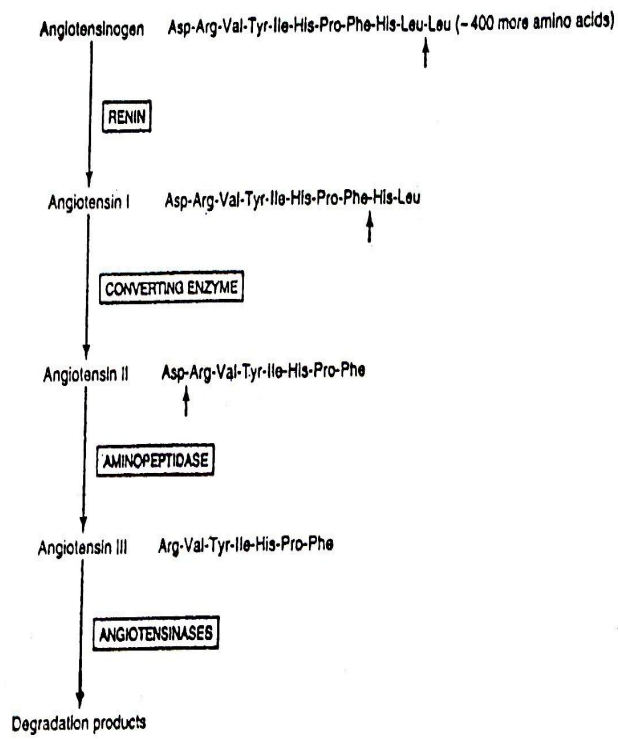
آنژیوتانسین II تمام اثرات کلیوی، قلبی و آدرنال خود را از طریق گیرنده آنژیوتانسین I (AT_1) میانجی می‌نماید. AT_1 متصل به پروتئین G است که فسفولیپاز C را فعال می‌نماید و منجر به تشکیل دی اسیل گلیسرول و اینوزیتول سه فسفات می‌شود. این پیامبرهای دوم منجر به افزایش غلظت کلسیم و فعال شدن پروتئین کیناز C می‌شوند (شکل ۹–۵).

تحریک گیرنده های نوع I (AT_1) توسط AgII باعث آثاز زیر می شود:

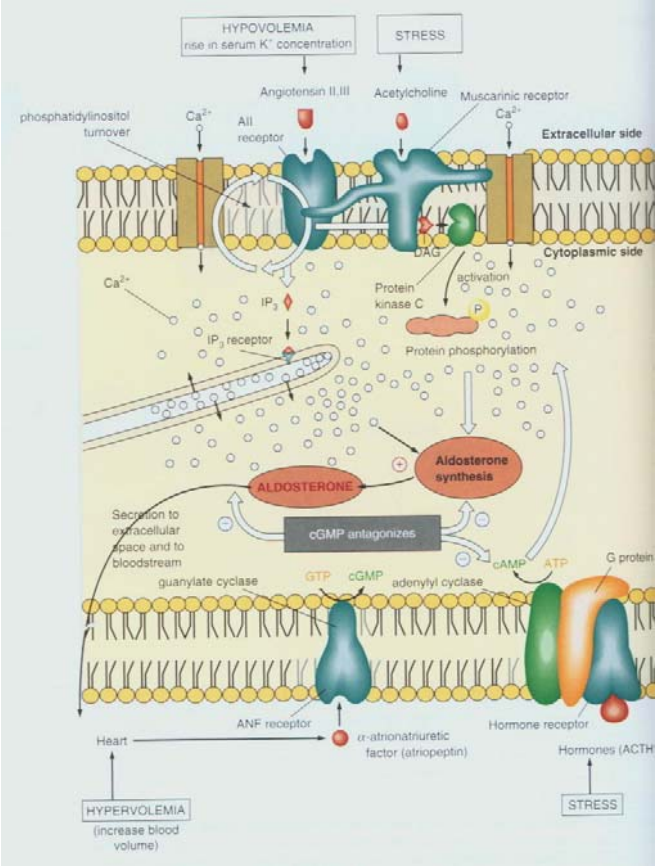
۱– انقباض عروقی (افزایش فشار خون)
۲– افزایش سنتز و ترشح هورمون آلدوسترون (اثر بر روی لوله های جمع کننده)
۳– افزایش آزاد سازی هورمون آنتی دیورتیک (احتباس آب آزاد)
۴– احتباس توبولر سدیم (اثر بر روی لوله های پروکسیمال)
۵– افزایش تحریک سیستم سمپاتیک
۶– تحریک مرکز تشنگی
۷– افزایش تجمع پلاکتی
۸– افزایش قدرت انقباضی قلب

همچنین AgII از طریق اثر بر روی گیرنده های AT_1 باعث سرکوب ترشح هورومون رنین می شود و بدین ترتیب ترشح خود را کنترل می کند (فیدبک منفی).

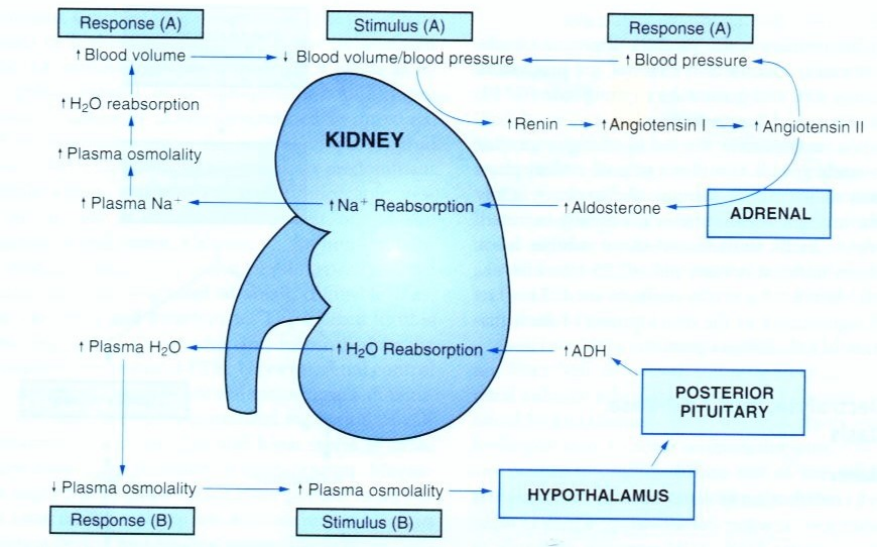
اما تحریک گیرنده‌های نوع II (AT_2) توسط انژیوتانسین II در تمایز و رشد سلولی مشارکت دارد و مکانیسم عمل آن شناخته شده نیست.



شکل ۸–۵



شکل ۹–۵



شکل ۱۰–۵

آنژیوتانسین III : آنژیوتانسین II تحت تأثیر آنزیم آمینو پپتید از ، یک آمینو اسید از دست داده وتبدیل به یک هپتاپپتید می شود که اثرات فیزیولوژیک آنژیوتانسین II را می تواند تقلید نماید.

در انسان آنژیوتانسین III در مقایسه با آنژیوتانسین II هم از نقطه نظر مقداری وهم از نقطه نظر میزان فعالیت ضعیف تر عمل می نماید لکن در بعضی از حیوانات میزان فعالیت هر دو ترکیب تقریباً یکسان می باشد. آنزیم های موسوم به آنژیوتانسینازها با شکستن ملکولهای آنژیوتانسین های II و III آنها را به عوامل غیر فعال تبدیل می نمایند.

گیرنده‌های AT_3 و AT_4 بطور کمی شناخته شده‌اند.

گیرنده AT_4 توسط آنژیوتانسین IV که متابولیت آنژیوتانسین II است فعال شده و احتمالاً در تنظیم ماتریکس خارج سلولی CNS نقش دارد.

شکل (۱۰-۵) کنترل بازجذب کلیوی آب و سدیم توسط ADH و آلدوسترون را نشان می‌دهد.

مکانیزم عمل مینرالوکورتیکوئیدها:

این هورمونها پس از عبور از غشاء سلولهای هدف با رسپتورهای خاص خود موجود در سیتوزول سلول ترکیب ومجموعه هورمون رسپتور بداخل هسته منتقل می گردد. در هسته سلول، این مجموعه با اثر برژن های خاص وتغییر در روند رونویسی(مبحث مکانیزم عمل هورمونها در درسنامه غدد متحرشه داخلی) نهایتاً تولید پروتئین هائی را القا می نماید که در ساختمان کانالهای سدیم وهمچنین پمپهای ATP_{ase} ، K^+ ، Na^+ موجود در غشاء سلولهای هدف دخالت دارند.

مکانیسم تأثیر آلدوسترون بر سرعت انتقال یونها (در سطح مولکولی) را کشف نکرده اند؛ اما چندین بررسی بر فرضیه زیر دلالت می کنند.

Na^+ از مایع موجود در لومن توبولها(که مجاور سطح رأسی سلولهای توبولی است) به صورت غیر فعال از طریق کانالهای Na^+ وارد سلولهای توبولی می شود، سپس توسط پمپ ATP_{ase} وابسته به $Na^+ - K^+$ از سمت سروزال این سلولها به درون مایع بینابینی منتقل می گردد.ATP انرژی لازم برای انجام این فرایند فعال را تأمین می کند. آلدوسترون تعداد کانالهای Na^+ واقع در غشای رأسی را افزایش می دهد واین امر احتمالاً موجب افزایش Na^+ داخل سلولی می شود.همچنین آلدوسترون فعالیت چندین آنزیم موجود در میتوکندری را افزایش می دهد، که این عمل می تواند موجب تولید ATP لازم برای به راه انداختن پمپ Na^+-K^+ واقع در غشای سروزال شود.

کلسی تریول:

کلسی تریول یا $1,25(OH)_2D_3$ که در واقع فرم فعال ویتامین D است وطی مراحلی از پرویتامین D موسوم به ۷- دهیدروکلسترول تولید می‌گردد. پرویتامین D تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش به کلی کلسی فرول (D_3) و سپس در کبد به 25- هیدروکسی کلی کلسی فرول تبدیل می‌گردد (درسنامه بافت اسکلتی عضلانی)، این ترکیب در میتوکندری سلولهای ناحیه پروگزیمال و از طریق یک واکنش آنزیمی پیچیده متشکل از چندین جزء که مجموعاً $25(OH)D_3$-α_1 هیدروکسیلاز نامیده می‌شود در موقعیت C_1 هیدروکسیله و به $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌گردد. افزایش کلسیم پلاسما اثر مهار کنندگی و PTH سبب تحریک این واکنش می‌گردد.

مطالعات انجام شده با فرم رادیواکتیو هورمون نشان داده است که گیرنده های آن نه تنها در هسته سلولهای پرزها وکریپت های روده‌ای، استئوبلاست‌ها وسلولهای توبولی دیستال یافت می گردد بلکه در بسیاری از بافتهای دیگر که قبلاً تصور حضور آنها داده نمی شد مشاهده شده است. گیرنده $1,25(OH)_2D_3$ یکی از اعضاء خانواده بزرگ رسپتورهای استروئیدی است و در پاسخ به اتصال هورمون، نسخه برداری ژنی وتشکیل mRNA های اختصاصی را تحریک میکند. درنهایت پروتئین های سیتوزولی مختلفی با میل ترکیبی زیاد به کلسیم در سلول تولید می‌گردد. پروتئین متصل شونده به کلسیم، Calbindin ، از جمله این پروتئین ها است که در سلولهای مخاطی روده تولید می‌گردد. مکانیزم اثرات فیزیولوژیک کلسی تریول بر سلولهای ناحیه دیستال توبولهای کلیوی به روشنی مشخص نشده لکن حاصل فعالیت هورمون، افزایش باز جذب کلسیم ودفع فسفاتها در این ناحیه می باشد.

اریتروپوئیتین:Epo

یک هورمون گلیکوپروتئینی است واولین بار از ادرار مبتلایان به کم خونی اپلاستیک جدا وتخلیص گردید.بیش از ۴۰سال قبل، Jacobson وهمکاران گزارش نمودند که Epo از کلیه ترشح می گردد. همچنین مشخص شده بودکه در بیماران مبتلا به نارسائی کلیوی پیشرفته سطح پلاسمائی Epo شدیداً کاهش می یابد لکن بدنبال پیوند موفقیت آمیز کلیه سطح پلاسمائی Epo بحالت عادی باز میگردد.

با استفاده از روش های پیگیری Epo-mRNA در مطالعات انجام شده درموش مشخص شده که در حدود یک ساعت پس از ایجاد کم خونی تجربی ویا مصنوعی میزان Epo-mRNA در کلیه‌ها ۱۰۰۰-۵۰۰ برابر حالت عادی افزایش می یابد در حالیکه تنها٪۷ کل Epo-mRNA در کبد تولید می‌شود و هیچ بافت دیگری در این فعالیت دخالت ندارد. افزایش همزمان Epo-mRNA و سطح پلاسمائی هورمون مؤید این است که بدنبال خونریزی، Epo تولید وسپس ترشح می گردد. نه اینکه Epo ذخیره شده در سلولها ترشح گردد. افزایش Epo-mRNA بدنبال کم خونی القائی می تواند تا حدودی ناشی از افزایش رونویسی ژن مربوطه باشد.

با استفاده از تکنیک های مدرن ژنتیک ملکولی مشخص شده که سلولهای خاصی در قسمت پارانشیم کلیه که بیشتر در قسمت داخلی کورتکس وقسمت خارجی مدولا متمرکز می باشند Epo را تولید می نمایند. امروزه مشخص شده است که در پاسخ به کم خونی، تعداد این سلولها افزایش می یابد نه اینکه فعالیت سلولهای موجود افزایش یابد. اگر چه هیپوکسی عامل بسیار مهمی در تحریک این سلولها است لکن مکانیزم عمل بدرستی مشخص نشده ونظریه های متفاوتی در این مورد ارائه شده است.

Epo مهمترین فاکتور شناخته شده در رشد وتکثیر سلولهای اریتروئیدی در مغز استخوان است ولذا مکانیزم عمل آن در درسنامه خون ولنف مورد بحث قرارگرفته است.

مایعات بدن:

اهداف:

- توزیع مایعات در بدن چگونه است؟
- تعادل دریافت و دفع آب چگونه صورت می‌گیرد؟
- نیاز روزانه و راههای دریافت آب کدام است؟
- راههای دفع آب از بدن چگونه صورت می‌گیرد؟
- ترکیبات یونی مایعات بدن چگونه است؟
- تعادل زیبس ـ دونان چیست، چگونه و چرا صورت می‌گیرد؟

از نقطه نظر مقداری، آب مهمترین ترکیب شیمیائی موجود در بدن است وبه تنهائی حدوداً ٪۶۰ وزن بدن را تشکیل میدهد. دوعامل سن وجنس در تعیین میزان آب تّام بدن نقش اساسی دارند. در نوزادان در حدود ٪۸۰ وزن بدن را آب تشکیل می دهد و بتدریج با افزایش سن این نسبت کاهش می یابد بطوریکه در افراد مسن این رقم به حدود ٪۵۰-۴۵ می رسد. آب تام، در زنان در مقایسه با مردان حدوداً ٪۵ کمتر است واین اختلاف ناشی از وجود مقدار بیشتر بافت چربی در بدن زنان است وچنانچه نسبت به وزن بدون چربی در نظر گرفته شود این تفاوت از بین می رود.با توجه به اینکه، ترکیبات مختلف با غلظتهای متفاوت در آب موجود در بدن بصورت محلول ویا بصورت معلق وجود دارند، صحیح تر آن است که تحت عنوان مایعات بدن نامیده شوند. بطورکلی مایعات بدن در دوبخش تقسیم بندی می شوند.

۱- مایعات داخل سلولی(Intracellurar Fluids ICF):

شامل تمامی مایعات موجود در داخل مجموعه سلولهای بدن است که حدوداً ٪۴۰ وزن بدن فرد را تشکیل می دهند. نظر به اینکه بسیاری از ارگانلهای داخل سلولی خود دارای غشاء جداگانه بوده ومحدوده خاصی از فضای داخل سلولی را اشغال می نمایند، لذا مایعات داخل سلولی را بایستی متشکل از بخش های مختلف دانست،نه یک محیط یکنواخت. نقش فیزیولوژیک مایعات داخل سلولی را میتوان در ایجاد

محیطی مناسب برای انجام واکنش های متابولیک سلول خلاصه نمود. بهمین دلیل هم هست که تثبیت حجم وترکیبات تشکیل دهنده این مایعات در هوموستاز بدن از اهمیت فوق العاده ای برخوردار می باشد.

۲- مایعات خارج سلولی (Extracellular Fluids ECF) :

مجموع مایعاتی که در خارج از پیکر سلولهای بدن قرار دارند را مایعات خارج سلولی می نامند. این بخش حدوداً $\frac{۱}{۳}$ آب تام بدن (٪۲۰ وزن بدن) را تشکیل می دهد وبیشتر نقش واسط بین مایعات داخل سلولی و محیط بیرونی بدن را ایفا می نمایند. در واقع مواد وعناصر مورد نیاز برای انجام اعمال متابولیکی سلول را تحویل و محصولات زائد سلولی را از محیط اطراف آنها برداشته وبه ارگان های دفعی بدن منتقل می نماید. این بخش خود به فضا ها ویا بخش های فرعی زیر تقسیم می شود.

الف: پلاسما:

پلاسما جزء غیر سلولی خون است وحدوداً ٪۵-۴ وزن بدن را تشکیل می دهد.

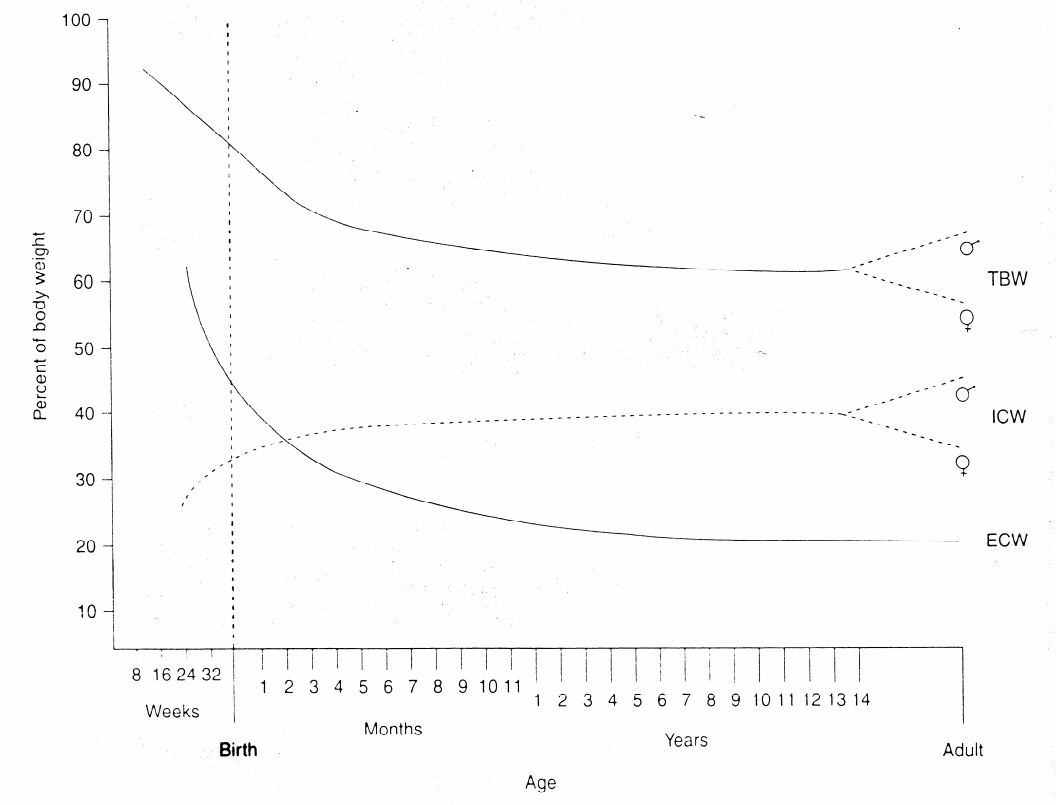
ب: مایع بین سلولی (Intrestitial Fluid):

حدوداً ٪۱۵ وزن بدن را شامل می شود ودر واقع یک الترافیلترای پلاسمائی محسوب می گردد.دو فضای فرعی پلاسما وبین سلولی از طریق منافذ موجود در جداره مویرگها دائماً در ارتباط با یکدیگر هستند وپدیده های فیزیکی فشار اسمزی وفشار هیدرواستاتیک، تنظیم این تبادلات را بعهده دارند. اختلال در هریک از پدیده های یاد شده میتواند سبب تجمع مایع در فضای بین سلولی شود .**(بروز اِدم):**نکته دیگر اینکه اندازه منافذ موجود در جداره مویرگها در حدی است که تقریباً تمامی ترکیبات موجود در پلاسما بجز ماکروملکولها(پروتئین های درشت وذرات لیپو پروتئینی) می توانند از آنها عبور نمایند، بهمین دلیل پلاسما ومایع بین سلولی بجز در مورد پروتئین ها که غلظتشان در پلاسما بیشتر است از نظر ترکیبات تشکیل دهنده بسیار شبیه بهم می باشند.

ج- مایعات ترانس سلولار(Transcellular Fluids) :

مایعات ترشحی بدن مثل مایع نخاعی، مفصلی،مایع جنب، مایع موجود بین پرده های پریکارد و مایعات داخل چشم وبطور کلی هر مایعی که با فعالیت ترشحی سلولی وبا استفاده از پدیده انتقال فعال صورت پذیرد را شامل می گردد. این مجموعه تنها٪۲- ۱/۵ وزن بدن را تشکیل می دهند این مایعات از نظر نوع ترکیبات نه تنها با پلاسما ومایع بین سلولی تفاوتهائی دارند بلکه از نظر ماهیتی با یکدیگر نیز متفاوتند.

تغییرات مایعات فضاهای مختلف بدن در ارتباط با افزایش سن در شکل (۱۱-۵) و چگونگی انتشار مایعات در بدن یک مرد بالغ درجدول(۱-۵) نشان داده شده است.



شکل۱۱-۵

	Percentage of Body Weight	Percentage of Total Body Water	Volume in 70 kg Man
Total body water	60		42 L
Extracellular water	20	33	14 L
Plasma	5	8	3.5 L
Interstitial fluid	15	25	10.5 L
Intracellular water	40	67	28 L

جدول۱-۵ حجم های کمپارتمان ها

تعادل دریافت ودفع آب:

در یک موجود زنده پرسلولی مثل انسان، علیرغم تبادلات دائمی آب ومواد محلول با محیط بیرون، تثبیت نسبی یونها، ترکیبات غیر یونی، PH وفشار اسمری مایعات مختلف بدن (Homeostasis) از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. برای دستیابی به چنین نتیجه ای لازم است که بین ورود، تولید ودفع آب ودیگر مواد موجود در بدن تعادلی برقرار گردد. نظر به اینکه عدم تعادل درمیزان ورود وخروج آب

می تواند سبب بروز برخی از بیماریها در انسان گردد، لذا اطلاع از نحوه برقراری این تعادل در شرایط عادی برای درک اختلالات مربوطه درموارد مرضی ضروری می باشد.

نیاز روزانه و راههای دریافت آب:

میزان نیاز روزانه به آب در یک نوزاد طبیعی در حدود ^{ml} ۱۴۰ برای هر کیلو وزن بدن می باشد. در دوران کودکی این رقم به حدود ^{ml} ۱۰۰ و در بزرگسالی به حدود ^{ml} ۳۵ برای هرکیلو وزن بدن کاهش می یابد. بر این اساس یک انسان بالغ حدوداً ۲ تا ۲/۵ لیتر روزانه آب نیاز دارد که قسمت اعظم آن از طریق نوشیدنی ها وغذاهای مختلف تأمین وتنها مقدار کمی از آن حاصل واکنشهای اکسیداسیون مواد دربدن می باشد که اصطلاحاً آب متابولیسمی نامیده می شود (جدول ۲-۵).

آب متابولیسمی حاصل از چربیها بیشتر از قندها است وپروتئین ها بدلیل حضور مقدار قابل توجهی ازت در ساختمانشان دربین مواد سه گانه کمترین آب متابولیسمی را تولید می نمایند. میزان دریافت آب نه تنها در سنین واشخاص مختلف بلکه در یک شخص بر حسب شرایط آب و هوائی ، میزان فعالیتهای بدنی وهمچنین نوع غذاهای مصرفی می تواند بسیار متفاوت باشد.

		$ml/24hrs$
دریافت:		
نوشیدنیها		۱۰۰۰-۱۵۰۰
خوراکیهای جامد		۷۰۰-۱۰۰۰
آب متابولیسمی		~۳۰۰
دفع:		
ادرار		۱۰۰۰-۱۵۰۰
مدفوع		۸۰-۱۵۰
دستگاه تنفسی	نامحسوس	~۳۵۰
پوست	نامحسوس	~۳۵۰
عرق محسوس		~۱۰۰

جدول ۲-۵

راههای دفع آب از بدن:

۱- دفع ازکلیه ها:

در یک شخص سالم ودر شرایط عادی قسمت اعظم آب وارد شده به بدن بشکل ادرار دفع می گردد. حدوداً ادرار تولیدی برابر با میزان آبی است که شخص بصورت نوشیدنیهای مختلف روزانه دریافت می دارد(^{ml} ۱۵۰۰-۱۰۰۰). حجم ادرار در یک فرد ، بستگی به عوامل متعددی از جمله، آب وهوا، عادات شخص، نوع غذاهای مصرفی، زمان(حجم ادرار تولیدی در شبها تا حدود نصف میزان روز کاهش می یابد) وبالاخره سلامت توبولهای کلیوی دارد.

۲- دفع از طریق مدفوع:

اگر چه در شرایط عادی روزانه حدوداً ^{ml} ۱۵۰-۸۰ آب از طریق مدفوع از بدن دفع می گردد. لکن درشرایط مرضی و اسهال شدید، این میزان می تواند به بیشتر از ۳ لیتر افزایش یابد. عدم جایگزینی مایعات از دست داده خصوصاً در کودکان میتواند عواقب وخیمی را بدنبال داشته باشد.

۳- دفع از طریق پوست:

الف:تعریق محسوس

در شرایط عادی در یک شخص سالم میزان تعریق محسوس حدود ^{ml} ۱۰۰ در روز است.لازم به تذکر است که تعریق محسوس برحسب شرایط محیطی وفعالیتهای بدنی میتواند تا چند لیتر در روز افزایش یابد، بدیهی است که در اینگونه شرایط، تنها جبران آب از دست رفته کافی نیست و بایستی متناسب با شدت تعریق، الکترولیتهای از دست رفته (خصوصاً Na^+ Cl^-) رانیز جبران نمود.

ب: تعریق غیر محسوس:

یک فرد بالغ بطور متوسط ^{ml} ۴۰۰-۳۰۰ روزانه بطور نامحسوس از طریق پوست آب از دست میدهد که تابع شرایط محیطی ویا فردی نیست. این رقم، مستقل از تعریق محسوس است وحتی در افرادیکه بطور ارثی فاقد غدد عرقی می باشند (Anhydrotic Ectodermal Dysplasia) نیز دفع میگردد. پوست بدن باتوجه به ترکیب وساختمان مخصوصی که دارد از انتشار آب به خارج جلوگیری میکند وچنانچه بهر دلیلی، مثلاً در سوختگی های وسیع ،پوست آسیب ببیند دفع آب از این طریق شدیداً افزایش می یابد که بایستی جبران گردد.

٤- تبخیر از دستگاه تنفس:

دستگاه تنفسی از بینی تا سطح آلوئولهای ریوی پوشیده از مخاط مرطوب است و لذا هوای وارد شده به ریه ها در هنگام بازدم تقریباً اشباع ($PH_2O= ۴۷^{mmHg}$) از بخار آب می باشد. بر این اساس یکفرد بالغ در شرایط عادی روزانه حدوداً ^{ml} ۴۰۰ آب بطور غیر محسوس از این طریق از دست می دهد. در هوای سرد ، بدلیل کاهش فشار بخار آب در هوای محیط و درفعالیتهای شدید بدنی بدلیل افزایش فعالیت دستگاه تنفسی، میزان دفع آب از طریق دستگاه تنفسی افزایش می یابد.

مجموع آب از دست رفته از طریق دستگاه تنفسی وتعریق غیر محسوس پوستی را اصطلاحاً دفع غیر محسوس آب (Insensible Losses) می نامند. در گروهی از بیماران که ضرورت دارد میزان ورود و دفع آب در آنان دقیقاً مشخص گردد برای محاسبه دفع غیر محسوس از جداول ویا نوموگرام های (Nomogram) مربوطه استفاده مینمایند. برای آشنائی ،یک نوموگرام مربوط به محاسبه سطح بدن در شکل ۱۲-۵ نشان داده شده است. در عمل با داشتن قد و وزن، سطح بدن بیمار را از روی نوموگرام برحسب متر مربع تعیین ودر عدد۵۰۰ ضرب کرده و بدین ترتیب میزان دفع غیر محسوس آب در بیمار بر حسب میلی لیتر در روز مشخص می گردد.

برای مثال: چنانچه سطح بدن کودکی معادل ۰/۸ متر مربع باشد، میزان دفع غیر محسوس آب در این بیمار معادل۴۰۰=۵۰۰ ×۰/۸ میلی لیتر در ۲۴ ساعت محاسبه میگردد.

بطوریکه در مقدمه اشاره رفت، بر حسب شرایط فردی وآب و هوائی میزان دریافت ودفع روزانه آب در دامنه بسیار وسیعی میتواند تغییر یابد و لذا برقراری تعادل بین دو پارامتر یاد شده بسیار مهم می باشد. ورود آب به بدن عمدتاً توسط مرکز تشنگی ودفع آب مازاد بیشتر توسط کلیه ها کنترل میگردد . مکانیزم عمل در درسنامه فیزیولوژی کلیه مفصلاً مورد بحث قرار گرفته است.

ترکیبات یونی مایعات بدن:

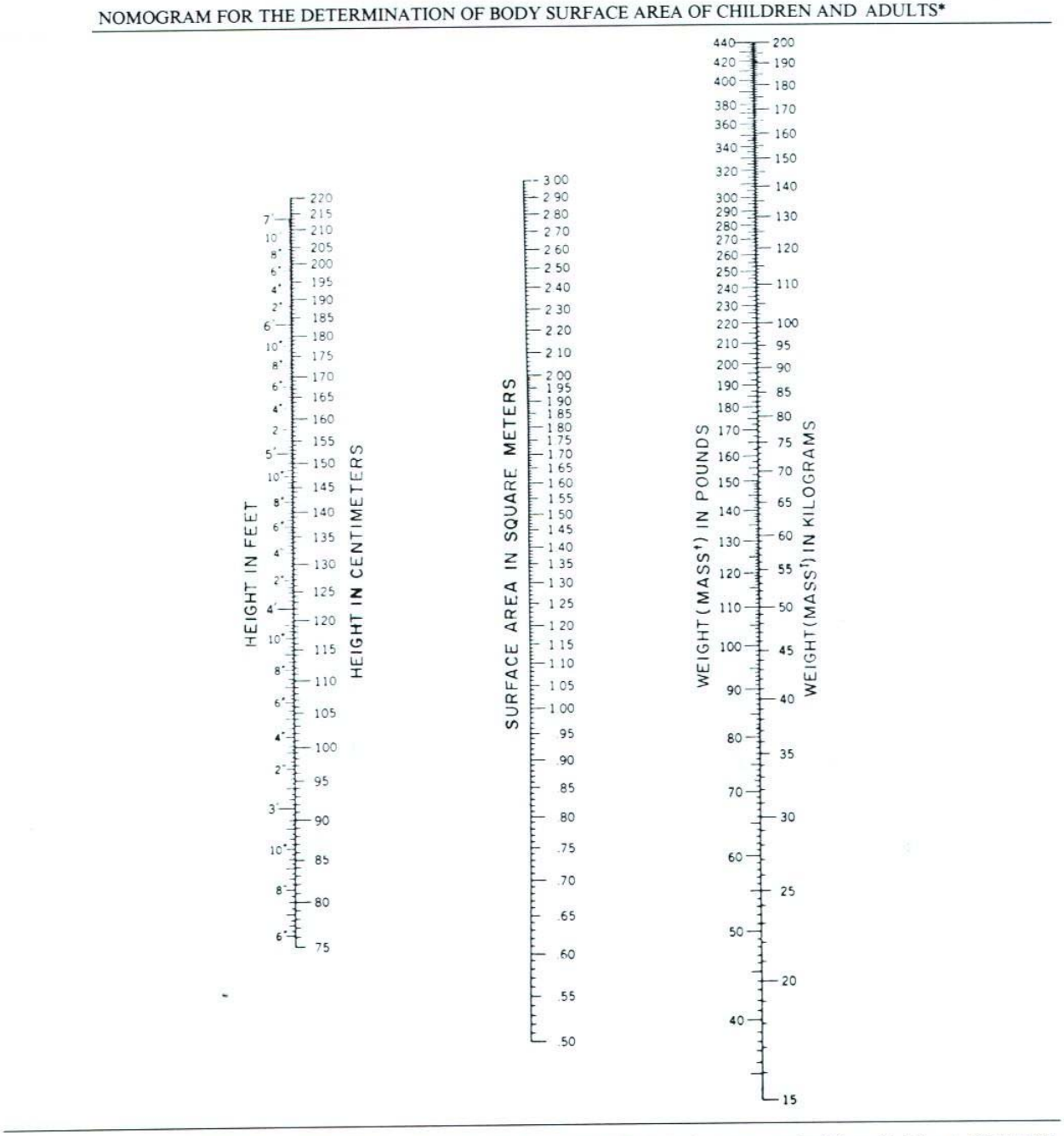
ترکیبات مهم موجود در مایعات داخل سلولی ،پلاسما وبین سلولی در جدول(۳-۵) نشان داده شده است.

TABLE 24-2 COMPOSITION OF BODY WATER COMPARTMENTS

	Plasma (mmol/L)	Plasma Water (mmol/L)	Interstitial Fluid (mmol/L H_2O)	Intracellular Water (mmol/L H_2O)
Cations	153	164.6	153	195
Na^+	142	152.7	145	10
K^+	4	4.3	4	156
Ca^{++}	5	5.4	(2 to 3)	3.2
Mg^{++}	2	2.2	(1 to 2)	26
Anions	153	164.6	153	195
Cl^-	103	110.8	116	2
HCO_3^-	28	30.1	31	8
Protein	17	18.3	—	55
Others	5	5.4	(6)	130
Osmolarity (mOsm/L)		296	294.6	294.6
Theoretical osmotic pressure (mm Hg)		5712.8	5685.8	5685.8

جدول۳-۵

مقایسه نوع وغلظت الکترولیتهای پلاسما ومایع بین سلولی نشان می دهد که ازاین نظر بسیار شبیه هستند در حالیکه تفاوت آنها با مایعات داخل سلولی کاملاً چشم گیر می باشد. مهمترین الکترولیتهای مایعات خارج سلولی، Na^+، Cl^- و بیکربنات ودر مایعات داخل سلولی، K^+، Mg^{2+}، پروتئینن ها وفسفاتهای آلی هستند. نفوذ پذیری انتخابی (Selective Permeability) غشاء که ناشی از وجود کانالها، پمپ های مختلف یونی ورسپتورهای مختلف در آن می باشد درتثبیت تفاوتهای ترکیبی درون وبیرون سلول نقش عمده ای را ایفا می نماید. برای مثال، اختلاف غلظت فاحش یونهای Na^+ و K^+ در داخل وخارج سلول وعلیرغم تمایل شدید آنها به رسیدن به حالت تعادل را میتوان ذکر کرد که با دخالت پمپ سدیم وصرف انرژی همچنان برقرار باقی میماند. این پمپ در غشاء اغلب سلولها وجود دارد واجزاء آن شناسائی شده اند. جزء فعال پمپ، پروتئینی متشکل از حدود۱۰۰۰ آمینو اسید است که بصورت یک پروتئین داخل غشائی (Transmembrane) به همراه یک گلیکوپروتئین در غشاء سلول جایگزین گردیده اند. در قسمت داخل سلولی جزء فعال ، جایگاههای اتصال به یونهای Na^+ (به تعداد ۳ عدد) و ATP و در قسمت خارجی جایگاههای اتصال به یونهای K^+ (به تعداد ۲ عدد) وجود دارد. با فسفریله شدن یکی از اسیدهای آسپارتیک ATP_{ase} وتغییر شکل فضائی ملکول، یونهای سدیم به خارج ویونهای پتاسیم بداخل سلول منتقل می گردند. مادامیکه سلول بتواند انرژی لازم برای انجام این پدیده را فراهم نماید با ادامه فعالیت پمپ، تفاوت غلظت یونهای سدیم وپتاسیم در فضاهای یادشده بر قرار باقی خواهد ماند. یونهای H^+ هم با مکانیزمی شبیه آنچه بیان شد از سلولهای ماهیچه ای به بیرون منتقل می گردند تا مانع کاهش شدید PH دراین سلولها بشوند. نظر باینکه پلاسمای طبیعی متشکل از ۹۳٪ آب و۷٪ مواد جامد (خصوصاً ماکرو ملکولها) است و با توجه به اینکه یونها تنها در قسمت آبکی پلاسما حل شده اند لذا لازم است برای محاسبه مقدار واقعی (Actual Value) آنها غلظت پلاسما را به رقم ۰/۹۳ تقسیم نمود. (ستون دوم جدول مربوطه). در شرایط پاتولوژیک مثلاً در هیپر لیپید می ها ویا هیپر پروتئینی که نسبت درصد آب پلاسما کاهش می یابد، نتایج بدست آمده از اندازه گیری الکترولیتهای پلاسمائی (بروش فلام فتوتری) نمی تواند مؤید مقدار واقعی آنها باشد. در این شرایط بایستی به تصحیح ارقام گزارش شده از طریق محاسبه وبادرنظر گرفتن میزان افزایش لیپیدها ویا پروتئین ها اقدام نمود. لازم به ذکر است چنانچه اندازه گیری الکترولیتها به روش (Ion Selective Electrode ISE) انجام گرفته باشد نیازی به اقدامات ذکر شده نیست.



*From Boothby, W.M., Sandiford, R.B.: Nomographic charts for the calculation of the metabolic rate by the gasometer method. Boston Med. Surg. J., *185*:337, 1921.
†According to the SI system, *mass* is the preferred term; the term *weight* is more commonly used in the United States.

شکل ۱۲-۵

در بررسی الکترولیت های پلاسمائی بیماران معمولاً تنها به اندازه گیری ۴ پارامتر Na^+ ، K^+ ، Cl^- وبیکربناتها اکتفا مینمایند. با توجه بـه اینکه در پلاسما مثل هر محلول الکترولیتی دیگر مجموع کاتیونها با مجموع آنیونها برابر است(برقراری تعادل الکتروشیمیائی) لذا مـشاهده میگردد که غلظت کاتیون های اندازه گیری شده بیشتر از غلظت آنیونهای اندازه گیری شده می باشد. این اختلاف را اصـطلاحاً Anion gap می نامند وبرای محاسبه آن از فرمول های زیر می توان استفاده کرد.

$$\left[Na^{+}\right]+\left[K^{+}\right]-\left[Cl^{-}\right]-\left[HCo_{3}^{-}\right] \quad -۱$$
$$\left[Na^{+}\right]-\left[Cl^{-}\right]-\left[HCo_{3}^{-}\right] \quad -۲$$

رابطه دوم بیشتر مورد استفاده قرارمیگیرد ومیزان این پارامتر درحالت عادی برابر۴ ± ۱۲میلی مول بر کیلوگرم می باشد. ارزش کلینیکی این پارامتر بیشتر در تشخیص افتراقی اسید وزهای متابولیک می باشد.

تعادل ژیبس – دونان:

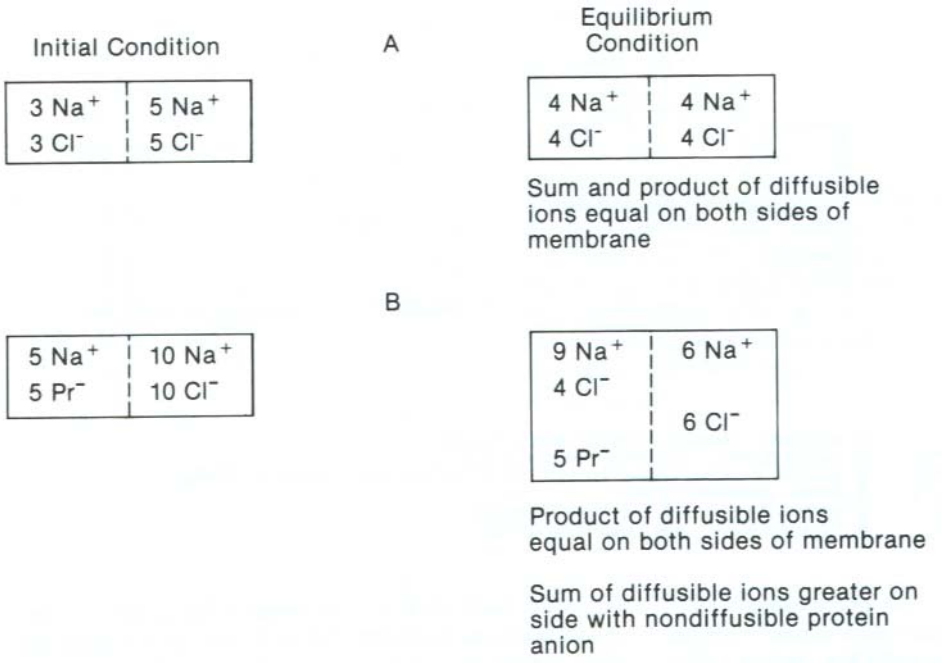
مقایسه مجموع غلظت یونهای مثبت (کاتیونها) در پلاسما ومایع بین سلولی نشان می دهد که در پلاسما مقدار آنها بیشتر وبرعکس در مایع بین سلولی مجموع غلظت یونهای منفی(آنیونها) بیشتر از پلاسما است (مقایسه ستونهای ۲و۳ جدول .....). اگرچه این اختلاف شدید نیست اما مکانیزم بروز آن واثراتی را که بر تبادلات آب والکترولیتها بین مایعات مختلف بدن دارد از نظر فیزیولوژی مهم می باشد. با استفاده از پدیده ژیبس– دونان (Gibbs- Donnan) این مسئله قابل توجیه می باشد.

چنانچه در دوطرف یک پرده نیمه تراوا(قابل عبور برای ملکولهای آب ویونهای کوچک) دو مایع الکترولیتی متفاوت بریزیم، پس ازمدتی مشاهده می شود که تمام یونهای قابل عبور از پرده در دو طرف بطور یکسان پراکنده شده وبعلاوه مجموع غلظت یونها وفشار اسنمری در مایعات دو طرف پرده کاملاً برابر می باشد. در صورتیکه یکی از محلولهای الکترولیتی حاوی یونهای غیر قابل عبور از پرده باشد (مثلاً پروتئین) ، حالت تعادل با آنچه که قبلاً ذکر شد کاملاً متفاوت می باشد. (انتشار نامساوی یونهای قابل عبور از پرده در دو طرف). در این حالت، سیستم زمانی به تعادل میرسد ک حاصلضرب غلظت یونهای قابل عبور از پرده در دوطرف یکسان بشوند. (قانون ژیبس– دونان) ضمن اینکه تعادل الکتروشیمیائی درمایعات دو طرف نیز برقرار می باشد. اختلاف غلظت کلر(Cl^{-}) در پلاسما ومایع نخاعی (۱۲۰ vs ۱۰۰~ $m.mol/L$) مثال جالبی از اثرات این پدیده بدلیل حضور پروتئین زیاد در پلاسما ومقدار کم آن در مایع نخاعی می باشد.

بدلیل حضور تعداد بیشتر یونها در طرفی که ذرات پروتئینی وجود دارد، ملکولهای آب تمایل دارند که به این سمت نفوذ نمایند. این افزایش فشار که بدلیل حضور ذرات غیر قابل عبور از پرده (ذرات کلوئیدی) بوجود می‌آید را فشار کلوئید و اسمزی و یا فشار (Oncotic Pressure) می نامند. این فشار خصوصاً در انتشار آب در فضاهای مختلف بدن بسیار با اهمیت می باشد . کاهش فشار انکوتیک پلاسما، بدلیل دفع پروتئین های پلاسمائی از طریق ادرار در بیماریهای کلیوی، که سبب تجمع آب در فضای بین سلولی(بروز ادم) می گردد را میتوان بعنوان نمونه اثرات این پدیده ذکر کرد.

حضور مقدار زیاد پروتئین در داخل سلول، بر اساس آنچه که بیان شد باعث اختلاف فشار قابل ملاحظه ای بین دو فضای داخل وخارج سلولی می گردد. غشاء سلول با انتقال فعال یونهای قابل عبور به خارج سلول، این فشار را تعدیل می نماید. چنانچه بهردلیل ، انتقال فعال یونی کاهش یابد و یا متوقف گردد، حجم سلول بتدریج افزایش یافته ونهایتاً به پاره شدن آن منجر میگردد.

رفتار الکترولیت‌ها در محلول که توسط غشاء نیمه تراوا از یکدیگر جدا شده‌اند، توسط تعادل ژیبس ـ دونان به شرح زیر می باشد:
اگر دو محلول با غلظت‌های متفاوتی از سدیم و کلر در محفظه‌هایی قرار گیرند که توسط غشائی نیمه تراوا از یکدیگر جدا شده باشند، پس از تعادل غلظت سدم و کلر در هر دو طرف غشاء با یکدیگر برابر خواهند بود (شکل ۱۳A–۵).
هنگامی که یک پروتئین باردار آنیونی به یک طرف اضافه شود، وضعیت تعادل تغییر می‌نماید. به علت حضور پروتئین‌های آنیونی غیر قابل عبور در حالت تعادل غلظت کاتیونهای قابل عبور در محفظه حاوی پروتئین بیشتر است و غلظت آنیونهای قابل عبور کمتر می‌باشد. همچنین در حال تعادل جمع غلظت یونهای قابل عبور در محفظه حاوی پروتئین بیشتر از محفظه دیگر است که منجر به ایجاد فشار اسمزی بین دو محفظه می‌شود (شکل ۱۳B–۵). این اختلاف فشار اسمزی حاصل از تعادل ژیبس ـ دونان را فشار اونکوتیک (oncotic) می‌نامند.


Initial Condition
A
Equilibrium Condition
3 Na+ | 5 Na+
3 Cl- | 5 Cl-
4 Na+ | 4 Na+
4 Cl- | 4 Cl-
Sum and product of diffusible ions equal on both sides of membrane
B
5 Na+ | 10 Na+
5 Pr- | 10 Cl-
9 Na+ | 6 Na+
4 Cl- | 6 Cl-
5 Pr-
Product of diffusible ions equal on both sides of membrane
Sum of diffusible ions greater on side with nondiffusible protein anion

شکل ۱۳-۵

References:

1- Devlin T.M. Textbook of Biochemistry. 6th edition. U.S.A. Wiley-Liss 2006.

2- Burtis C.A. Ashwood E.R. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 4th edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 1996.

3- Kaplan L.A. Pesce A.J. Kazmierczak S. Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation: 4th edition. Elsevier Science 2003.

4- Kokko J.P. Tannen R.L. Fluids and Electroytes, W.B. Saunders Company, 1986.

5- Bishop M.L. Fody E.D. Schoeff L. Clinical Chemistry, 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

فصل ششم

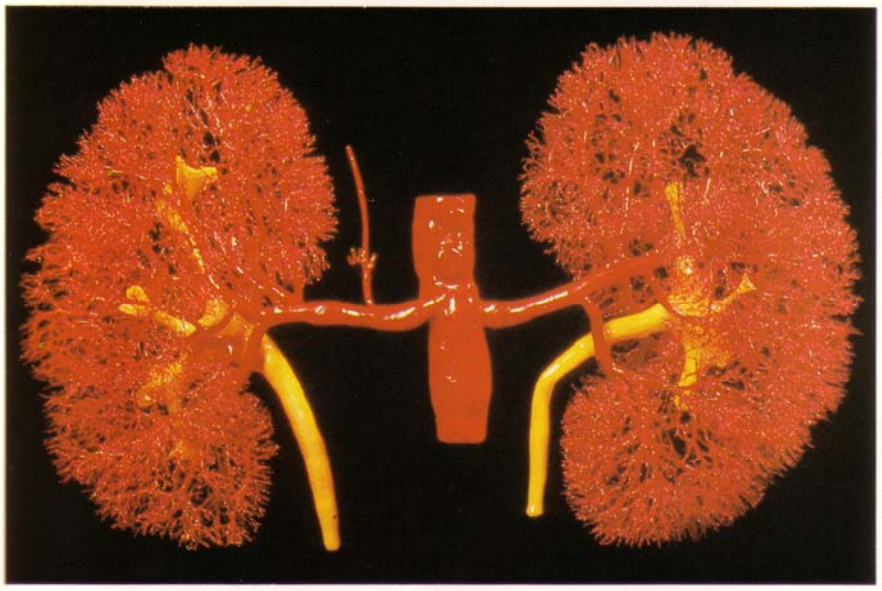
فیزیولوژی

فیزیولوژی دستگاه کلیه و مجاری ادراری

دکتر نیر رسائیان

دانشجویان عزیز با حضور فعال در کلاس درس، مطالعه این مطالب، جستجوی نکات مطروحه از درسنامه هـا و کتـب مرجـع و اضافه نمودن آن ها به این مجموعه می توانند به اطلاعات زیر و مفهوم آنها برسند :

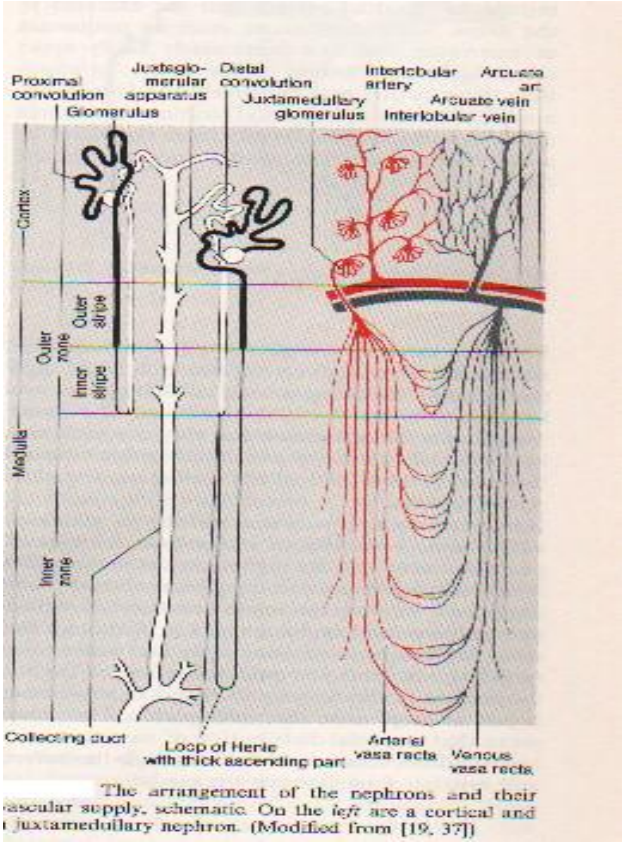
- **چرا واحد عملی کلیه، تنها نفرون نیست ؟**
- **چرا جریان خون کلیوی نیاز به خودتنظیمی دارد؟ مگر تابعیت کلیه ها از تغییرات فشار خون سیستمیک مشکلی ایجاد می کند ؟**
- **ماده زائد را چگونه تعریف می کنید؟ آیا اوره یک ماده زائد است ؟**
- **چرا آزمایش ادرار برای تشخیص دیابت قندی در مراحل اولیه اصلا ارزش ندارد ؟**
- **چه وقت آزمایش ادرار در بیمار دیابتیک ارزش پیدا می کند ؟**
- **آیا ممکن است انتقالی با کمک کاریر صورت پذیرد ولی محدودیت در تعداد کاریرها نشان ندهد ؟**
- **آیا جبران کلیوی در یک اسیدوز تنفسی، بخشی از فیزیولوژی کلیه است ؟**
- **گفته می شود که ثبات pH خون بسیار اهمیت دارد و از طرف دیگر جبران کلیوی ممکن است یک هفته طول بکشد، پس آیا سلول های مغز یک هفته با این pH مختل شده مواجه هستند ؟**
- **از آنجا که کلیه ها در شرایط اسیدوز، H^+ را ترشح و یون HCO_3^- را بازجذب می کنند آیا انتظار دارید در شرایط آلکالوز، H^+ را بازجذب و یون HCO_3^- را ترشح نماید ؟**
- **تنظیم مقدار یون K^+ چه اهمیتی دارد ؟ آیا تغییر آن می تواند منجر به اختلال pH شود ؟**
- **قبل از تجویز سرم حاوی K^+ چرا باید از کار کلیه ها مطمئن شویم ؟**
- **کلیه چه نیازی دارد که خود بافر بسازد و به درون ادرار ترشح کند ؟**
- **آیا باید" تشکیل ادرار" را از کارهای کلیه بدانیم ؟**



کلیات فیزیولوژی دستگاه کلیوی:

- واحد عملی کلیه

برای آگاهی از فیزیولوژی کلیه باید شناخت کافی از آناتومی و بافت شناسی واحد تشکیل دهنده آن داشت.
با توجه به شکل (۱– ۶) مطالب را به یاد آورید.



The arrangement of the nephrons and their vascular supply, schematic. On the *left* are a cortical and a juxtamedullary nephron. (Modified from [19, 37])

شکل ۱–۶ نمایش نفرون و عروق اطرافش

- فهرستی از فیزیولوژی کلیه:

- تصفیه پلاسما
- بازجذب
- ترشح
- تنظیم تعادل آب و الکترولیت های پلاسما
- تنظیم اسمولالیتی مایعات بدن و غلظت الکترولیت های آن
- مشارکت در تنظیم تعادل اسید و باز
- دفع مواد حاصل از متابولیسم (waste products) و مواد شیمیائی خارجی (foreign chemicals)
- مشارکت در تنظیم فشار خون شریانی
- دخالت در تنظیم تشکیل گلبول های قرمز و اکسیژن رسانی به بافت های بدن
- تنظیم تشکیل Calcitriol
- Gluconeogenesis و سنتز برخی مواد دیگر

بدیهی است کارهای کلیه توسط نفرون و عروق اطرافش انجام می شود و واحد عملی کلیه فقط به نفرون اتـلاق نمـی شـود * زیرا عدم مجاورت نفرون با مایع خارج سلولی و عروق خونی نمی تواند به حفظ تعادل و ثبات محیط داخلی کـه همانـا از طریـق پلاسما است بیانجامد. لذا واحد عملی کلیه نفرون و عروق اطراف آن است و میزان خون رسانی به کلیـه هـا مهـم تـرین دلیـل اهمیت این مطلب است. با اینکه وزن کلیه ها ۵٪ وزن کل بدن است، ۲۰٪ بازده قلب به آن ها اختصاص دارد.

معمولا اولین نقشی که برای کلیه به ذهن دانشجویان می رسد، بجای اثـرات تنظیمـی حیـاتی کـه داراسـت، دفـع مـواد زائـد می باشدو درپاسخ به این سئوال که برای مواد زائد یک مثال بزنید تقریبا همه اوره را نام می برند.ولی این نکته قابل بحث است. درکتاب هـای درسـی اوره را یـک waste product نامیـده و کلیـه را بـه دلیـل عـدم نیـاز بـدن بـه آن مـسئول دفـع آن می دانند.درصورتی که اوره به علت داشتن اثر اسموتیک قوی،باعث تعدیل فشار اسمزی در بدن می گردد و به طور مثال یکی از عوامل موثردرتغلیظ ادرار است.لذا اوره تا مقداری برای بدن لازم است وتغییرغلظت آن منجربه بروز علائمی غیرطبیعی می شود. همچنانکه کمبود فشار سهمی اکسیژن و یا غلظت قند، انسان را به اغما می برد و یا افزایش فشار سهمی اکسیژن باعـث تـشنج ناشی از تجزیه آنزیم های مغز می شود، افزایش غلظت اوره هم بدن را با مشکلات جدی روبرو می نماید. لذا اوره نیز مثل همـه مواد وظائفی دارد که در میزان طبیعی برای بدن انجام می دهد و کمبود و یا افزایش آن مثل تغییـر هـر مـاده دیگـری در بـدن مشکل ساز است. پس تداعی شدن ماده زائد از اوره یک برداشت غیر واقعی از این ماده است *.

می توان به برخی از وظایف کلیه هم اکنون به اختصار اشاره کرد ولی برای بررسی بعضی دیگر باید به تفصیل سخن گفـت. لـذا اول به آنچه که مربوط به دانش ما از سایر دستگاه ها است می پردازیم تا هماهنگی این عضو را با سیستم بدن بهتر باور کنیم :

۱- دفع مواد حاصل از متابولیسم ، مواد شیمیائی خارجی ، داروها و متابولیت های هورمونی :

کلیه را مسئول دفع اوره (urea) که حاصل متابولیسم اسیدهای آمینه است، کرآتینین (creatinine) کـه نتیجـه متابولیـسم کرآتین (creatine) عضله می باشد، اسید اوریک (uric acid) از اسیدهای نوکلئیک، بیلی روبین (bilirubin) محـصول انتهائی شکسته شدن هموگلوبین و بالاخره متابولیت های هورمون های مختلف است. از کلیه ها بیشتر مواد سمی که یا در بدن تولید شده و یا وارد بدن گردیده اند مثل حشره کش ها food additives, drugs , pesticides نیز دفع می شوند.

۲- مشارکت در تنظیم فشار خون شریانی :

دانشجویان

آناتومی کلیه ، نفرون ها و طرز قرار گرفتن لوله ها و سیستم عروقی اطراف آن را از فصل آناتومی و بافت شناسی درسنامه کلیه مطالعه کنید. دخالت کوتاه مدت کلیه را در تنظیم فشار خون از درسنامه قلب مطالعه و به سئوالات زیر پاسخ دهید: دخالت دراز مدت کلیه مطلبی است که بعداً در این بخش بحث خواهد شد .

- **چرا در برخی بیماری های کلیوی آنمی دیده می شود ؟**
- **چگونه متوجه شده اند که علاوه بر کلیه ها، عضو دیگری نیز می تواند اریتروپوئیتین بسازد ؟**
- **نقش کالسی تریول را در استخوان سازی، باز جذب کلـسیم را در روده و تنظـیم کلـسیم و فـسفات را از درس نامـه هـای گوارش و غدد مطالعه کنید .**
- **فوری ترین مکانیسم در تنظیم فشار خون چیست و چه مکانیسمی دارد ؟**
- **اگر تنظیم فشار خون را به long-term regulation , short-term regulation تقسیم کنیم . نقش کلیه در هر کدام چیست و چه مکانیسمی دارد؟**
- **کلیه چه اختصاصات آناتومیکی دارد که با آن می تواند رنین سنتز نموده و آن را به داخل جریان خون ترشح کند ؟**

---

* نکاتی که برای ناشرین مولفین ارجمند کتاب های درسی فیزیولوژی مربوط به آنان از جمله J B West, A C Guyton ارسال گردیده است

۳- دخالت در تنظیم تشکیل گلبول های قرمز و اکسیژن رسانی به بافت های بدن :

سلول های اندوتلیال مویرگ های اطراف لوله ای در کلیه ها با سنتز و ترشح هورمونی به نام اریتروپوئیتین (erythropoietin) تشکیل گلبول های قرمز را در مغز استخوان افزایش می رسد. قرار گرفتن کلیه ها در هیپوکسی، محرک این سنتز است ولی دانسته شده که در این شرایط کبد هم می تواند مقداری از این هورمون را ترشح کند.

٤- تنظیم تشکیل Calcitriol :

کلیه ها فرم فعال ویتامین D یعنی Calcitriol (D_3 1,25-Dihydroxy Vitamin) را می سازند .

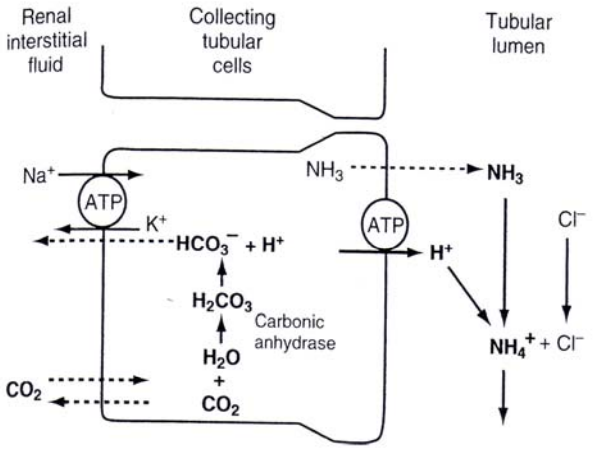
۵- سنتز برخی مواد :

سنتزگلوکز، کلیه ها قادرند از اسیدهای آمینه در شرایط بی غذائی طولانی (prolonged fasting) ، با استفاده از روند gluconeogenesis گلوکز بسازند و به کبد در افزایش گلوکز خون کمک کنند .

سنتز بی کربنات ، یون هیدروژنی که درون سلول های اپی تلیال لوله پروکسیمال ساخته شده و به درون ادرار ترشح شده است با بی کربنات ترکیب و اسید کربنیک می دهد که خود، تحت اثر آنزیم انیدراز کربنیک موجود در غشاء لومینال به CO_2 و آب تجزیه می شود. این CO_2 منشاء تشکیل بی کربنات دیگری در داخل سلول و باز جذب آن است که جانشین بی کربنات مصرف شده می گردد و از طرف دیگر در این روند، هر بی کربنات در ادرار یک یون هیدروژن را خنثی می نماید. بافرهای آمونیاک و فسفات نیز موجب سنتز بی کربنات جدید می گردند .

سنتز آمونیاک Ammonia، در سلول های لوله های پروکسیمال و دیستال NH_3 از متابولیسم گلوتامین (۶۰٪) تشکیل می شود. (آنزیم گلوتامیناز در میتوکندری سلول های اپی تلیال کلیه موجود است.) و ۴۰٪ بقیه از متابولیسم گلایسین و آلانین تامین می گردد. pk آمونیاک ۹/۳ است.

این ماده، قابلیت انحلال قابل توجهی در چربی دارد و به راحتی از غشاء سلول انتشار پیدا می کند. ولی به عکس NH_4^+ انتشار بسیار کمی دارد. از آنجا که NH_3 در ادرار با یون هیدرژنی که از قبل ترشح شده ترکیب گردیده و به صورت NH_4^+ در می آید در نتیجه ترشح NH_3 ادامه یافته (شکل ۲- ۶) و نسبت غلظت های NH_3 / NH_4^+ برابر ۰/۰۱ می ماند. ولی قابل ذکر است که مقدار NH_3 فیلتر شده بسیار کم است.

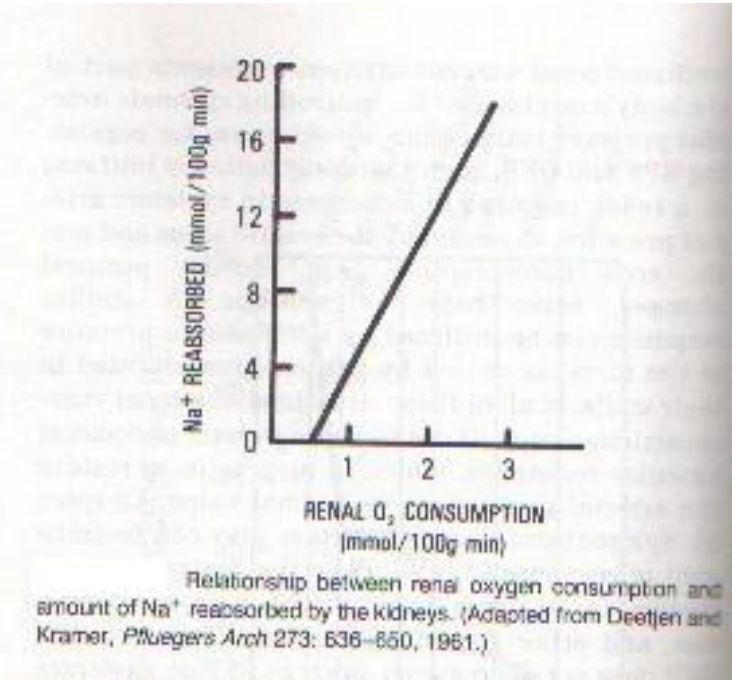


Buffering of hydrogen ion secretion by ammonia (NH_3) in the collecting tubules. Ammonia diffuses into the tubular lumen, where it reacts with secreted hydrogen ions to form NH_4^+, which is then excreted. For each NH_4^+ excreted, a new HCO_3^- is formed in the tubular cells and returned to the blood.

شکل ۲- ۶

میزان مصرف اکسیژن توسط کلیه با توجه به RBF منحصراً مخصوص کلیه هاست و تغییرات جریان خون کلیوی همراه با تغییرات موازی GFR می باشد و در نتیجه آن تغییرات میزان یون ها و محلول های دیگری (solutes) را که باید باز جذب شوند موجب می گردند.

باز جذب فعال این مواد به نوبه خود نیازمند انرژی و مصرف ۸۵-۷۵٪ اکسیژن است که بخصوص باز جذب یون سدیم را شامل می شود، تا آن حد که تغییرات مصرف اکسیژن ارتباط مستقیم با میزان باز جذب یون سدیم دارد (شکل ۳- ۶).



Relationship between renal oxygen consumption and amount of Na^+ reabsorbed by the kidneys. (Adapted from Deetjen and Kramer, *Pfluegers Arch* 273: 636–650, 1961.)

شکل ۳-۶

دانشجویان

از فصل آناتومی درسنامه کلیه بخوانید:

- کلیه ها چه اندازه ای دارند؟ در کجا قرار دارند ؟ جراحان برای رسیدن به کلیه، پوست کدام قسمت از تنه را شکاف میدهند ؟ ارتباطات کلیه ها با شریان و ورید کلیوی و اعصاب مربوطه چگونه است ؟

از فصل بافت شناسی درسنامه کلیه بخوانید :

- با قطع عرضی کلیه ها چه می بینید ؟ مرز کورتکس و مدالای کلیه چگونه جدا می شود ؟
- قسمت های مختلف نفرون چگونه در کورتکس و مدالای کلیه قرار دارند ؟
- انشعابات شریان قوسی از چه نوعی است ؟ با گلومرول چه ارتباطی دارند و چگونه به Afferent Arteriol e ختم میشوند ؟
- منشاء مویرگ های دور توبولی و Vasa Recta کدامند ؟
- مسیر لوله دیستال چگونه است که می تواند مجاور Efferent Arteriole باشد ؟ این مجاورت چه اهمیتی دارد ؟
- نفرون های Cortical و Juxta-medullary با هم چه تفاوت های عمده ای دارند ؟
- لوله های جمع کننده چرا این گونه نام گرفته اند ؟ و به کجا ختم می شوند ؟
-آیاکالیس ها(Calices) درجدارخودبافت عضلانی دارند؟پلویس(pelvis) وحالب(ureter) چه ارتباط آناتومیکی باهم دارند ؟
- آیا ساختمان نفرون و نوع عروق مجاور قسمت های مختلف آن چیست ؟
- ساختمان و وظایف غشاء گلومرول را از فصل های بافت شناسی و ایمونولوژی مطالعه کنید .

.....

کار گلومرول، فیلتر اسیون پلاسما :

بررسی جدول (۱- ۶) که نشان دهنده مواد مختلف از نظر وزن مولکولی(Daltons), شعاع موثر آن ها محاسبه شده از طریق ضریب انتشار Diffusion Coefficient (A°) و نسبت غلظت فیلتر شده به پلاسما می باشد بسیار جالب توجه است :

Approximate [Filtrate]/[Plasma] Ratios for Selected Substances

Substance	Molecular Weight, daltons	Effective Radius,[a] Å	[Filtrate]/[Plasma]
Water	18	1.0	1.0
Urea	60	1.6	1.0
Glucose	180	3.6	1.0
Inulin	5000	14.8	0.98
Myoglobin	17,000	19.5	0.75
Egg albumin	43,500	28.5	0.22
Hemoglobin	68,000	32.5	0.03
Serum albumin	69,000	35.5	0.01

Adapted from Pitts, 1974. [a]Estimated from diffusion coefficient.

جدول ۱-۶

این نسبت برای موادی با مشخصات زیر یک می باشد و به آن ها Freely Filtered گفته می شود:

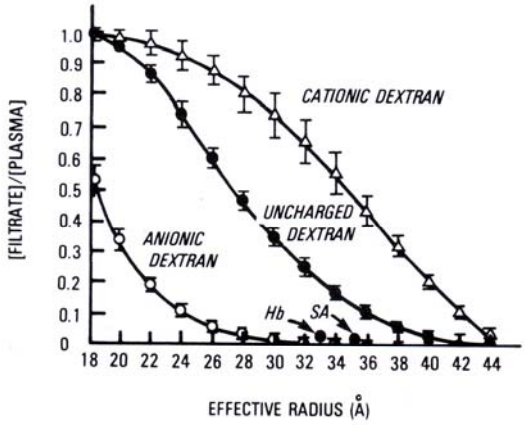
وزن مولکولی آن ها حداکثر تا ۵۰۰۰ دالتونز و شعاع موثر آنها کمتر از A° ۱۵ است و به پروتئین های پلاسما مثل آلبومین باند نشده اند. ولی این نسبت برای آلبومین که وزن مولکولی آن $\cong$ ۶۹۰۰۰ دالتونز وشعاع موثر آن $\cong$ A° ۳۶ است کمتر از ۰/۰۱ است. نتایج تحقیقات نشان داده است که دیامترمنافذ (pores) در غشاء گلومرول حدود A° ۶۰ بوده ولی اندازه آن ها در غشاء اندوتلیال گلومرول A° ۱۰۰۰- ۵۰۰ است که خیلی بزرگتر از آنچه عملاً از آن ها عبور می کنند می باشد. لذا به نظر می رسد این منافذ هیدراته باشند و اندازه آن ها متفاوت گردد .

دانشجویان

- **با مطالعه جدول (۱-٦) چگونه نتیجه می گیرید که فقط اندازه مولکول نیست که در نسبت غلظت تصفیه شده به غلظت آن در پلاسما دخالت دارد ؟**

.....

به طور مثال نسبت فوق برای هموگلوبین سه برابر بیشتر از آلبومین سرم است اگر چه وزن مولکولی آن فقط ۳٪ کمتر از آلبومین بوده و شعاع آن فقط ۸٪ کمتر از آن است. دلائلی که هموگلوبین آسان تر از آلبومین فیلتر می شود شکل (shape) آن و فاکتور الکترو استاتیک است. به طوریکه نسبت غلظت فیلتراسیون دکستران آنیونیک کمتر از دکستران بدون بار الکتریکی (uncharged)بوده و فیلتراسیون این نوع دکستران کمتر از دکستران کاتیونیک است با وجود نداشتن هیچ گونه تفاوتی در اندازه (size) . آلبومین دارای بار منفی بیشتری نسبت به هموگلوبین است که فیلتراسیون آن را بسیار کم می کند(شکل۴-۶).



[Filtrate]/[plasma] ratios for uncharged dextran, anionic dextran, and cationic dextran as a function of effective radius. The [filtrate]/[plasma] ratios for hemoglobin *(Hb)* and serum albumin *(SA)* also are identified. (Reproduced from *The Journal of Clinical Investigation*, 1978, vol. 61, pp. 72–78, by copyright permission of the American Society for Clinical Investigation.)

شکل ۴-۶

فیلتراسیون گلومرولی:

برای درک اهمیت فیلتراسیون گلومرولی به تحلیل نتایج اندازه گیری های زیر می پردازیم:

۱- در هر دقیقه ۶۵۰ سی سی پلاسما وارد کلیه ها می شود که ۱۲۵ سی سی از آن تصفیه می گردد که نزدیک ۲۰٪ جریان پلاسمائی است.

۲- اگر بخواهیم فیلتراسیون در مویرگ های گلومرولی را با سرعت فیلتراسیون در تمام مویرگ های خارج کلیوی در بدن که ۲ سی سی در دقیقه است مقایسه کنیم به رقم ۶۳ برابر می رسیم که بیشتر ناشی از اختلاف بافت شناسی آن و وجود منافذ (fenestrae) بسیار در غشاء گلومرول است .

۳- سرعت فیلتراسیون گلومرولی ۱۲۵ سی سی در دقیقه یعنی۱۸۰ لیتر در ۲۴ ساعت است. در حالیکه کل حجم پلاسما ۳ لیتر است. این میزان تصفیه نشان می دهد که پلاسما در شبانه روز ۶۰ بار تصفیه می شود . نتیجه اینکه کلیه ها با تصفیه زیاد پلاسما به طور دقیق و سریع، حجم و محتوای مایعات بدن را کنترل می کند.

مقدار GFR که برحسب سطح بدن استاندارد شده است در خانم ها ۱۱۵-۹۰ و در آقایان ۱۲۵-۱۰۵ سی سی در دقیقه می باشد. کاهش GFR در حد کمتر از ۹۰ نشانه بیماری بوده و کمتر از ۶۰ سی سی در دقیقه نشانه نارسائی کلیه است.

نیروهای فیلتراسیون :

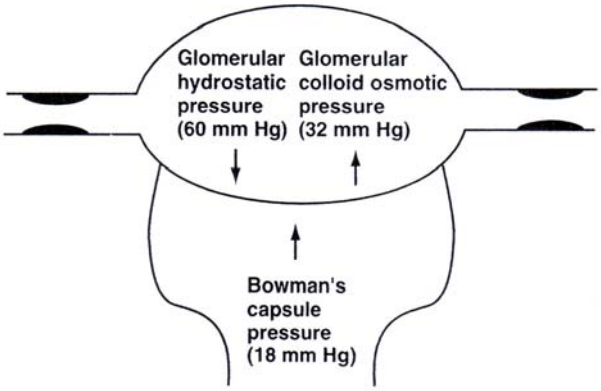
۱- فشار هیدروستاتیک مویرگی Capillary hydrostatic pressure (P_G) :

فشار هیدروستاتیک متوسط شریان کلیوی ۱۰۰ میلی متر جیوه است ولی به علت اثر مقاومت های موجود در مسیر آرتریول های آوران(afferent) و وابران (efferent) این فشار در گلومرول ۶۰ میلی متر جیوه می گردد.

۲- فشار هیدروستاتیک در کپسول بومن (P_B) مخالف فیلتراسیون عمل می کند و مقدار آن ۱۸ میلی متر جیوه است لذا فشار هیدروستاتیک موثر ۴۲=۱۸-۶۰ میلی متر جیوه خواهد بود .

۳- فشار انکوتیک پلاسما در گلومرول به علت فیلتراسیون زیاد حجم آب به میزان قابل توجهی زیاد می شود و به همین جهت مقدار آن ۳۲ میلی مترجیوه می باشد. این فشار در داخل کپسول بومن به طور طبیعی قابل اغماض بوده و برابر صفر است. بدیهی است هر چه خون به ابتدای آرتریول وابران نزدیک تر می شود فشار انکوتیک آن بیشتر و کسر فیلتراسیون (Filtration Fraction)کمتر می گردد.

پس فشار فیلتراسیون ۱۰= ۳۲- (۱۸-۶۰) میلی مترجیوه و محدوده طبیعی آن در کتب مختلف ۱۵-۱۰ میلی مترجیوه ذکر می گردد (شکل ۵- ۶).



Summary of forces causing filtration by the glomerular capillaries.
The values shown are estimates for healthy humans.

شکل ۵- ۶

دانشجویان

تغییرات زیر چه اثری بر فشار فیلتراسیون دارد ؟

- **انسداد حالب** [1]
- **Dehydration** [2]
- **Hypoalbuminemia** [3]
- **Proteinuria** [4]

.....

افزایش فشار هیدروستاتیک کپسول بومن ناشی از رسوب سنگ های کلسیمی و یا اسید اوریکی است که اغلب در حالب ایجاد شده و باعث کاهش GFR می شود که خود عاملی برای تخریب و از بین بردن کلیه هاست مگر اینکه سنگ خارج شود .
افزایش جریان پلاسمایی کلیه، مقدار GFRرا زیاد می کند چون فشار انکوتیک آهسته تر افزایش می یابد.

- خود تنظیمی جریان خون کلیه (Autoregulation) :

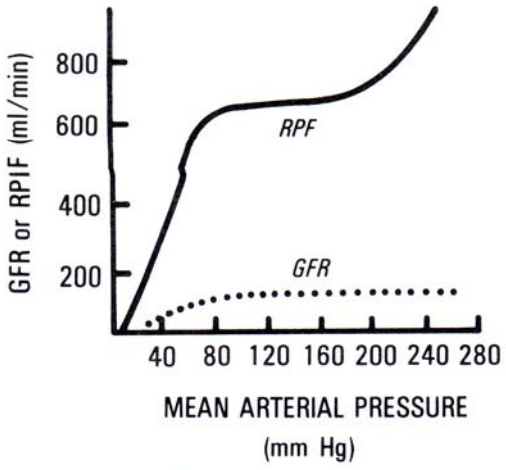
می خواهیم به این سئوالات پاسخ دهیم:

- اگر فشار خون تابع فشار خون سیستمیک باشد چه می شود ؟
- کلیه برای عدم نابعیت از فشار خون سیستمیک دارای چه تجهیزاتی است ؟
- چه متغیرهائی فشار هیدروستاتیک مویرگی گلومرولی را تعیین می کنند ؟

1. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
2. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
3. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
4. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.

برای مستقل شدن جریان خون گلومرولی از جریان خون سیستمیک حلقه مقاومت شماره I در جدار آرتریـول آوران وجـود دارد. بدیهی است برای عدم تاثیر پذیری فشار گلومرولی از افزایش فشار خون آئورت کافی است حلقه شماره I منقـبض گـردد لـذا از انتقال فشار بیشتر به داخل گلومرول جلوگیری می شود. ولی نمی توان انتظار داشت که عمل این مقاومت مطلقاً از انتقال فـشار بالا به گلومرول جلوگیری کند پس باید شرایطی را در نظر گرفت که بـا وجـود دخالـت مقاومـت شـماره I ، تـا حـدودی فـشار گلومرول بالا رود. برای جلوگیری از این پدیده کافی است در مسیر آرتریـول وابـران مقاومـت دیگـری وجـود داشـته باشـد کـه همزمان با تنگی مقاومت شماره I، گشاد شود. در این صورت مقاومتI به اتفـاق مقاومـت II فـشار هیدروسـتاتیک خـون را در گلومرول ثابت نگه می دارند اگر چه فشار خون سیستمیک به ضرورت، افزایش و یا کاهش یابد .

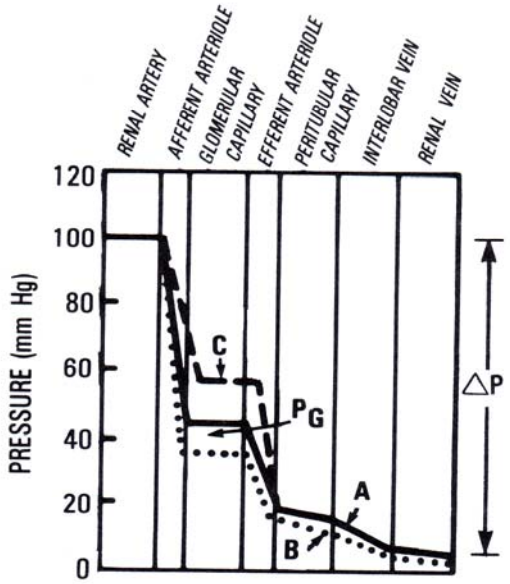
محدوده توانائی اثر مقاومت های I , II مسلماً قابل توجه است. آنچه باید دانست اینکه در فشار متوسط سیـستمیک ۷۵ میلـی متر جیوه مقاومت شماره I حداکثر گشاد و مقاومت شماره II حداکثر تنگ است. به عبارت دیگر افـت فـشار از ۷۵ بـه پـائین در گلومرول منعکس می گردد و GFR کم می شود. به عبارت دیگر در این شرایط فشار هیدروستاتیک گلومرولی تابع فشار خـون سیستمیک می گردد. به عکس در فشار متوسط شریانی ۱۶۰ میلی متر جیوه، مقاومت شماره I حداکثر تنگ و مقاومت شماره II حداکثر گشاد است. لذا افزایش فشار بیش از ۱۶۰ در درون گلومرول منجر به افزایش فشار مویرگی گلومرولی می شود و در این شرایط نیز فشار داخل گلومرول تابع فشار خون سیستمیک می گردد(شکل ۶- ۶).



Effect of mean arterial pressure on glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (RPF) in an anesthetized dog, illustrating the phenomenon of autoregulation.

شکل ۶-۶

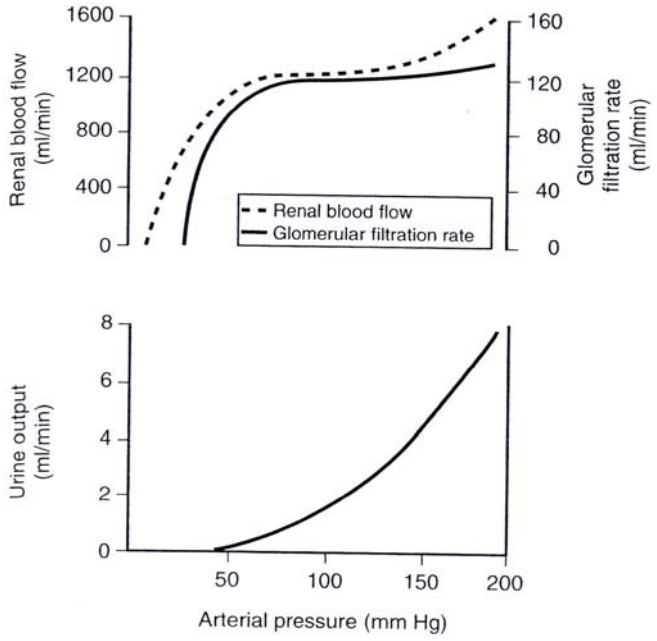
ولی برای تبادلات لازم در غشاء لوله های نفرون نیز به یکنواخت بودن فشار و جریان خون نیاز است و فـشار خـون در اطـراف لوله دیستال نباید از کنار لوله های پروکسیمال کمتر شود، لذا نیاز به وجود مقاومت دیگری در شـروع وریـد (venuls) اسـت بنام مقاومت شماره III که انقباض آن فشار خون را بین آرتریول وابران و انتهای لوله های نفرون یکسان و به میزان ۲۰ میلـی متر جیوه نگه می دارد. بعد از مقاومت شماره III، فشار خون وریدی به ۵ میلی متر جیوه نقصان می یابد(شکل ۷- ۶).



شکل ۷-۶

Hydrostatic pressure profile of the renal circulation. *A*, Normal profile. *B*, Following *afferent* arteriolar constriction and consequent *decrease* in glomerular capillary hydrostatic pressure (P_G). *C*, Following *efferent* arteriolar constriction and consequent *increase* in glomerular capillary hydrostatic pressure. ΔP represents the normal perfusion pressure of the renal circulation.

ولی تغییرات جریان ادرار در ارتباط با تغییرات فشار هیدروستاتیک خون سیستمیک تابع خود تنظیمی جریان خون کلیه نبوده و علاوه بر فیلتراسیونی که در گلومرول انجام می شود و تابع جریان خون کلیه است، تبادلات آب و الکترولیت ها در طول لوله ها نیز در حجم ادرار نقش مهمی دارند که لازم است به روند تغییرات آن در مقایسه با RBF , GFR توجه شود(شکل ۸- ۶).



شکل ۸-۶

Autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate but lack of autoregulation of urine flow during changes in renal arterial pressure.

تنظیم RBF , GFR :

دانشجویان

- با توجه به هماهنگی مسلم کنش ها و واکنش های بدن برای رسیدن به یک هدف مشترک مثلاً افزودن فشار خون شریانی در شرایط طبیعی، انتظار دارید اعصاب سمپاتیک چه اثری بر GFR داشته باشد ؟
- چه موادی را موثر بر عروق(Vasoactive) می شناسید ؟ با شناخت شرایطی که این مواد در هر قسمت از بدن از جمله کلیه ایجاد می شوند چه اثری روی GFR می گذارند ؟
- مکانیسم های Feedbeck که به طور درون کلیوی اثر می گذارند کدامند ؟
- چطور متوجه می شوید که عصب رسانی سمپاتیک و گیرنده های این سیستم، درمقاومت شماره I بیش از مقاومت شماره II است ؟

.....

۱- اثر سمپاتیک :

- تحریک شدید سمپاتیک باعث کاهش جریان خون کلیوی و GFR می گردد.
- تحریک متوسط سمپاتیک شبیه آن میزان تحریک سمپاتیک که در آن گیرنده های فشاری سینوس کاروتید و یا گیرنده های قلبی ریوی تحریک شده اند اثر کمی روی GFR دارند بخصوص که این گیرنده های با ادامه تحریک به محرک عادت می کنند و نمی توانند اثر دراز مدت داشته باشند.
- تحریک سمپاتیک به میزان حالت استراحت تغییری در GFR نمی دهد.

پس اعصاب سمپاتیک در خونریزی شدید[5]، ایسکمی مغزی[6] و واکنش دفاعی[7] (defense reaction) ، شدیداً تحریک شده و در نتیجه GFR کم می گردد تا به افزایش فشار خون کمک شود.

۲- اثر هورمونی و کنترل Autacoid در گردش خون کلیوی :
- تنگ کننده ها:

دانشجویان

- در چه شرایطی آنژیوتانسین II تشکیل می شود و این ماده پس از تشکیل، چه اثری باید روی GFR داشته باشد ؟
- آنژیوتانسین II در شرایط داشتن رژیم کم نمک و یا کم شدن حجم خون چگونه روی GFR اثر می گذارد ؟

- **نوراپی نفرین و اپی نفرین** آزاد شده از مرکز غده سورنال، موجب کاهش جریان خون کلیوی و GFR می شوند. پس برای اعمال اثر این هورمون ها، به وجود شرایط ترشح آن ها از غدد فوق کلیوی مثل خونریزی شدید نیاز هست.
- **آندوتلین** که از عروق صدمه دیده کلیه و سایر بافت ها ترشح می شود در هموستاز (hemostasis) و به حداقل رسانیدن از دست دادن خون شرکت می کند. ولی این ماده با انقباض عروق کلیوی در کاهش GFR دخالت دارد.
- **آنژیوتانسین II :** این ماده ترجیحاً روی مقاومت آرتریول های وابران اثر تنگ کننده می گذارد در حالیکه جریان خون اطراف لوله های کلیه را کم می کند. پس در شرایطی که فشار خون شریانی به حدی کم شده[8] که به تشکیل آنژیوتانسین II انجامیده است، تنگ کردن آرتریول های وابران از افت GFR جلوگیری می کند و جریان خون را در اطراف لوله ها کاهش می دهد که در نتیجه آن باز جذب آب و سدیم افزایش می یابد و به افزودن فشار خون کمک می شود.
- **ADH و Serotonin با دوز فارماکولوژیک** به علت ایجاد انقباض عروقی،RPF و GFR راکم میکنند(جدول۲- ۶)

5. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
6. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
7. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
8. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.

Hormones and Autacoids That Influence GFR

Hormone or Autacoid	Effect on GFR
Norepinephrine	↓
Epinephrine	↓
Endothelin	↓
Angiotensin II	⟷ (prevents ↓)
Endothelial-derived nitric oxide	↑
Prostaglandins	↑

جدول ۲-۶

- گشاد کننده ها:

- **Endothelial – Derived Nitric Oxide** : این ماده باعث کم شدن مقاومت عروقی در کلیه و افزایش GFR می شود. دفع سدیم را کم می کند و باعث افزایش فشار خون می گردد. در برخی بیماران مبتلا به پرفشار خونی[9] (hypertensive patients) ،کم شدن تشکیل نیتریک اکسید می تواند منجر به انقباض عروق کلیوی و افزایش بیشتر فشار خون گردد .
- **پروستاگلندین ها** (PGE_2, PGI_2) **و برادی کینین** : این مواد گشاد کننده عروق (vasodilator) هستند و در شرایط طبیعی اثری بر RBF و GFR ندارند ولی در شرایطی که مقاومت شماره I تحت تاثیر تحریکات شدید سمپاتیک از تنگی شدید آن جلوگیری می کنند. در شرایط استرس ناشی از جراحی و یا کم شدن حجم خون، تجویز آسپیرین و هر ماده دیگری که مانع سنتز پروستا گلندین هاست، ممکن است موجب نقصان شدید GFR گردد .
- **دو پامین** گشاد کننده و افزاینده RPF , GFR است .
- **(ANF) atrial natriuretic factor** گشاد کننده و افزایش دهندهGFR است.
- حاملگی تا ۵۰٪ RPF , GFR را افزایش می دهد.

باید درباره ثبات GFR, RPF و میزان دفع ادرار بیشتر بدانیم:

ابتدا به ذکر اهمیت این ثبات می پردازیم : به طور طبیعی فشار خون شریانی در اثر فعالیت های معمولی مرتباً در حال تغییر است ولی GFR و RBF تحت اثر این تغییرات طبیعی قرار نمی گیرند و در محدوده فشار خون ۱۶۰-۷۵ میلی متر جیوه تقریباً ثابت می مانند. برای دریافتن اهمیت خود کفائی کلیه در تنظیم جریان خون خود و GFR می توان تصور کرد که اگر خود تنظیمی وجود نداشت برای بدن چه پیش می آمد؟ برای پاسخ به این سئوال باید بدانیم که در فشار متوسط شریانی ۱۰۰ میلی متر جیوه، از ۱۸۰ لیتر در ۲۴ ساعت GFR فقط ۱/۵ لیتر آن دفع می شود و بقیه باز جذب می گردد . حال اگر فشار خون از ۱۰۰ به ۱۲۵ میلی متر جیوه افزایش یابد یعنی ۲۵٪ ، به GFR نیز به همین مقدار (۲۵٪) افزوده می شد و با ثابت فرض کردن مقدار باز جذب، دفع ادرار به میزان ۴۶/۵ لیتر در ۲۴ ساعت یعنی ۳۰ برابر می گردید و از آنجا که حجم پلاسما فقط حدود ۳ لیتر است این میزان دفع، بدن را با کاهش شدید حجم خون مواجه می نمود .

الف - مکانیسم Tubuloglomerular Feedbackدر خود تنظیمی GFR :

دانشجویان

- ساختمانjuxtaglomerular complex را از فصل بافت شناسی مرور کنید.
- به مجاورت سلول های macula densa و آرتریول های آوران و وابران دقت نمائید.
- به طرز قرار گرفتن دستگاه های گلژی در آن ها توجه کنید .
- دو مکانیسم زیر برای Tubuloglomerular Feedback ذکر شده است. آن ها را مطالعه کنید و فکر کنید علت مشترک در هر دو چیست ؟

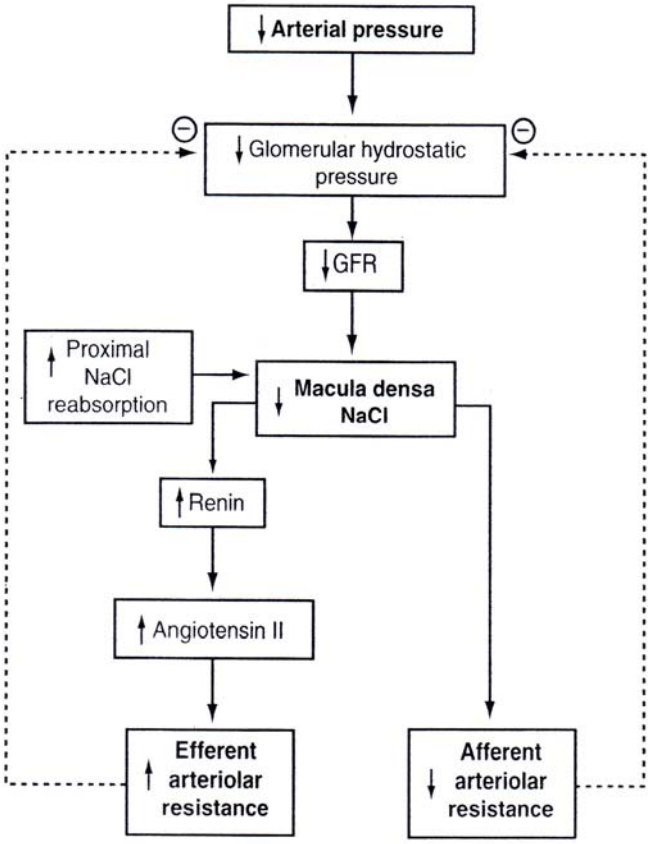
.....

9. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.

۱. کم شدن GFR ممکن است جریان ادرار را در قوس هنله (loop of Henle) کاهش دهد که خود سبب افزایش بازجذب یون های سدیم و کلراید در قسمت بالا رونده قوس هنله می شود و در نتیجه غلظت سدیم کلراید در کنار سلول های ماکولادنسا کاهش می یابد. از آنجا که این سلول ها به کاهش غلظت این ماده حساس هستند لذا سیگنال هائی از آن ها آغاز می گردد که مکانیسم دقیق آن ناشناخته است. نتیجه دریافت این سیگنال ها در آرتریول های آوران موجب گشادی و کاهش مقاومت آن و افزایش فشار هیدروستاتیک درون گلومرولی می شود و کمک به طبیعی شدن GFRمی نماید .

۲. مکانیسم دیگری که همزمان با روند فوق انجام شده و GFR را به سوی طبیعی شدن باز می گرداند ترشح آنزیم رنین از سلول های اختصاص یافته آرتریول های آوران و وابران است که مخزن اصلی این آنزیم می باشند. آنزیم رنین در خون باعث تشکیل آنژیوتانسین I از آنژیوتانسینوژن گردیده و پس از گذشتن از ریه وتبدیل شدن به آنژیوتانسین II موجب افزایش مقاومت آرتریول های وابران و افزایش فشار هیدروستاتیک درون گلومرولی می شود .

با اثر همزمان دو مکانیسم فوق، تغییر GFR در محدوده ۱۶۰– ۷۵ میلی متر جیوه بسیارکم خواهد شد(شکل ۹–۶).



Macula densa feedback mechanism for autoregulation of glomerular hydrostatic pressure and glomerular filtration rate (GFR) during decreased renal arterial pressure.

شکل۹–۶

ب - مکانیسم خود تنظیمی میوژنیک (Myogenic Autoregulation) GFR , RBF :

با افزایش فشار خون شریانی، عضلات صاف جدار عروق بخصوص آرتریول های کوچک در اثر کشش و یا افـزایش tension دیواره آن، منقبض می گردند. مکانیسم آن این است که کشش دیواره این عروق باعث افزایش انتقال یون های Ca^{++} از مایع خارج سلولی به داخل سلول گردیده و باعث انقباض می شود که خـود موجـب جلـوگیری از گـشادی رگ و در نتیجـه افـزایش مقاومت آن می گردد. این مکانیسم مانع افزایش RBF و GFR همزمان با افزایش فشار خون شریانی می شود.

دانشجویان

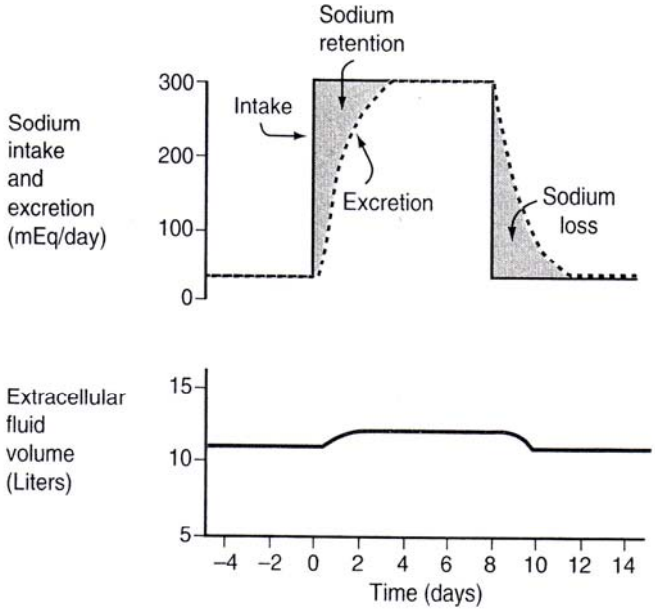
- **نارسائی حادکلیه[10] یکی از مهمترین عوارض تجویز داروهای بلوک کننده آنژیوتانسین II به بیماران مبـتلا بـه Hypertension ناشی از تنگی شریان کلیوی[11]، است به علت آن فکر کنید .**
- **وقتی استفاده از داروهای مذکور لازم و برای بیمار مفید است چه چیزی را در بیمار باید کنترل کرد ؟**
- **چرا در۲-۱ ساعت بعد از صرف یک وعده غذای گوشتی پر پروتئین(high–protein meat meal)، جریان خون کلیوی و GFR ، ۳۰-۲۰ درصد افزایش می یابد؟ برای تعیین علت آن متابولیـسم پـروتئین را از فـصل بیوشیمی این درسنامه مطالعه کنید.** فقط بدانید اسیدهای آمینه در لوله پروکسیمال همراه با سدیم باز جذب می شوند.
- **فکر می کنید برای چه منظوری اسیدهای آمینه داخل وریدی به صورت (infusion) تجویز می شوند؟**
- **در یک بیمار دیابتیک کنترل نشده که قند خون بالایی دارد، چرا جریان خون کلیوی و GFR افزایش می یابد؟** بدانید که قند همراه با سدیم در لوله پروکسیمال باز جذب می شود. نتیجه اینکه ورود میزان ثابتی سـدیم کلرایـد بـه لولـه دیستال تعیین کننده feedback است .
- **حال به اثرات کاهش میزان باز جذب سدیم کلراید در لوله پروکسیمال فکر کنید که مـی توانـد در اثـر صـدمه ناشی از مسمومیت با جیوه و یا مصرف اضافی تتراسیکلین ها ایجاد شده باشد .**
- **آیا نتیجه گرفته اید که کاهش حجم خون نیز می تواند به مشکلات بیمار اضافه شود ؟ علت آن را می دانید؟**

ج – مکانیسم دیگری که در کلیه در ارتباط با جلوگیری از دفع زیاد ادرار و از دست دادن حجم خون انجام می شود ایـن اسـت که در هنگام افزایش GFR به میزان سرعت باز جذب لوله ای سدیم افزوده می گردد و به ایـن مکانیـسم تعـادل گلـومرولی– توبولی glomerulo tubular balance گفته می شود .

تعادل گلومرولی– توبولی سدیم : افزودن ناگهانی ورود سدیم به بدن از ۳۰ به ۳۰۰ میلی اکیوالان در روز، نشان می دهد که طی ۳-۲ روز میزان دفع ادراری سدیم با مقدار ورودی آن مجددا مساوی می شود. کاهش ناگهانی ورود این یون به بدن نیز طی همین مدت در میزان جدید آن، بین مقدار ورودی و دفع ادراری آن تعادل برقرار می شود (شکل ۱۰– ۶).

د – علیرغم کنترل های متنوعی که در خود تنظیمی GFR و RBF وجود دارد ولی هنوز تغییرات فشار خـون شـریانی تـاثیر مهمی بر دفع آب و سدیم داردکه به آن pressure diuresis و pressure natriuresis می گویند.

10. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.
11. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.



Effect of increasing sodium intake 10-fold (from 30 to 300 mEq/day) on urinary sodium excretion and extracellular fluid volume. The shaded areas represent the net sodium retention or the net sodium loss, determined from the difference between sodium intake and sodium excretion.

شکل ۱۰-۶

اندازه گیری GFR :

دانشجویان

- برای اندازه گیری GFR ما تنها به نمونه های خون و ادرار بیمار دسترسی داریم. فکر می کنید با داشتن اطلاعاتی ازخون و ادرار فرد چگونه می توان به مقدار GFR که حجم پلاسمائی است که در دقیقه از غشاء گلومرول فیلتر می شود رسید؟

- برای این اندازه گیری از ماده ای به نام اینولین (Inulin) استفاده می شود. فکر می کنید اینولین با داشتن چه خصائصی برای این کار انتخاب شده است ؟

بعد از کلاس خواص اینولین را که برای اندازه گیری GFR استفاده می شود دقیقاً بنویسید ؟

خواص اینولین : ....

....

....

کلرانس کلیوی اینولین ، کرآتینین ، قند ، اسید های آمینه ، اوره و پاراآمینو هیپوریک اسید :

هر ماده ای که از طریق ادرار دفع می شود در حقیقت از پلاسمای خون گرفته شده است و هر غلظتی که این ماده در خون داشته باشد با دفع کلیوی آن، می توان گفت کلیه ها توانسته اند کسری از پلاسما را از آن ماده صد در صد پاک کنند.

برای اینکه این مفهوم به معیاری تبدیل شودکه بتوان با آن قدرت پاک کنندگی کلیه را از مواد مختلف بیان نموده و یا کلرانس مواد مختلف را با هم مقایسه کرد، اندازه گیری حجم پلاسمای پاک شده را برای مدت یک دقیقه میزان قرار می دهیم. پس در

خصوص مواد فوق نتایج اندازه گیری ها را با مفهوم کلرانس بیان کرده (جدول ۳- ۶) و به ذکر مکانیسم های متفاوتی که کلیه در مورد انتقال این مواد اعمال می کند بحث می کنیم.

جدول ۳- ۶ : مقدار کلرانس کلیوی مواد مختلف

کلرانس کلیوی مواد	کلرانس $ml/\min$
- قند	صفر
- اسیدهای آمینه	صفر
- سدیم	۰/۹
- کلراید	۱/۳
- پتاسیم	۱۲
- فسفات	۲۵
- اوره	۷۵
- اینولین	۱۲۵
- کرآتینین	۱۴۰
- پارا آمینو هیپوریک اسید	۵۸۰

با توجه به اینکه الکترولیت ها طی روندهای مختلفی از غشا های اختصاصی لوله ها انتقال می یابند لذا نتیجه گیری در خصوص کلرانس آن ها، پس از آگاهی از کلیه روندهای فوق امکان پذیر خواهد بود.

دانشجویان

۱- به مقدار کلرانس مواد فوق به دقت توجه کنید و پیش بینی کنید که کلیه چه وظیفه ای درخصوص هر یک دارد.

۲- به کلرانس اوره دقت کنید. آیا هنوز فکر می کنید اوره یک ماده زائد است؟

.....

کلرانس کلیوی اینولین:

برای اندازه گیری GFR از کلرانس کلیوی اینولین استفاده کرده اند. یعنی حجمی از پلاسما که در دقیقه توسط کلیه ها از اینولین صد در صد پاک می شود همان حجمی از پلاسماست که در دقیقه از غشاء گلومرول فیلتر می گردد.

دانشجویان

با توجه به اینکه ما تنها دسترسی به خون و ادرار بیمار داریم :

- **اینولین را چگونه به بیمار تزریق کنیم ؟**
- **در چه زمانی نمونه خون بگیریم ؟**
- **در چه زمانی نمونه ادرار بگیریم ؟**
- **به غیر از غلظت اینولین در خون و ادرار ، چه متغیر دیگری باید اندازه گیری شود ؟**
- **چگونه معیار زمان را وارد سنجش متغیرهای مورد نظر می کنیم ؟**
- **GFR چه ارتباطی با غلظت اینولین در خون و ادرار دارد؟**
- **هر چه غلظت اینولین در خون بیشتر شود GFR چه تغییری می کند ؟ چرا ؟ ارتباط آن را در محورهای مختصات زیر رسم کنید.**

$$C_{IN} = GFR = \frac{U_{IN} \times V}{P_{IN}}$$

$$C_{IN} = 125^{CC} / min$$

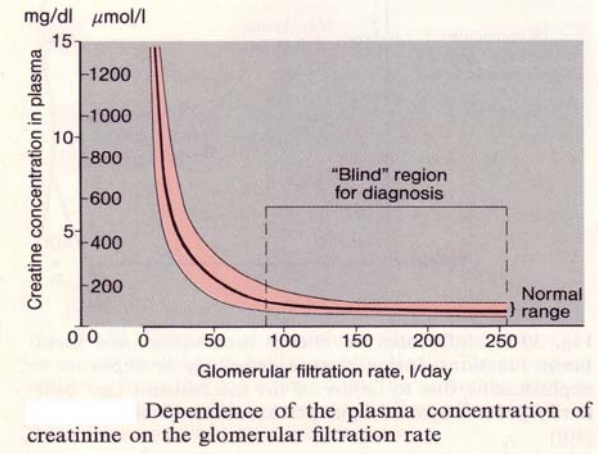
.....

کلرانس کلیوی کرآتینین :

آنچه که در آزمایشگاه ها برای اندازه گیری GFR استفاده می شود کلرانس ماده ای است کـه در بـدن وجـود دارد و نیـاز بـه تزریق آن از خارج از بدن و حصول اطمینان از توزیع یکسان آن در خـون نیـست و آن Creatinin اسـت کـه از متابولیـسم پروتئین در عضله حاصل می شود. از آنجا که این ماده به آسانی فیلتر می شود ولی ۱۵-۱۰٪ آنچه فیلتر شده از لوله پروکسیمال ترشح می گردد. لذا انتظار می رود GFR محاسبه شده از طریق کلرانس کرآتینین کمی بیشتر از کلرانس اینولین به دست مـی آید و GFR را کمی بیشتر نشان می دهد که با مقدار خطای اندازه گیری کرآتینین، خنثی می شود. در این روش تعیین غلظـت پلاسمائی کرآتینین با یک بار گرفتن خون از بیمار انجام می شود ولی اندازه گیری ها در ادرار ۲۴ ساعته بدست می آید.

از اندازه گیری غلظت پلاسمائی کرآتینین (P_{cr}) به این نکته رسیده اند که سرعت دفع کرآتینین با سرعت تشکیل آن مـساوی بوده و هر روز مقدار آن ثابت است. $P_{cr} GFR \cong Consant$

اما آنچه باید توجه داشت شکل تغییرات کلرانس و یا غلظت پلاسمایی کرآتینین نسبت به تغییراتGFR است. بـه ایـن معنـی که در شکل دیده می شود که مقدار P_{cr} از GFR = ۶۰ -۱۲۵ $^{CC} / min$ خیلی کم تغییر می کند ولـی در کـاهش بیـشتر GFR, مقدار P_{cr} روبه افزایش بوده است. یافته فوق بـه ایـن معنـی اسـت کـه P_{cr} شـاخص خـوبی بـرای مقـادیر کـم GFRاست و P_{cr} معیار مناسبی برای اندازه گیری GFR که به حد کم و یا متوسطی کم شده است نمی باشد(شکل ۱۱-۶). نتیجه اینکه اندازه گیری GFR با استفاده از کلرانس کرآتینین تنها دراختلالات شدید کار کلیه که با افزایش P_{cr} همـراه مـی باشد از اعتبار لازم برخوردار است.



Dependence of the plasma concentration of creatinine on the glomerular filtration rate

شکل ۱۱-۶

دانشجویان

- آیا تنها با خواندن مقدار GFR در برگه آزمایشگاه می توان آن را در تشخیص و یا روند درمان معتبر شناخت ؟
- چه معیار دیگری همراه با GFR باید گزارش شود تا بتوان از آن برای تصمیم گیری های بعدی جهت تشخیص و در نتیجه درمان بیمار کلیوی مطمئن گردید ؟

.....

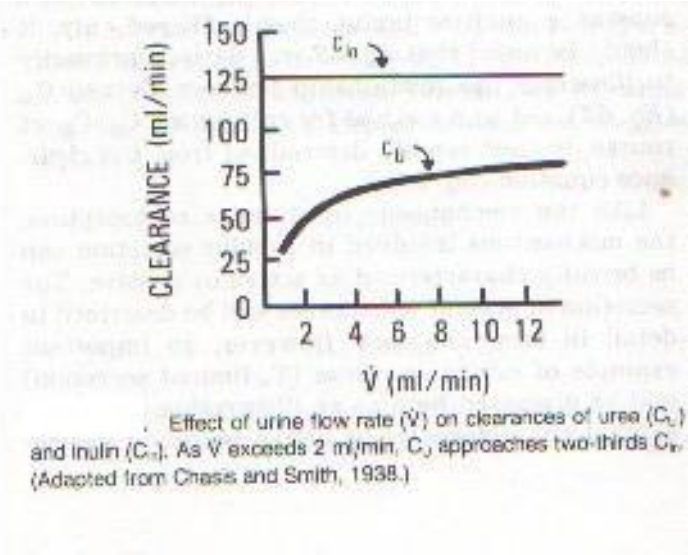
کلرانس کلیوی قند و اسیدهای آمینه :

از آنجا که تمام قندی که در شرایط طبیعی فیلتر می شود در لوله پروکسیمال باز جذب می گردد و در حقیقت در ادرار طبیعی قند وجود ندارد پس کلیه هیچ حجمی از پلاسما را از قند پاک نمی کند و وظیفه آن باز گردانیدن تمام قند به خون است . ولی در بیماران دیابتیکی که قند در ادرار آنان دفع می شود کلرانس قند قابل طرح است که بعداً بحث خواهد شد.

کلرانس کلیوی اسیدهای آمینه نیز کاملاً با مکانیسمی شبیه قند بوده و مقدار آن صفر است مگر در بیماران کلیوی که اسید آمینه دفع می کنند و در نتیجه برای اسیدهای آمینه نیز کلرانس کلیوی خواهند داشت.

کلرانس کلیوی اوره :

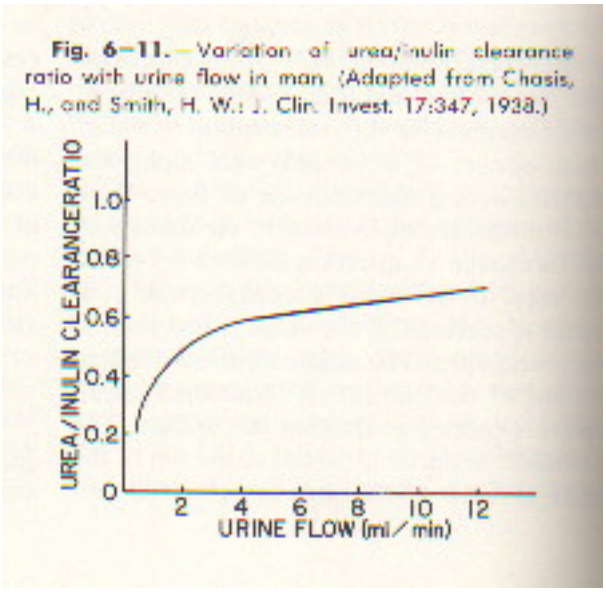
با توجه به وزن مولکولی اوره، آسان بودن فیلتراسیون آن و عبور غیر فعال(simple passive) آن را از غشاء سلول های لوله پروکسیمال، قوس هنله و لوله های جمع کننده در بحث تغلیظ ادرار خواهیم دید که اوره هم باز جذب و هم ترشح می گردد ولی برآیند انتقال آن net reabsorption است (شکل ۱۲-۶).



. Effect of urine flow rate (V̇) on clearances of urea (C_u) and inulin (C_{in}). As V̇ exceeds 2 ml/min, C_u approaches two-thirds C_{in}. (Adapted from Chasis and Smith, 1938.)

شکل ۱۲-۶

از طرف دیگر کلرانس اوره وابسته به میزان جریان ادرار می باشد یعنی اگر جریان ادرار ۲ سی سی در دقیقه باشد کلرانس اوره ۷۵ و چنانچه جریان ادرار ۱ سی سی در دقیقه باشد کلرانس اوره ۵۶ سی سی در دقیقه خواهد بود (شکل ۱۳- ۶).



شکل ۱۳-۶

کلرانس پارا آمینو هیپوریک اسید (PAH) :

نظر به اینکه کلرانس(PAH) ۵۸۰ سی سی در دقیقه است، می توان دریافت که این ماده علاوه بر فیلتراسیون، به میزان زیادی ترشح می شود و از آنجا که این ترشح زیاد، می تواند معیاری برای همجواری خون و ادرار باشد توانسته اند از کلرانس آن برای محاسبه جریان خون کلیوی استفاده کنند.

دانشجویان

- PAH باید چه خصائصی داشته باشد تا از آن بتوان برای اندازه گیری جریان پلاسمائی کلیه استفاده کرد ؟

.....

طبق اندازه گیری میزان PAH در خون وریدی کلیه، با توجه به اینکه کلیه نمی تواند ۱۰٪ پلاسما را از PAH پاک کند لذا طبق محاسبه زیر به جریان پلاسمائی کلیه می رسیم.

$$RPF = \frac{۵۸۰ \times ۱۰۰}{۹۰}$$

$$RPF = ۶۵۰ \ ^{CC}/_{min}$$

و جریان خون کلیوی با دانستن میزان هماتوکریت فرد محاسبه می شود:

$$RBF = \frac{RPF}{۱ - Hct}$$

$$RBF \approx ۱۲۰۰$$

محاسبه کسر فیلتراسیون Filtration Fraction :

با اندازه گیری GFR , RPF به راحتی می توان محاسبه کرد که چه کسری از جریان پلاسمائی کلیه، فیلتر می شود.

$$FF = \frac{۱۲۵}{۶۵۰} = ۰/۱۹$$

برای اهداف کلینیکی آسان تر است که اینگونه محاسبه کنیم :

$$FF \cong \frac{C_{cr}}{C_{PAH}}$$

انتقال لوله ای Tubular Transport :

بر خلاف تصفیه پلاسما توسط غشاء گلومرولی که می توان گفت تقریباً غیر اختصاصی است و فقط پروتئین ها و موادی کـه بـه پروتئین ها متصل اند را از خود عبور نمی دهد، انتقال لوله ای کاملاً انتخابی است و کلیه ها برای کنترل دقیـق مقـدار مـواد در مایعات بدن میزان سرعت دفع آن ها را تنظیم می نماید. پس باید مکانیسم هر یک را که باز جذب و یا ترشح مـی شـوند مـورد بررسی موشکافانه قرار داد، چه بسا برخی از این مواد به صورت غیر فعال و بعضی دیگر فعال از غشاء لوله منتقل شـوند و یـا در انتقال های فعال دارای محدودیت های متفاوتی باشند که برای هر ماده، مکانیسم مخصوص به آن وجود دارد و مورد بحث قرار خواهد گرفت. جالب اینکه موادی هستند که دارای چند مکانیسم انتقال از لوله های نفرون می باشند.

نکته قابل توجه این است که ساختمان و کار غشاء تشکیل دهنده قسمت های مختلف هـر سـلول در لولـه نفـرون بـا یکـدیگر متفاوت است و لذا به خاطر داشتن نام این غشاء ها موضوع را آسان تر می کند. مثلا در بـاز جـذب، ابتـدا انتقـال مـواد از غـشاء luminal به داخل سلول لوله صورت می گیرد و سپس از غشاء basolateral یاapical membraneبه مایع بین بافتی و بالاخره خون خاتمه می یابد.

حال به بحث درباره بازجذب، ترشح و انتقال دوطرفه (بازجذب و ترشح) در لوله های نفرون می پردازیم.

الف - بازجذب لوله ای Tubular Reabsorption :

گلوکز و اسیدهای آمینه صددرصد باز جذب می شوند لذا در ادرار وجود ندارند. بسیاری از یون های پلاسما مثل سدیم، کلرایـد و بی کربنات به مقدار زیادی باز جذب می شوند ولی سرعت باز جذب و دفع ادراری آن ها بسته به نیـاز بـدن متغیـر اسـت. اوره و کراتینین به نسبت مواد ذکر شده خیلی کم باز جذب شده و به میزان زیادی دفع می گردند.

برای درک میزان انتقال موادی که باز جذب می شوند بر حسب درصد فیلتر شده آن به جدول(۴-۶) توجه کنید.

Filtration, Reabsorption, and Excretion Rates of Different Substances by the Kidneys

	Amount Filtered	Amount Absorbed	Amount Excreted	% of Filtered Load Reabsorbed
Glucose (g/day)	180	180	0	100
Bicarbonate (mEq/day)	4,320	4,318	2	>99.9
Sodium (mEq/day)	25,560	25,410	150	99.4
Chloride (mEq/day)	19,440	19,260	180	99.1
Potassium (mEq/day)	756	664	92	87.8
Urea (g/day)	46.8	23.4	23.4	50
Creatinine (g/day)	1.8	0	1.8	0
water (l/day)	180	178.5	1.5	>99%

جدول ۴-۶

دانشجویان

از درسنامه مقدمات علوم پایه ۱ ، انواع انتقال را از غشاء سلول مطالعه کنید.

- **در پمپ سدیم پتاسیم ، جهت انتقال سدیم و پتاسیم کدامند و انتقال تسهیل شده چه مفهومی دارد؟**
- **شباهت و افتراق بین انتقال فعال اولیه و انتشار تسهیل شده کدامند؟**

.....

انتقال غیر فعال Passive Transport :

آب و مواد محلول در آن از غشاء سلول و یا از قسمت فضای Junctional بین سلول ها عبور می کنند . پس از گذر از سلول و ورود به مایع بین بافتی با استفاده از بر آیند نیروهای هیدروستاتیک و کلوئید اسموتیک بین مایع بین بافتی و پلاسما و ارجحیت نیرو برای حرکت به طرف خون، آب و مواد محلول در آن که مکانیسم غیر فعال دارند وارد خون شده و در اصل باز جذب می گردند. مکانیسم فیزیکی انتقال آب در هر جهتی osmosis نام دارد و به طرف محیط با آب کمتر حرکت می کند.

انتقال فعال Active Transport :

در این انتقال باید دید انرژی لازم برای حرکت بر خلاف جهت اختلاف الکتروشیمیائی، بصورت اولیه ویا ثانویه است، بطور مثال:

- پمپ $Na^+ - K^+$ ATPase از نوع اولیه است و انرژی مستقیماً از هیدرولیز شدن ATP ایجاد می شود و در بیشتر سلول های لوله های نفرون وجود دارد و منجر به بازجذب یون سدیم و ترشح یون پتاسیم می گردد.

– باز جذب گلوکز از نوع انتقال فعال ثانویه است و به طور غیر مستقیم از منبع انرژی بهره مند می گردد و محدودیت آن در تعداد carrier یا حامل است که به هر حال در مواجهه با غلظتی درحد آستانه(Tm-limited Reabsorption) و بیش از آن، اشباع می شوند.

– نوعی انتقال فعال وجود دارد که درآن محدودیت در زمان (Time-limited Reabsorption) است. با اینکه انتقال با استفاده از کاریر صورت می گیرد اما در شرایط حیات، کاریرها به حد اشباع نخواهند رسید و تنها وقت باید داد که انتقال ادامه یابد مثل باز جذب یون های بی کربنات و سدیم و ترشح یون هیدرژن در Na^+ - H^+ exchange که در لوله پروکسیمال انجام می شود.

همان طور که ذکر شد برخی مواد و یا یون ها می توانند چند نوع مکانیسم برای انتقال داشته باشند و لذا برای تحلیل تغییرات غلظت و درک مکانیسم هر کدام دقت بسیار لازم است. به طور مثال یون سدیم از راه های زیر باز جذب می شود:

۱- انتشار ساده سدیم از ادرار درون لوله از طریق غشاء luminal به داخل سلول اپی تلیال و عبور فعال آن از غشاء basolateral با مکانیسم پمپ $Na^+ - K^+ ATPase$ و ورود به داخل مایع بین بافتی.

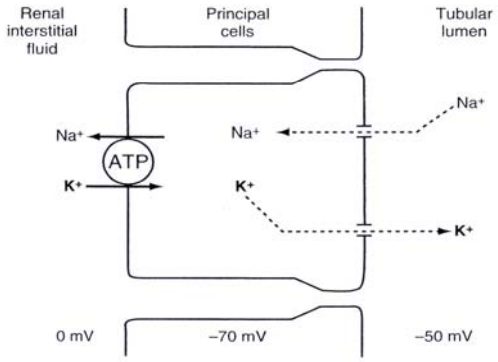
۲- انتقال سدیم توسط باند شدن به پروتئین غشاء luminl بنام Na^+ carrier proteins و آزاد شدن این یون به داخل سلول با مکانیسم انتشار تسهیل شده.

۳- انتقال سدیم توسط باند شدن پروتئین غشاء که ناقل باز جذب گلوکز و یا اسیدهای آمینه هستند و لازمه باند شدن این مواد به پروتئین های مزبور، باند شدن قبلی آن ها به یون سدیم است .

۴- خروج سدیم از ادرار موجود در قسمت ضخیم بالا رونده لوله هنله همراه با یون های K^+ و $2Cl^-$ توسط یک کاریر مشترک درغشاء luminal آن که یکی از مکانیسم های تغلیظ ادرار را تشکیل داده و بعداً بحث خواهد شد.

۵- باز جذب سدیم از غشاء لومینال با انتقال غیر فعال و ترشح یون پتاسیم با مکانیسم انتشار که ثانویه به پمپ سدیم-پتاسیم در غشاء basolateral در سلولهای آخر لوله دیستال و جمع کننده می باشند (شکل ۱۴-۶).

۶- عبور سدیم از غشاء توسط کاریری که تحت تأثیر آلدوسترون فعالیت می نماید و بازجذب این یون با ترشح یون پتاسیم همراه می گردد.



Mechanisms of potassium secretion and sodium reabsorption by the principal cells of the late distal and collecting tubules.

شکل ۱۴-۶
دانشجویان

لازم است بتوانید شبیه مثال فوق با پیشرفت درس مکانیسم های مختلفی را که برای انتقال هر ماده بخـصوص، از غشاء سلول های لوله های نفرون فرا می گیرید با اهداف و مکانیسم های مختلف آن در ذهن خود منظم کنید.

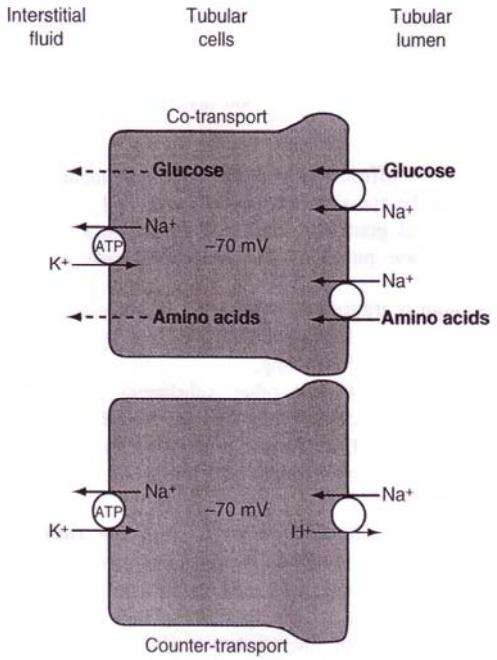
.....

مکانیسم باز جذب گلوکز و اسیدهای آمینه :

مکانیسم انتقال گلوکز و اسیدهای آمینه از ادرار به خون با مکانیسم secondary active reabsorption از غـشاء لولـه پروکسیمال است. پروتئینی که به عنوان ناقل در غشاء این سلول ها وجود دارد دارای بازویی برای باند شـدن بـا یـون سـدیم و بازوی دیگر برای گلوکز است. چرخش کاریر با انتشار سدیم از ادرار به سلول موجب انتقال هم جهت(co-transport) گلوکز می گردد و نیازی به ATP ندارد. خروج گلوکز از غشاء basolateral به طرف مایع بین بافتی با مکانیسم انتشار تسهیل شده (facilitated diffusion) با بالاتر بودن غلظت گلوکز در داخل سلول نسبت به مایع بین بافتی انجام می شود. آنچه بسیار حائز اهمیت است علت کم تر بودن غلظت سدیم داخل سلول نسبت به ادرار می باشـد و آن پمـپ $Na^+ - K^+ ATPase$ است که در غشاء basolateral در حال فعالیت است. بنابر این پمپ سدیم- پتاسیم غلظت سدیم داخل را کم نموده و شرایط آماده ورود سدیم از ادرار به داخل سلول با مکانیسم انتشار تسهیل شده می گردد که بـه طـور ثـانوی باعـث بـاز جـذب گلـوکز می شود.

پس بطور خلاصه گلوکز از غشاء لومینال با مکانیسم secondary active transport وارد سلول می شود و با مکانیسم passive fecilitated diffusion از غشاء basolateral به مایع بین بافتی، بعد به طور دسته جمعی(bulk flow) و با استفاده از مکانیسم passive uptake به خون مویرگ های اطراف لوله ای باز جذب می گردد.

لازم به ذکر است اسیدهای آمینه نیز دقیقاً با همین مکانیسم باز جذب می شوند (شکل ۱۵-۶).



شکل ۱۵-۶

Mechanisms of secondary active transport. The upper cell shows the *co-transport* of glucose and amino acids along with sodium ions through the apical side of the tubular epithelial cells, followed by facilitated diffusion through the basolateral membranes. The lower cell shows the *counter-transport* of hydrogen ions from the interior of the cell across the apical membrane and into the tubular lumen; movement of sodium ions into the cell, down an electrochemical gradient established by the sodium-potassium pump on the basolateral membrane, provides the energy for transport of the hydrogen ions from inside the cell into the tubular lumen.

این قسمت با روش ***Research–Centered Teaching Method*** تدریس می شود. دانشجویان در کلاس به نحـوه انجام این تحقیق می پردازند و نتیجه را که همان glucose titration curve است تفسیر می کنند.

دانشجویان

عنوان تحقیق : بررسی ارتباط بین مقدار گلوکزی که در دقیقه فیلتر ، باز جذب و سپس دفع می گـردد بـا افـزایش غلظت پلاسمائی آن

- برای داشتن نمونه خون با گلوکز افزاینده از چه افرادی استفاده کنیم ؟

- متغیرهای مستقل و وابسته این تحقیق کدامند.

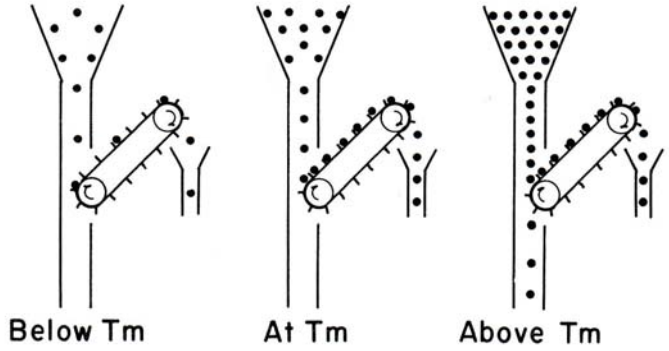
- برای مقدار گلوکزی که فیلتر می شود صحیح ترین واحدی که اختیار می کنید چیست ؟

- برای مقداری که باز جذب و دفع میشود چطور ؟

- فکر می کنید بین افزایش غلظت قند پلاسما و مقداری که از غشاء گلومرول فیلتر می شود چه ارتباطی هست ؟

- با توجه به نحوه فیلتراسیون گلوکز، ارتباط فیلتراسیون قند را با افزایش غلظت آن درخون بکشید. کدام متغیـر را در محورX و کدام را در محور Y قرار می دهید.

- با توجه به مکانیسم باز جذب گلوکز (شکل ١٦-٦)، ارتباط باز جذب گلوکز را با افزایش غلظت قند خون بکشید.



— Mechanical model of a reabsorptive mechanism which exhibits limitation of transport capacity.

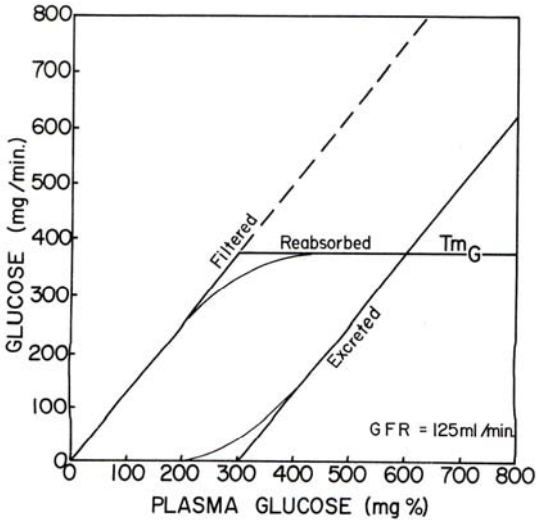
شکل ۱۶-۶

- باز جذب قند در آغاز افزایش غلظت آن در پلاسما، نسبت به مسیر فیلتراسیون چه موقعیتی دارد؟ از آن پائین تر، بالاتر و یا روی مسیر فیلتراسیون است چرا ؟

- مسیر دفع قند را با داشتن مسیرهای فیلتراسیون و باز جذب رسم کنید.

- شروع دفع قند بتدریج افزایش می یابد و با محور x یک زاویه تشکیل نمی دهد. به این انحنا splay می گوینـد. فکر می کنید علت Splay چیست ؟

آنچه رسم کرده اید با شکل (۱۷-۶) مقایسه نمائید و چنانچه تفاوت دارد علت آن را بررسی کنید.



— Titration of the renal tubules of man with glucose.

شکل ۱۷-۶

- برای ویتامین C درکلیه عیناً مانند گلوکز عمل می شود. لذا مصرف زیاد ویتامین C در مدتی کوتاه برای فـرد چـه نتیجه ای دارد ؟

.....

از آنجا که اشباع کاریرهای بازجذب کننده قند، منجر به آغاز دفع آن می گردد پس می توان برای دفـع قنـد در ادرار آسـتانه ای تعریف کرد و آن غلظتی از قند در پلاسما است که در آن غلظت دفع ادراری آن آغاز می شود.

برای محاسبه آستانه تئوریک دفع قند می توان از رابطه زیر استفاده کرد:

$$T_{mG} = P_G C_{IN} - U_G.V$$

چون در آستانه دفع هنوز قند در ادرار نیست پس $U_G.V = 0$

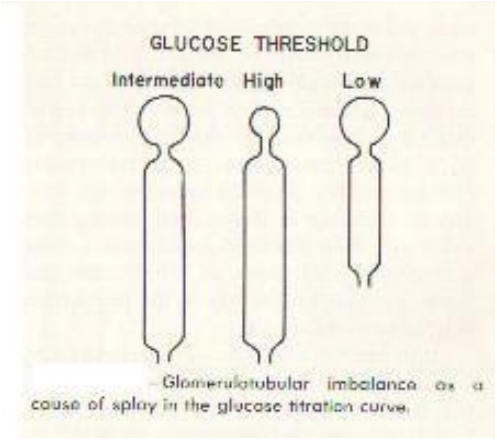
غلظت پلاسمائی قند با شروع اشباع کاریرها برابر است با :

$$P_G = \frac{T_{mG}}{C_{IN}}$$

$$P_G = \frac{۳۲۰ mg/\ min}{۱۲۵ c.c/\ min} = ۲/۵^{mg}/cc = \frac{۲۵۰}{۱۰۰} mg/cc$$

آستانه حقیقی دفع قند ۲۰۰-۱۸۰ میلی گرم در صد سی سی است. بـه ایـن معنـی کـه قبـل از اشـباع کامـل کاریرهـا (آسـتانه تئوریک)، گلوکز به مرور در ادرار ظاهر شده و قابل اندازه گیری می گردد و splay را نشان می دهد.

علل splay و تفاوت آستانه دفع با T_m را می توان در شکل (۱۸-۶) جستجو کرد:



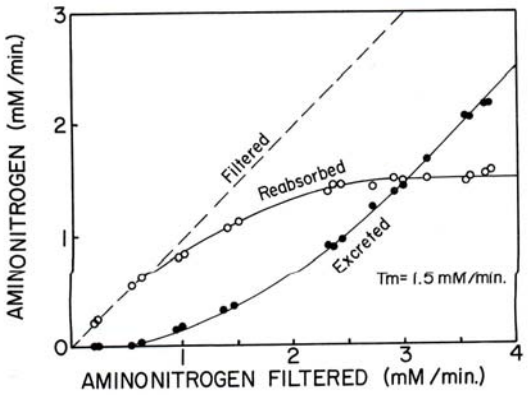
شکل ۱۸-۶

محدودیتی که به علت اشباع کاربرهای مربوط به باز جذب گلوکز وجود دارد موجب به کار گرفتن معیاری بنام حداکثر انتقال یـا transport maximum, (T_m) یا (T_{Max}) می گردد که حداکثر سرعت باز جذب گلوکز است. بدیهی است سایر مـوادی که با همین مکانیسم باز جذب می شوند دارای T_m مربوط به خود هستند (جدول ۵- ۶).

Substance	Transport Maximum
Glucose	320 mg/min
Phosphate	0.10 mM/min
Sulfate	0.06 mM/min
Amino acids	1.5 mM/min
Urate	15 mg/min
Lactate	75 mg/min
Plasma protein	30 mg/min

جدول ۵-۶

منحنیamino acids titration نیز در شکل (۱۹- ۶) نمایش داده شده است.



— Reabsorption and excretion of amino-nitrogen as functions of filtered load in experiments in which glycine was infused to increase plasma aminonitrogen concentration. (Adapted from Pitts, R. F.: Am. J. Physiol. 140:156, 1943.)

شکل ۱۹- ۶

- **مکانیسم های باز جذب برخی مواد :**

-Active Reabsorption

- ***Transport maximum (Tm):***
  Glucose – Phosphate - Sulfate - Organic Anions (Citrate – Malate - Acetoacetate - α-Ketoglutarate - β-Hydroxybutyrate) - Vitamin C - Uric Acid - Protein
- ***Gradient time limitation of transport capacity:***
  Na^+ - Cl^- - HCO_3^- - Na^+ - H^+ exchange

-Passive Reabsorption

Urea, H_2O - Cl^-,Na^+, H_2O

آیا مقدار آستانه دفع قند ثابت است؟ این مقدار حاصل اثر سه متغیر است:

- GFR
- T_{mG}
- درجه splay گلوکز

بدیهی است هر چه GFR بیشتر شود آستانه دفع قند کمتر می گردد و به عکس هر چه T_{mG} بیشتر باشد آستانه دفع قند نیز اضافه می شود و بالاخره هر چه splay بیشتر به طرف غلظت کمتر منحنی منحرف شود، آستانه دفع کمتر است.

در یک بیمار دیابتیک جوان که به غیر از داشتن دیابت[۱۲] هنوز مشکل دیگری ندارد آستانه دفع قند طبیعی است چون:

(young diabetic patient):

12.به موارد ساده بالینی مراجعه شود

	renal threshold	splay	T_{mG}	filtration rate
	N	N	N	N
(elderly diabetic patient):	↑		N	↓

در بیماران دیابتیک جوان، Glucosuria فقط به علت غلظت بالای قند است که موجب می شود بیش از میزانی که می تواند بازجذب کند فیلتر گردد. ولی بیماران مسن ممکن است قند در ادرار نداشته باشند با اینکه غلظت قند پلاسمایی بالا دارند. لذا کم شدن فیلتراسیون ناشی از کم شدن filtering surface است.
علت دیگر آن می تواندdehydration باشد. پس چون مایع فیلتر شده کم است ممکن است تمام قند باز جذب شود و در ادرار ظاهر نگردد. در اغمای دیابتیک به همین دلیل گاهی قند در ادرار نیست.

کلرانس گلوکز در بیمارانی که گلوکز دفع می کنند :

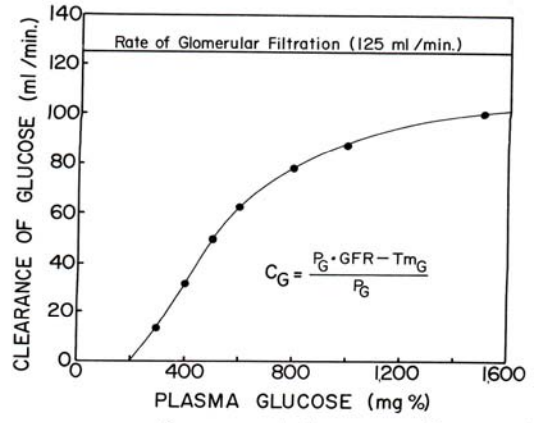
$$C_G = \frac{U_G.V}{P_G}$$

$$U_G.V = C_{IN}.P_G - T_{mG}$$

$$C_G = \frac{C_{IN}.P_G - T_{mG}}{P_G}$$

$$C_G = C_{IN} - \frac{T_{mG}}{P_G}$$

هر چه غلظت پلاسمائی قند افزایش یابد نسبت $\frac{T_{mG}}{P_G}$ کمتر و کمتر می شود و در بالاترین غلظت ممکن قند ، کلرانس قند به کلرانس اینولین نزدیک می شود و موازی آن ادامه می یابد (شکل۲۰- ۶).

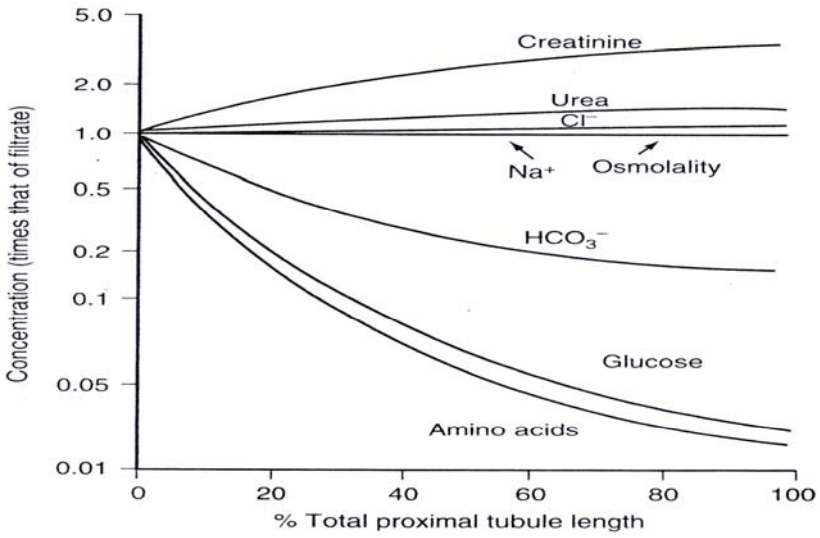


—Clearance of glucose as a function of plasma concentration of glucose.

شکل ۲۰-۶

بازجذب galactose , fructose , xylose و گلوکز دارای یک مکانیسم مشترک بوده و برای استفاده از کاریر، رقابتی عمل می کنند. مثلاً باز جذب قند در حد T_m ، کاملاً از باز جذب xylose جلوگیری می کند و علت آن تمایل بیشتر باند شدن گلوکز با کاریرهاست. جالب است بدانید باز جذب تمام مواد نامبرده را phlorizin بلوک می کند که شاید به علت اتصال محکم (stable) با همان گیرنده ها و آهسته تر جدا شدن آن از کاریرها می باشد.

بررسی تغییرات غلظت مواد مختلف در طول لوله پروکسیمال ، در شکل (۲۱-۶) نشان داده شده است. با اینکه مقدار سدیم در این قسمت از نفرون به میزان قابل توجهی کم می شود ولی غلظت آن چندان تغییری نمی کند، و با وجود انتقال های متعدد در لوله پروکسیمال ، اسمولاریته ادرار درون آن ثابت است.



شکل۲۱-۶

Changes in concentrations of different substances in tubular fluid along the proximal convoluted tubule relative to the concentrations of these substances in the glomerular filtrate. A value of 1.0 indicates that the concentration of the substance in the tubular fluid is the same as the concentration in the glomerular filtrate. Values below 1.0 indicate that the substance is reabsorbed more avidly than water, whereas values above 1.0 indicate that the substance is reabsorbed to a lesser extent than water.

دانشجویان

- سعی کنید منحنی های شکل (۲۱-٦) را تفسیرکنید . برای انجام این کار ابتدا ماهیت و واحد متغیرهای مربوط به محورهای x و y را باید توجه کنید ، مستقل و وابسته بودن آن ها را مطمئن شوید و سپس به تغییرات شکل منحنی متمرکز گردید.

- با چه مشکلی در نشان دادن مقدار مواد در محور عمودی برخورد کرده اید و برای رفع آن چه پیشنهادی دارید؟

- منحنی جدیدی با توجه به دانسته های خود رسم کنید.

- **بازجذب فسفات :**

دانشجویان

- **تنظیم مقدار یون های فسفات، کلسیم و Mg^{+2} را در پلاسما از درسنامه غدد داخلی مطالعه کنید.**
- **برای کسب دانش لازم در خصوص فیزیولوژی یون کلسیم به درسنامه های مقدمات علوم پایه ، اسکلتی- عضلانی و خون مراجعه کنید.**

.....

فقط شکل محلول در اسید یون فسفات از غشا گلومرول فیلتر می شود. پس اگر GFR=۱۸۰ لیتر در روز و فسفات قابل تصفیه پلاسما ۱/۳ میلی مول در لیتر باشد، بار فسفات فیلتر شده حدود ۲۳۵ میلی مول در روز است که ۹۵-۸۵ درصد آن بازجذب می شود. بیشتر این بازجذب (۸۵-۷۵ درصد) در لوله پروکسیمال انجام می شود.

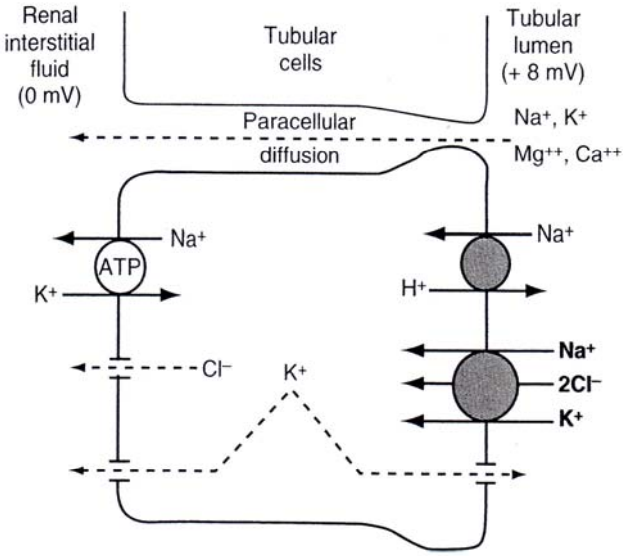
مکانیسم بازجذب فسفات شبیه گلوکز و اسیدهای آمینه است. آستانه دفع آن ۰/۸ میلی مول در لیتر بوده و T_m آن ۰/۱ میلی مول در دقیقه می باشد. لذا افزایش غلظت پلاسمایی فسفات به بیش از ۰/۸ میلی مول در لیتر، منجر به دفع مقدار اضافی آن از ادرار می شود.

از آنجا که همواره تنظیم میزان پلاسمایی یون های کلسیم و Mg^{+2} به دلیل ارتباط فیزیولوژیک با فسفات مورد بحث قرار می گیرند لذا در همین جا به ذکر تنظیم کلیوی این دو یون می پردازیم.

- **بازجذب یون کلسیم :**

با توجه به میزان GFR که ۱۸۰ لیتر در روز و $total\ P_{ca}$ که ۲/۵ میلی مول در لیتر است ۹۹-۹۷ درصد بار کلسیم فیلتر شده بازجذب و بقیه یعنی حدود ۷/۵ – ۲/۵ میلی مول در روز دفع می گردد. دو سوم مقدار فیلتر شده در لوله پروکسیمال بازجذب می شود، ۲۵-۲۰ درصد در قوس هنله و عمدتا در قسمت ضخیم بالارونده آن و ۱۰-۵ درصد در لوله دیستال نفرون بازجذب می گردد که مکانیسم انتقال آن ها با هم متفاوت است.

- بازجذب کلسیم در قسمت بالارونده هنله معلول پتانسیل الکتریکی مثبت غشا در مجرای لوله (lumen-positive) است که این پتانسیل به علت پمپ Na^{+}-K^{+}- $2Cl^{-}$ ایجاد شده و یون کلسیم با آن همراه می شود (شکل۲۲- ۶).



Mechanisms of sodium, chloride, and potassium transport in the thick ascending loop of Henle. The sodium-potassium ATPase pump in the basolateral cell membrane maintains a low intracellular sodium concentration and a negative electrical potential in the cell. The 1-sodium, 2-chloride, 1-potassium co-transporter in the luminal membrane transports these three ions from the tubular lumen into the cells, using the potential energy released by diffusion of sodium down an electrochemical gradient into the cells. Sodium is also transported into the tubular cell by sodium-hydrogen counter-transport. The positive charge (+8 mV) of the tubular lumen relative to the interstitial fluid forces cations such as Mg^{++} and Ca^{++} to diffuse from the lumen to the interstitial fluid via the paracellular pathway.

شکل۲۲-۶

– ارتباطی که بین کسر دفعی (fractional excretion) یون های سدیم و کلسیم وجود دارد ذهن را به دنبال یافتن مکانیسم دیگری که هر دو یون را درگیر کند می کشاند که معمولا در یافته های تحقیقاتی بالینی حاصل می گردد:
– دیده شده که افزایش ورود سدیم به بدن نه تنها دفع سدیم را زیاد می کند بلکه دفع Ca^{+2} را نیز افزایش می دهد.
در این شرایط افزایش حجم پلاسما نیز ایجاد می شود.
از این یافته در درمان بیماران مبتلا به hypercalcemia استفاده می شود.
– مصرف loop diuretics نشان می دهد که بازجذب یون های Cl^- ، Na^+ از قسمت ضخیم لوله هنله منع می شود.
این منع نه تنها دفع سدیم را زیاد می کند بلکه افزایش دفع کلسیم را با کاهش پتانسیل مثبت غشاء در طرف مجرای لوله و در نتیجه منع بازجذب کلسیم موجب می شود.
تنها استثناء در ارتباط دفع هماهنگ کلسیم با سدیم در هنگام مصرف thiazide diuretics است که در آن دفع یون سدیم زیاد شده ولی با کاهش دفع کلسیم همراه می گردد. این اثر باعث استفاده از این دیورتیک ها در درمان بیمارانی است که سنگ های کلیوی حاوی کلسیم دارند.

– **بازجذب یون Mg^{+2} :**

نظر به اینکه این یون در روندهای بیوشیمیایی بدن دخالت دارد تنظیم آن با اهمیت بسیار انجام می شود.
غلظت این یون به صورت آزاد در پلاسما حدود ۰/۸ میلی اکیوالان در لیتر است. کلیه ها مهمولا ۱۲۵ میلی مول در روز مگنزیوم را فیلتر می کنند که ۱۵ – ۱۰ درصد آن یعنی حدود ۱۰ – ۱ میلی مول در روز دفع می شود. پس این یون بیشتر بازجذب می شود که در لوله پروکسیمال ۲۵٪ ، قوس هنله ۶۵٪ (شکل۲۳-)و لوله دیستال کمتر از ۵٪ مگنزیوم فیلتر شده را بازجذب می کند.

مکانیسم بازجذب مگنزیوم روشن نیست فقط می دانیم که در شرایط زیر دفع آن زیاد می شود:

۱- افزایش غلظت مگنزیوم مایع خارج سلولی
۲- افزایش حجم مایع خارج سلولی
۳- افزایش غلظت کلسیم مایع خارج سلولی

: Gradient-time Transport -

به طور مثال بازجذب سدیم از لوله پروکسیمال دارای محدودیت زمانی است و T_m ندارد. در لوله پروکسیمال ظرفیت مکانیسم پمپ $Na^+ - K^+ ATPase$ در غشاء basolateral ، خیلی بیشتر از سرعت بازجذب حقیقی آن است. هر چه غلظت سدیم در لوله پروکسیمال بیشتر باشد سرعت بازجذب آن بیشتر است و همچنین هر چه سرعت جریان مایع درون لوله آهسته تر باشد درصد بازجذب سدیم در این لوله بیشتر است. بنابراین بازجذب سدیم در لوله پروکسیمال از اصول Gradient-time Transport پیروی می کند. ولی در بخش دیستال نفرون، عبور سدیم از tight junctions که نفوذ پذیری کمتری دارد بسیار کم می شود. در این قسمت، باز جذب سدیم دارای T_m است بخصوص که این T_m می تواند در پاسخ به هورمون آلدوسترون افزایش یابد . کلرو بی کربنات هم از این نوعند.

باز جذب پروتئین ها از طریق انتقال فعال از نوعPinocytosis :

از منافذ غشاء گلومرول که دیامتر آن A° ۱۰۰-۷۵ است، آلبومین پلاسما تحت اثر فاکتورهای steric hindrance ، viscous drag و electrical hindrance فیلتر می شود. غلظت آلبومین در ادرار اولیه (filtrate) احتمالاً کمتر از ۳۰ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی است با اینکه غلظت آن در خون ۴ گرم در ۱۰۰ سی سی است و در ۲۴ ساعت ۳۲ گرم وارد لوله های کلیه ها می شود ولی در این مدت کمتر از ۱۰۰ میلی گرم دفع می شود. پس باید باز جذب شده باشد.

T_m آلبومین در حدود ۳۰ میلی گرم در دقیقه است و آستانه دفع آن ۷-۶ گرم در ۱۰۰ سی سی می باشد.

در صورت همولیز گلبول های قرمز در داخل عروق، ۵٪ هموگلوبین وارد ادرار اولیه می شود. T_m هموگلوبین ۱ میلی گرم در دقیقه است، پس هموگلوبین دفع نمی شود مگر اینکه غلظت آن در خون به ۱۵۰ میلی گرم در صد برسد.

مولکول های بزرگ از جمله پروتئین ها بخصوص در لوله پروکسیمال با مکانیسم pinocytosis باز جذب می شوند. در این انتقال ابتدا پروتئین به چین خوردگی های غشاء لومینال می چسبند و این قسمت از غشاء به داخل سلول برآمدگی پیدا کرده تا به وزیکول هایی تبدیل می شود که حاولی پروتئین است. این پروتئین ها در داخل سلول به شکل اسیدهای آمینه هضم شده و از غشاء basolateral بازجذب گردیده و وارد مایع بین بافتی می شوند. چون این مکانیسم انرژی خواه است آن را در زمره انتقال های فعال قرار می دهند.

: Passive Reabsorption

- بازجذب آب بوسیله Osmosis :

وقتی مواد محلول با مکانیسم انتقال فعال اولیه و یا ثانویه به درون مایع بین بافتی وارد می شوند غلظت آن ها در داخل لوله کاهش یافته و در مایع بین بافتی افزایش می یابد. غشاء سلول های لوله ای بخصوص لوله پروکسیمال به آب بسیار نفوذ پذیر است و باکوچکترین اختلاف غلظت در دو طرف غشاء، آب به سوی غلظت بیشتر بخصوص از tight junctionsحرکت کرده و فشار اسمزی را در دو طرف متعادل می کند. غشاء این قسمت از لوله به برخی یون ها نیز مثل سدیم، کلراید، پتاسیم، کلسیم و Mg^{2+} بسیار نفوذ پذیر است.

قابلیت نفوذ لوله های دیستال و جمع کننده به آب در عدم حضور ADH بسیار کم است. لذا حضور ADH موجب باز جذب آب از این قسمت های نفرون می گردد.

- باز جذب کلراید :

- باز جذب سدیم از سلول های لوله ای باعث می شود یون های کلر نیز همراه با آن انتقال یابد تا موجب تغییر خاصیت الکتروشیمیایی غشاء نگردد. عبور کلراید از طرق پتانسیل الکتریکی غشاء و اختلاف غلظت کلراید در ارتباط نزدیک با باز جذب سدیم است.
- راه دیگر باز جذب کلراید، مکانیسم فعال ثانویه هم جهت با باز جذب سدیم در غشاء لومینال می باشد.

- تنظیم باز جذب لوله ای :

همانطور که فیلتراسیون گلومرولی تحت کنترل عصبی- هورمونی است و بطور موضعی اعمال اثر می کند، بازجذب مواد نیز در لوله پروکسیمال کنترل می گردد تا بین آنچه فیلتر و آنچه باز جذب می شود تعادل برقرار گردد.

عوامل کنترل کننده باز جذب لوله ای عبارتند از:

- Tubular Load :

به این تنظیم glomerulo tubular balance می گویند و هدف آن این است که در شرایطی که GFR زیاد می شود بازجذب سدیم زیاد گردد تا بار تحمیلی به لوله دیستال زیاد نشده و بطور همزمان tubulo glomerular feedback نیز از تغییرات GFR پیش گیری می کند تا هر دو با هم هموستاز سدیم و حجم مایعات را در بدن تامین کنند.

-اثر افزایش فشار خون شریانی :

- وقتی تنظیم GFR تضعیف گردد، مشکلی که در بیماری های کلیه اتفاق می افتد، افزایش فشار خون شریانی است که خود باعث افزایش خیلی بیشتری در GFR می شود.

-چنانچه فشار هیدروستاتیک مایع بین بافتی کلیه ناشی از افزایش فشار شریانی کلیه، افزایش یابد، حرکت سدیم را به داخل مجرای لوله می افزاید(back leak) در نتیجه بازجذب سدیم و آب راکم میکندکه خودباعث افزایش سرعت دفع ادرار میگردد.

-چنانچه با کاهش سنتز آلدوسترون تشکیل آنژیوتانسین II کاهش یابد، بازجذب سدیم در لوله نیز کاهش می یابد، این پدیده در افزایش فشار خون شریانی اتفاق می افتد.

- کنترل هورمونی بازجذب لوله ای:

چنانچه سدیم ورودی به بدن افزایش یابد کلیه ها باید قادر باشند سدیم بیشتری دفع کنند بدون اینکه تغییری در انتقال یون پتاسیم ایجاد شود و به عکس. برای اینکه کار درکلیه دقیقاً تخصصی انجام شود لذا هورمون های خاصی انجام این مهم را در کلیه ها به عهده می گیرند.

دانشجویان

- ماهیت و عملکرد این هورمون ها را که عمدتاً شامل آلدوسترون، آنژیوتانسین II، ADH ، ANP ، PTH است از فصل بیوشیمی این درسنامه و فصل فیزیولوژی درسنامه غدد داخلی مطالعه کنید.

- با توجه به جدول (۶- ۶)، مطالب مربوطه را مرور کنید.

Hormones That Regulate Tubular Reabsorption

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

جدول ۶-۶

- کنترل عصبی باز جذب سدیم در اثر تحریک سیستم سمپاتیک :

- دفع سدیم و آب با انقباض آرتریول های کلیوی و کاستن GFR کم می شود.
- باز جذب سدیم را در لوله پروکسیمال و قسمت ضخیم بالا رونده هنله افزایش می دهد.
- موجب افزایش آزاد شدن رنین و تشکیل آنژیوتانسین II و در نتیجه افزایش باز جذب سدیم و کاهش دفع آن می گردد.

ب - ترشح لوله ای Tubular Secretion:

ورود مواد از خون جاری در مویرگ های اطراف لوله ای به مایع ECF و سپس به داخل مجرای لوله، همان ترشح یا secretion است که دارای مکانیسم های متفاوتی برای مواد مختلف است. این لغت نباید با کلمه excretion که به دفع موادی که با ادرار خارج می شوند اشتباه شوند. به طور مثال ماده ای که فیلتر شده و کمی از آن بازجذب گردیده، بقیه آن دفع یا excrete می شود بدون آنکه ترشح (secrete) شده باشد.

مکانیسم های ترشح برخی مواد :

- Active Secretion:

- Transport maximum (Tm)

PAH , Penicillin , Chlorothiazide , Glucuronides , Creatinin

- Gradient- time Transport

H^+

- Passive Secretion:

Weak acids and bases, K^+

۱- ترشح با مکانیسم فعال Active secretion :

- Tm-limited Secretion : در این نوع انتقال، بالاترین حد ترشح وجود دارد maximum transport (Tm) که نوعی محدودیت است. موادی که با این مکانیسم ترشح می شوند در جدول (۷- ۶) آورده شده اند.

Substance	*Transport Maximum*
Creatinine	16 mg/min
Para-aminohippuric acid	80 mg/min

جدول ۷-۶

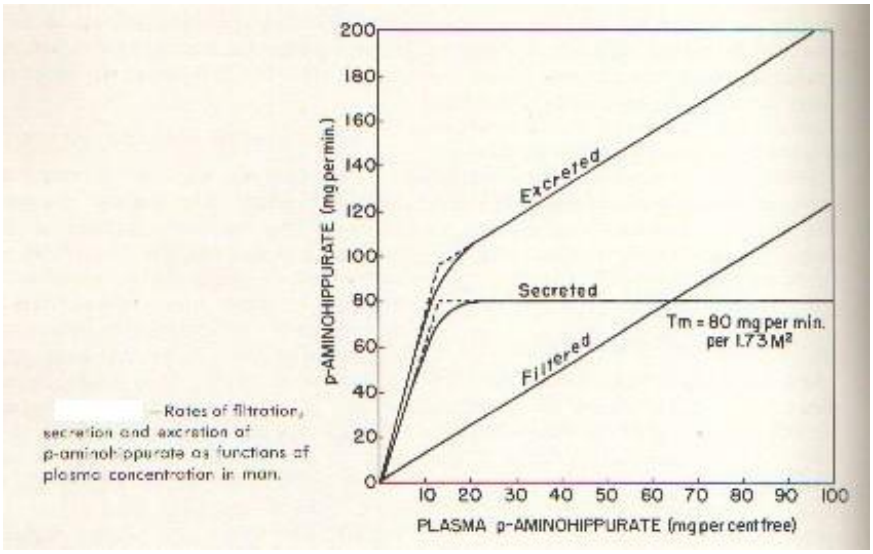
ولی باید دانست که ۱۵-۱۰ ٪ از کل جریان پلاسمائی کلیه در مسیر فیلتراسیون و یا ترشح قرار نمی گیرد و عهده دار خون رسانی به کپسول کلیه – پلویس (pelvis) - چربی اطراف کلیه – مدالا و پاپیلا می باشد.

- ترشح پاراآمینو هیپوریک اسید(PAH) :

از آنجا که GFR ثابت است پس سرعت فیلتراسیونPAH در ارتباط با افزایش غلظت PAH در پلاسما یک مسیر خطی را طی می کند و چون کاریر های لوله می توانند تقریباً تمام PAH دریافت شده از مایع اطراف لوله را ترشح کنند با افزایش غلظت پلاسمائی PAH، سرعت ترشح نیز افزایش می یابد تا در غلظتی که به T_{mPAH} می رسد و مقدار آن برای ۸۰ میلی گرم در دقیقه است و از آن پس با سرعت ثابتی ترشح ادامه می یابد.

دفع PAH در غلظت های پائین رو به افزایش است ولی با شروع T_{mPAH} موازی مسیر فیلتراسیون ادامه می یابد. در خصوص موادی که ترشح می شوند نیز splay وجود دارد که در PAH titration curve دیده می شود (شکل۲۳-۶).

علل splay شبیه دلائلی است که برای آن در بازجذب ذکر گردید.



شکل ۲۳-۶

به طور کلی سرعت ترشح مواد (A) با سایر متغیر های موجود ارتباط زیر را دارد:

ترشح شده $T_A mg/min = U_A \dot{V} - P_A GFR$

در مقایسه با ارتباط سرعت موادی که بازجذب می شوند (B) با سایر متغیر ها که به صورت فرمول زیر خلاصه می شود:

بازجذب شده $T_B mg/min = P_B GFR - U_B \dot{V}$

دانشجویان

چنانچه در محور x غلظت پلاسمائی PAH و در محور y ، کلرانس آن و اینولین قرار داده شود مسیر تغییرات کلرانس PAH را در مقایسه با کلرانس اینولین با تفکر فردی رسم نموده و فرمول آن را نتیجه گیری کنید.

- ترشح کرآتینین :

کرآتینین مولکولی است که از اوره به مراتب بزرگتر است و همان طور که قبلا بحث شد با اینکه کرآتینین کمی ترشح لوله ای دارد ولی برای اندازه گیری GFR به کار می رود. این ماده باز جذب نمی شود.

- مکانیسم Time-limited Transport :

- ترشح یون هیدرژن از طریق Na^+ -H^+ exchange :

این مکانیسم شامل یک جابجائی یون هیدرژن با جهت مخالف (counter transport) یون سدیم است. به این معنی که ورود سدیم از ادرار به سلول های اپی تلیال چون در جهت غلظت کمتر (downhill) است ایجاد انرژی می کند که برای ترشح یون هیدروژن که در جهت داخل سلولی به کاریر چسبیده است صرف شود. لذا کاریر این انتقال، دارای بازوئی در غشاء لومینال برای یون سدیم و بازوی دیگری در جهت داخل سلولی آن برای باند شدن یون H^+ می باشد و حرکت سدیم به طرف داخل سلول همزمان با خروج یون H^+ و ترشح آن به درون ادرار است که دارای غلظت بیشتری از H^+ (uphill)می باشد. باید دانست که بازجذب یون های $Na^+ - HCO_3^-$ و یا $Na^+ - Cl^-$، حرکت مخالف سدیم و هیدروژن $(Na^+ - H^+ \ Antiport)$ را همراهی می کنند.

نظر به اینکه این بحث اهمیت زیادی را در تفهیم تعادل اسید و باز توسط کلیه داراست، دقیق تر به آن پرداخته می شود:

۱- بازجذب سدیم بی کربنات ($Na^+ - HCO^-_3$) در روند معاوضه سدیم هیدروژن($Na^+ - H^+$ Antiport):

اگر یون H^+ ترشح شده در معاوضه سدیم – هیدروژن، از تجزیه اسیدکربنیک با تاثیر آنزیم انیدراز کربنیک موجود در سلول لوله پروکسیمال تشکیل شده باشد بدیهی است انتشار CO_2 فیلتر شده به درون سلول با آب موجود در سلول تحت اثر این آنزیم به سرعت منجر به تشکیل اسیدکربنیک و بالاخره HCO_3^-, H^+ می گردد.

$$(a) \qquad CO_2 + H_2O \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

از این پس دو حالت پیش می آید :

الف – یون H^+ با یون Na^+ معاوضه شده و به درون ادرار ترشح می شود. مقدار بیشتری از این یون H^+ با بی کربنات فیلتر شده در درون ادرار ترکیب و تبدیل به H_2CO_3 می گردد. این اسید با اثر آنزیم.C.A که در غشاء سلول های لومینال لوله پروکسیمال به وفور وجود دارد این بار در ادرار به H_2O, CO_2 تجزیه می شود.

ب– بی کربنات تشکیل شده در فعل و انفعال (a) با مکانیسم تسهیل شده (carrier-mediated)، غشاء basolateral را طی می کند و در هر انتقال سه یون بی کربنات با یک یون سدیم بازجذب می شود یعنی ابتدا وارد مایع بین بافتی و سپس به درون مویرگ های اطراف لوله ای بازجذب می گردند.

از نتایج این دو حالت اینگونه استنباط می شود که همراه با ترشح H^+، بی کربنات درحالت الف نیز ترشح و درحالت ب بازجذب می گردد و برآیند این دو جهت به نفع بازجذب بی کربنات است(شکل ۲۴–۶).

۲ – بازجذب سدیم کلراید ($Na^+ - Cl^-$) در روند معاوضه سدیم هیدروژن ($Na^+ - H^+ Antiport$) :

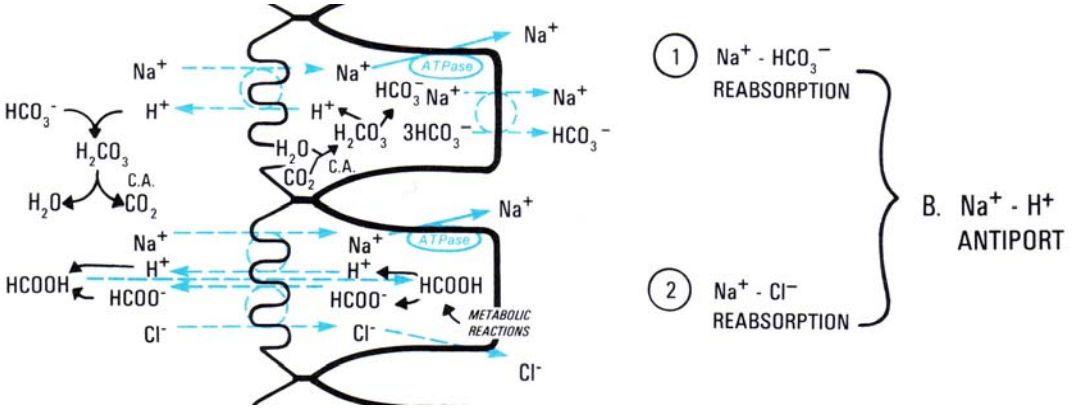
در سلول های اپی تلیال لوله پروکسیمال، اسیدفرمیک که در نتیجه فعل و انفعالات متابولیکی تشکیل شده است به H^+ و فرمات تجزیه می گردد.

$$(b) \qquad HCOOH \leftrightarrow H^+ + HCOO^-$$

انتقال مواد در این روند به شرح زیر است:

الف– یون H^+ با Na^+ معاوضه و به درون ادرار ترشح می گردد .در ادرار این یون با فرمات ترکیب گردیده و اسیدفرمیک در ادرار تشکیل می شود.

ب- فرمات تشکیل شده در واکنش (b)، از سطح غشاء لومینال با مکانیسم Cl^- - formate exchange عبور می نماید. در جائیکه Cl^- فیلتر شده در سلول های اپی تلیال لوله پروکسیمال با فرمات معاوضه می گردد کلر وارد شده به درون سلول از غشاء basolateral انتشار پیدا کرده و وارد مایع اطراف لوله و بالاخره مویرگ های اطراف لوله ای می شود.
نتیجه اینکه وقتی یون H^+ از اسیدفرمیک منشاء گرفته باشد، اثر نهائی $Na^+ - H^+ Antiport$، خارج کردن یون های سدیم و کلر از ادرار درون لوله، اضافه نمودن یون های Na^+ و Cl^- به مایع اطراف لوله و بالاخره بازجذب $Na^+ - Cl^-$ می گردد. حدود ۵۰٪ از بازجذب سدیم در لوله پروکسیمال از طریق $Na^+ - H^+ Antiport$ است که به موازات آن formate antiport Cl^- نیز انجام می شود (شکل۲۴-۶).



شکل۲۴-۶

انرژی لازم برای $Na^+ - H^+ Antiport$ در حقیقت از $Na^+ / K^+ ATPase$ تامین می شود.به این ترتیب که اختلاف غلظت Cl^- از $Na^+ - H^+ Antiport$ حاصل می گردد که به نوبه خود برای ایجاد اختلاف الکتروشیمیائی برای یون سدیم، نیازمند $Na^+ / K^+ ATPase$ است.
با توجه به ترشح موادی که در ارتباط با یون سدیم بحث شد می توان به ترتیب زیر درصدی که این یون به طرق مختلف بازجذب می شود تخمین زد:

۱۰٪ به صورت Na^+-solute symport

۲۵- ۲۰٪ از راه $Na^+ - H^+ Antiport$ همراه با HCO^-_3

۳۰- ۲۰٪ از راه دخالت یون کلر با مکانیسم Cl^--driven Na^+ transport

۵۰- ۴۰٪ از راه $Na^+ - H^+ Antiport$ همراه با Cl^-

توجه به ارقام ارائه شده در جدول (۸-۶) که در انسان سالم اندازه گیری شده است نشان می دهد که با گذشتن مایع فیلتر شده از لوله پروکسیمال فقط یک سوم آب فیلتر شده در داخل لوله باقی می ماند و دو سوم آن بازجذب می گردد.

Approximate Concentrations of Substances Entering and Leaving the Proximal Tubule in Normal Humans

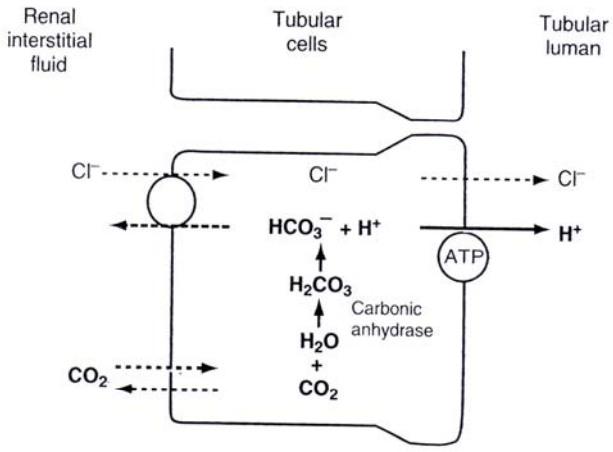
	Entering the Proximal Tubule (via Glomerular Filtration)	Leaving the Proximal Tubule (to the Loop of Henle)
$[Na^+]$, mmol/liter	140	140
$[Cl^-]$, mmol/liter	110	132
$[HCO_3^-]$, mmol/liter	24	8
[Urea], mmol/liter	6	20
[Glucose, amino acids, other solutes], mmol/liter	20	≃0
Osmolality, mosmol/kg H_2O	300	300
TF_{In}/P_{In}	1	3

جدول ۸-۶

- ترشح فعال اولیه یون هیدرژن:

یون هیدرژن از غشاء لومینال سلول های اپی تلیال لوله دیستال انتهایی و جمع کننده، با روند primary activeH^+ pump ترشح می شود. مشخصات این پمپ با مکانیسم Na^+ -H^+ exchange متفاوت است و ۵٪ ترشح یون H^+ را تشکیل می دهد. در شکل (۲۵-۶) نشان داده شده است که ترشح یون هیدرژن توسط hydrogen-transporting ATPase انجام می شود که انرژی آن از شکسته شدن ATP تامین می شود. برای آغاز این مکانیسم کماکان انتشار CO_2 به داخل سلول الزامی است. بازجذب بی کربنات و ترشح یون کلراید، انتقال های همراه این مکانیسم هستند.

اهمیت این پمپ در قدرت افزودن اسیدیته ادرار با ۹۰۰ برابر کردن ترشح H^+ است در مقایسه با Na^+ -H^+ exchange که می تواند ترشح هیدرژن را فقط سه تا چهار برابر کند.



شکل ۲۵-۶

Primary active secretion of hydrogen ions through the luminal membrane of the epithelial cells of the distal and collecting tubules. Note that one bicarbonate ion is absorbed for each hydrogen ion secreted, and a chloride ion is passively secreted along with the hydrogen ion. This pattern of hydrogen ion secretion occurs in the intercalated cells of the late distal and collecting tubules.

- ترشح لوله ای غیر فعالPassive Tubular Secretion که در طول لوله انجام می شود:

ترشح بازها و اسیدهای ضعیف و تجزیه نشده به طرف غلظت کمتر آن ها و ترشح یون K^+ با مکانیسم غیر فعال انجام می شود.

- ترشح بازهای ضعیف :

اگر ادرار بوسیله تجویز آمونیوم کلراید اسیدی شده باشد سرعت دفع بعضی بازهای ضعیف مثل آمونیا (ammonia) به شدت افزایش می یابد. به عکس اگر ادرار با انفوزیون(infusion) بی کربنات سدیم و یا تجویز استازولامید قلیائی شده باشد، سرعت دفع بازهای ضعیف کم می شود.

تغییرات pH ادرار از ۸ به ۵ ممکن است کلرانس این مواد را از مقدار کم که نشان دهنده بازجذب قابل ملاحظه آن هاست به مقدار خیلی زیاد که شاخص ترشح زیاد لوله ای است تغییر دهد.

- ترشح اسید های ضعیف :

به طور مثال دو اسید ضعیف، اسیدسالیسیلیک و فنوبار بیتال به صورت غیر فعال ترشح می شوند. کلرانس سالیسیلات در ادرار اسیدی کمتر از کلرانس اینولین می باشد و این نشان دهنده بازجذب این اسید است. وقتی ادرار قلیائی گردد به فرض با تجویز بی کربنات سدیم و یا استازولامید acetazolamide و یا با hyperventilation ، کلرانس سالیسیلات از کلرانس اینولین بیشتر می شود که نشان دهنده ترشح اسید است.

ج - مواد با انتقال دو طرفه Bidirectional Transport :

اینگونه مواد پس از فیلتر شدن، هم بازجذب و هم ترشح می شوند و باید دید برآیند این دو انتقال برای هر ماده کدام است ؟

- **یون پتاسیم (K^+) :**

یون پتاسیم یکی از مهم ترین موادی است که در نفرون هم بازجذب و هم ترشح می شود. عموماً پتاسیم بیشتر بازجذب می شود. شرایطی که در آن net secretion به وجود می آید ممکن است ناشی از وجود شرایط خاصی باشد. مثلاً داشتن رژیم غذائی با K^+ زیاد که نتیجه متابولیسم پورین است.

بررسی هائی که با micropuncture انجام شده نشان داده است که ۹۰٪ پتاسیم فیلتر شده تا انتهای لوله دیستال بازجذب گردیده است. نسبت بازجذب این یون در لوله های پروکسیمال و دیستال، نسبتاً مستقل از GFR، غلظت پلاسمایی آن و تعادل مایعات بدن است. در عوض انتقال K^+ در لوله های جمع کننده (collecting tubules) دارای دامنه تغییرات وسیعی بوده و هم می تواند برآیند بازجذب (net reabsorption) داشته باشد که وقتی ورود K^+ به بدن بسیار کم یعنی تقریبا ۵ میلی اکیوالان در روز است ایجاد می شود و هم برآیند ترشح (net secretion) دیده شود که به علت ورود زیاد این یون به بدن پیش می آید.

انتقال K^+ در لوله های جمع کننده به صورت فعال است ولی در لوله پروکسیمال غیر فعال می باشد.

سرعت ترشح K^+ تابع دو فاکتور زیر است:

۱- سرعت جریان مایع در لوله جمع کننده. اگر جریان مایع زیاد شود ترشح K^+ نیز افزایش می یابد.

۲- اختلاف الکتروشیمیایی یون پتاسیم در دو طرف غشاء لومینال و نفوذپذیری آن.

- **اسید اوریک:**

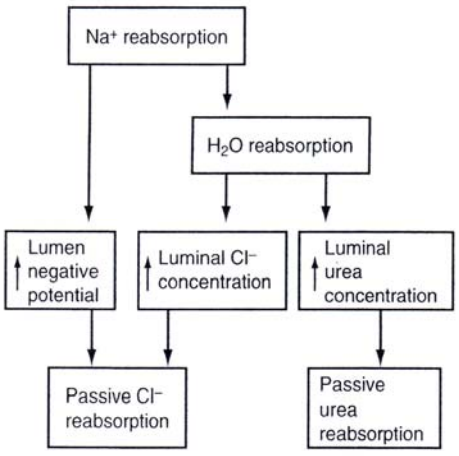
میزان فیلتراسیون این ماده ۹۰٪ است و برآیند انتقال آن همیشه net reabsorption با داشتن T_m است.

- **اوره :**

اوره که نتیجه متابولیسم پروتئین است به صورت غیر فعال از غشاء لوله باز جذب می گردد ولی میزان آن از بازجذب کلراید بسیار کمتر است. وقتی آب از لوله به علت فشار اسمزی که بوسیله باز جذب سدیم ایجاد می شود باز جذب می گردد، غلظت اوره در لوله افزایش یافته و خود باعث باز جذب اوره می شود، ولی باید دانست سرعت آن در مقایسه با سرعت بازجذب آب کم تر بوده و لذا نصف اوره ای که فیلتر شده باز جذب می شود و نصف دیگر وارد ادرار می گردد.

ترشح اوره در کنار بازجذب آن با روند جریان های مخالف اوره در تغلیظ ادرار بسیار موثر است که بحث خواهد شد ولی برآیند انتقال آن net reabsorption می باشد.

در شکل (۲۶-۶) باز جذب اوره را پس از باز جذب سدیم و آب نشان می دهد.



شکل ۲۶-۶

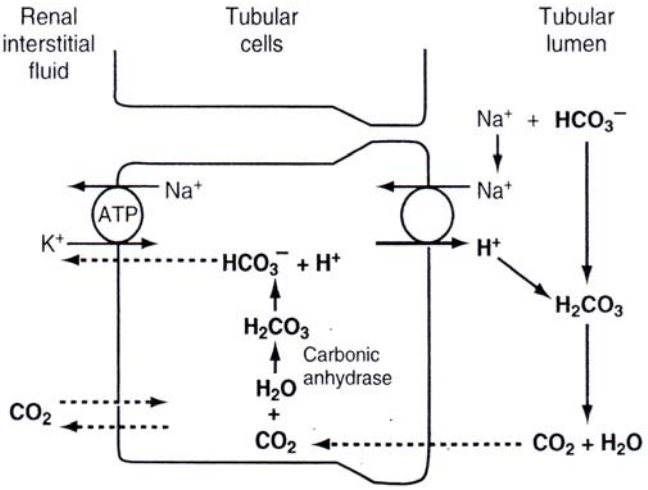
Mechanisms by which water, chloride, and urea reabsorption are coupled with sodium reabsorption.

- بی کربنات :

- بازجذب HCO^-_3 و تشکیل بی کربنات جدید در ادرار:

کلیه های طبیعی باید قادر به جذب تقریباً همه ۴۳۰۰ میلی مول بی کربنات فیلتر شد در ۲۴ ساعت باشند. منشاء بی کربنات را در خون به یاد دارید. حمل CO_2 در خون، ۷۰٪ به صورت بی کربنات، ۷٪ به شکل CO_2 محلول و بقیه ترکیب شده با هموگلوبین به نام carbaminohemoglobin است.

باز جذب HCO^-_3 عمدتاً مربوط به $Na^+ - H^+$ exchange است که منجر به ترشح هیدروژن و بازجذب سدیم و بی کربنات می گردد. ولی باید توجه داشت که منشاء بی کربنات تنها در داخل سلول اپی تلیال کلیه نبوده بلکه از ترکیب H^+ ترشح شده با بی کربنات فیلتر شده نیز می باشد. نتیجه اینکه اسید کربنیک تشکیل شده به CO_2 و H_2O تبدیل گردیده و CO_2 به راحتی از طریق حل شدن در چربی غشاء وارد سلول اپی تلیال می گردد. البته بخشی از آن، سلول اپی تلیال را طی کرده و وارد مویرگ های اطراف لوله ای می شود که بعداً توسط ریه ها از راه تنفس خارج گردد. به عبور CO_2 از سلول توجه داشته باشید(۲۷-۶).



Cellular mechanisms for (1) active secretion of hydrogen ions into the renal tubule; (2) tubular reabsorption of bicarbonate ions by combination with hydrogen ions to form carbonic acid, which dissociates to form carbon dioxide and water; and (3) sodium ion reabsorption in exchange for hydrogen ions secreted. This pattern of hydrogen ion secretion occurs in the proximal tubule, the thick ascending segment of the loop of Henle, and the early distal tubule.

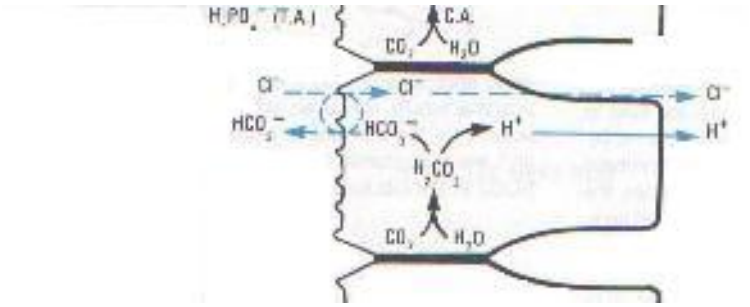
شکل۲۷-۶

مقدار آب ایجاد شده در مقابل مقدار آن در مایع داخل لوله قابل گذشت است. ولی در اینجا این سئوال پیش می آید که قاعدتاً تشکیل بی کربنات در داخل سلول اپی تلیال به علت داشتن آنزیم انیدراز کربنیک سرعتی بسیار بالاتر از تجزیه اسیدکربنیک به CO_2 و آب در درون لوله دارد و شاید به نظر برسد تشکیل CO_2 از اسید کربنیک در ادرار سرعت چندانی ندارد که به حساب آید. در این خصوص باید دانست که در غشاء چین خورده لوله پروکسیمال به طرف ادرار (luminal) به مقدار زیادی آنزیم انیدراز کربنیک وجود دارد و تجزیه اسیدکربنیک را به CO_2 و آب در درون ادرار سرعت می بخشد. یکی از مثال هائی که در آن دینامیک انتقال یون ها آورده می شود اینجاست که هر بار یک یون هیدروژن با بی کربنات در داخل لوله ادراری ترکیب می شود، یک بی کربنات از ادرار کم شده و یک بی کربنات به مایع بین سلولی و در خون مویرگ های اطراف لوله ای اضافه گردیده است. بنابراین وقتی در ادرار درون لوله، یون هیدروژن با بی کربنات واکنش می دهد، نتیجه نهائی آن بازجذب بی

کربنات است. البته بدیهی است که مولکول بی کربناتی که بازجذب می شود همان مولکولی نیست که در ادرار تشکیل شده است ولی بازجذب بی کربنات وابسته به ترشح H^+ از غشاء لومینال سلول های اپی تلیال کلیه است.
در شرایط طبیعی، حدود ۹۰٪ بی کربنات فیلتر شده از لوله پروکسیمال بازجذب می شود. بیشتر بی کربنات باقی مانده از لوله دیستال بازجذب می گردد و کمتر از ۰/۱ درصد آن دفع می شود و به طور خلاصه در حالیکه حدود ۴۳۰۰ میلی مول بی کربنات در ۲۴ ساعت فیلتر می شود با توجه به مکانیسمی که برای بازجذب بی کربنات ذکر شد باید حدود ۴۳۰۰ میلی مول یون H^+ در ۲۴ ساعت به درون لوله ترشح شده باشد. به این انتقال secretion of H_2CO_3 – derived H^+ می گویند.
از آنجا که Na^+ - H^+ exchange از نوع انتقال time-limited است لذا بازجذب بی کربنات نیز به صورت فعال با محدودیت زمانی و نه محدودیت کاریر انجام می شود.

- ترشح بی کربنات:

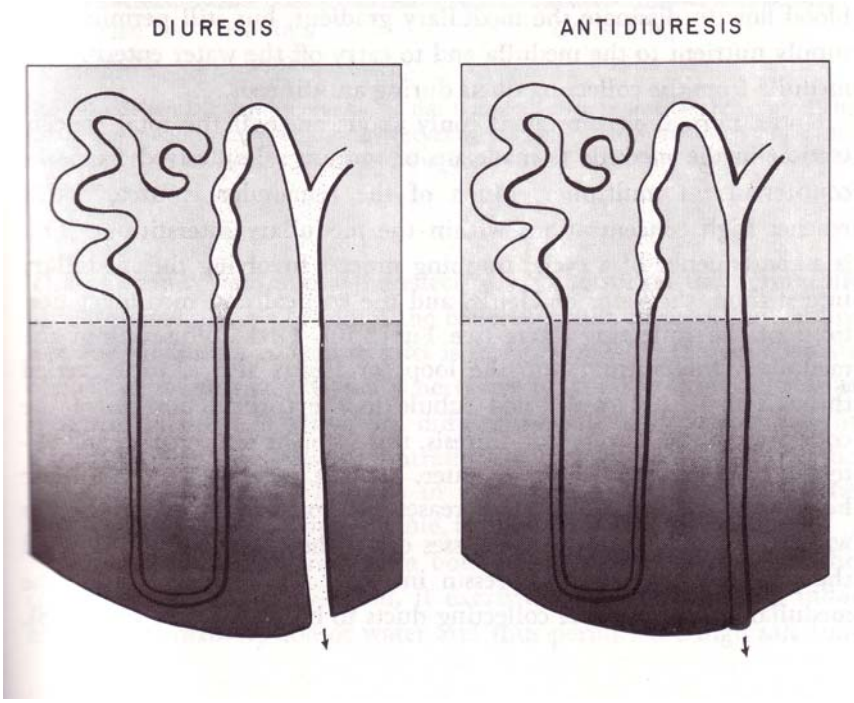
ترشح بی کربنات در شرایط آلکالوز مزمن دیده می شود. این انتقال با تشکیل اسیدکربنیک در سلول اپی تلیال intercalated واقع در لوله های جمع کننده قشری (cortical collecting duct) آغاز می شود. بی کربنات تشکیل شده از تجزیه اسید کربنیک به داخل لوله ترشح می شود و با یون Cl^- معاوضه می گردد. یون هیدروژن از غشاء basolateral به صورت فعال بازجذب گردیده و وارد مویرگ های اطراف لوله ای می شود. در این انتقال به بازجذب غیر فعال یون کلراید باید بسیار توجه کرد که در نتیجه HCO^-_3 – Cl^- exchange در غشاء لومینال ممکن می گردد و به بازجذب H^+ نیز می انجامد. سلول های intercalated در شرایط اسیدوز، ترشح H^+ و در شرایط آلکالوز ترشح HCO_3^- را نشان می دهند که مکانیسم های تصویر در آینه یکدیگرند (۲۸-۶).



شکل ۲۸-۶

تغلیظ ادرار Urinary Concentration :

باید دانست محل تغلیظ ادرار juxtamedullary nephrons و مدالای کلیه هاست (شکل۲۹-۶) و۱۰٪ از خون کلیه ها به عبور از مدالای کلیه اختصاص یافته و در vasa recta جریان دارد. این عروق جزء اختصاص یافته ای از سیستم مویرگی اطراف لوله (peritubular capillaries) می باشند.



شکل ۲۹-۶

وقتی به مفهوم فشار اسمزی یک محیط فکر کنیم مطمئن می شویم که عبور مواد محلول (solute) تنها و بدون دنبال کردن آب می تواند این فشار را افزایش دهد و یا به عکس حرکت آب به تنهائی و بدون همراه شدن با مواد محلول موجب رقیق شدن آن محیط می گردند. لذا برای بحث درباره تغلیظ ادرار باید انتقال آب و یا مواد محلول را که مستقل از یکدیگر انجام شوند در کلیه جستجو کنیم. البته شناخت مواد محلولی که بیشترین قدرت ایجاد فشار اسمزی را دارا باشند، محققین بالینی را سریع تر به نتیجه رسانیده است. این مواد شامل یون سدیم، گلوکز و Blood Urea Nitrogen(BUN) است.

چون یون سدیم یکی از قوی ترین یون هائی است که موجب حرکت آب به طرف خود می شود پس چنانچه این یون بدون آب وارد نفرون شود باعث غلیظ شدن ادرار خواهد شد. برای انجام این کار نیازمند غشائی هستیم که به آب نفوذپذیر نبوده و دارای مکانیسم های انتقالی باشد که یون های سدیم را از مایع بین بافتی وارد نفرون کند و تغلیظ ادرار را موجب شود. بدیهی است در این انتقال با همراهی یون کلراید تغییری در پتانسیل الکتریکی غشاء ایجاد نمی شود.

دانشجویان

- فکر می کنید این غشاء غیر قابل نفوذ به آب در کجا می تواند باشد؟ ماندن آب باعث رقیق شدن ادرار می شود چطور ممکن است بتوان همزمان با غلیظ کردن ادرار از رقیق شدن آن جلوگیری کرد؟
- خروج یون ها و از جمله سدیم، مستقیم یا غیرمستقیم با صرف انرژی همراه است، منبع این انرژی در کجاست ؟
- ورود یون ها از جمله سدیم به داخل نفرون چگونه باعث تغلیظ می شود در صورتی که بقیه غشاء های نفرون به آب نفوذپذیر است؟

.....

رسیدن به پاسخ این سئوالات مستلزم شناخت آناتومی لوله های هنله و جمع کننده، u شکل بودن بازوهای لوله هنله و u وارونه بودن لوله جمع کننده با بازوی بالا رونده هنله است. طرز قرار گرفتن این لوله ها است که تغلیظ ادرار در محدوده مدالای کلیه انجام پذیر است. خواهید دید که دانش بافت شناسی، فیزیولوژی غشاء سلول های مختلف نفرون که در این پدیده مسئولند و حتی ژنتیک، ما را از مکانیسم های تغلیظ ادرار در انسان سالم آگاه می کند.

این مکانیسم ها عبارتند از :

۱- جدا شدن Na^+, Cl^- از آب در قسمت ضخیم بالا رونده هنله (thick ascending limb of Henle) یا (TAL)و لوله دیستال (distal convoluted tubule) یا (DCT) ، در تغلیظ ادرار بسیار مهم است. تا کنون برای انتقال Na^+, Cl^- سه مکانیسم مولکولی در غشاء های فوق شناخته شده است:

- **Na^+-K^+-2Cl^-cotransporter:**

این انتقال در غشاء لومینال سلول های قسمت ضخیم بالا رونده هنله (TAL) صورت مـی گیـرد و ۱۵-۱۰ درصـد بازجذب سدیم فیلتر شده را عهده دار است.

- **Apical K^+ secretory channels :**

ترشح یون پتاسیم در غشاء لومینال سلول های قسمت ضخیم بالا رونده هنله انجام می شود .

- **Na^+-Cl^-cotransporter :**

در غشاء سلول های لوله دیستال (DCT) انجام می گیرد و ۷-۵ ٪ بازجذب سدیم فیلتر شده را شامل می شود.

مکانیسم های فوق در شکل(۳۱-) نمایش داده شده است. در غشاء لومینال قسمت بالا رونده هنله پروتئینـی بـه عنـوان کـاریر وجود دارد که در جهت ادراری آن یک یون سدیم، ۲ یون کلر و یک یون پتاسیم با آن باند می شـوند. چـرخش ایـن پـروتئین و انتقال یون های فوق به داخل سلول مستلزم وجود غلظت کمتر یون سدیم در داخل سلول است که ایـن مهـم بوسـیله فعالیـت پمپ $Na^+ - K^+ - ATP$ase در غشاء basolateral انجام می شود و لذا یک secondary active transport است. یون های K^+ که توسط کاریر فوق وارد سلول شده است از کانال های ترشحی پتاسـیم(K^+ secretory channels)بـه درون ادرار باز می گردد که دو اثر خواهد داشت:

الف- با خروج K^+ از سلول، انجام پمپ سدیم پتاسیم در غشاء basolateral که موجب بازجذب سدیم می گـردد و پتاسیم را به سلول وارد می کند آسان می شود، و پتاسیم در سلول تجمع پیدا نمی کند.

ب- پتانسیل مجرای ادرار را مثبت می کند و بازجذب نصف میزان سدیم آسان می شود. یون های K^+ وارد شده از راه پمپ سدیم با مکانیسم انتشار و یا همراه با یون کلر از غشاء basolateral بازجذب می شود.

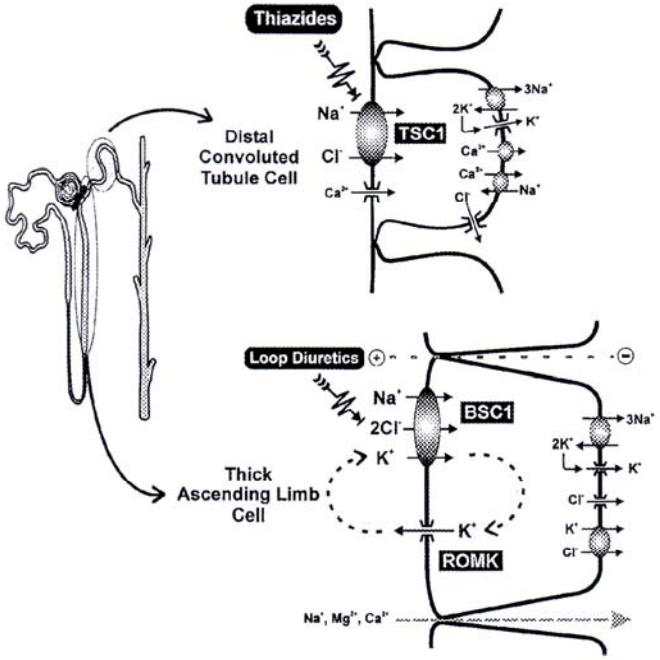
دانشجویان

-گزارش شده که داروی دیورتیک Furosemide منع کننده پروتئین $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ است. چرا این دارو باعث افزایش حجم ادرار می شود؟

- یون های K^+ از کانال های موجود در غشاء لومینال به داخل ادرار ترشح می شـوند و حـساس بـه یـون بـاریم هستند(Ba^{+2} sesitive K^+ channels). منع این ترشح چه اثراتی دارد؟

.....

بازجذب Na^+ , Cl^- در لوله دیستال کاریر دیگری دارد که در جهت ادراری آن یون های Na^+ , Cl^- با آن باند شده، سدیم آن از طریق پمپ سدیم بازجذب می شود و لازمه انجام آن کاهش غلظت سدیم داخل سلولی متعاقب فعالیت پمپ سدیم اسـت. منع کننده این پروتئین thiazides هستند که موجب افزایش حجم ادرار می گردند (شکل۳۰-۶).

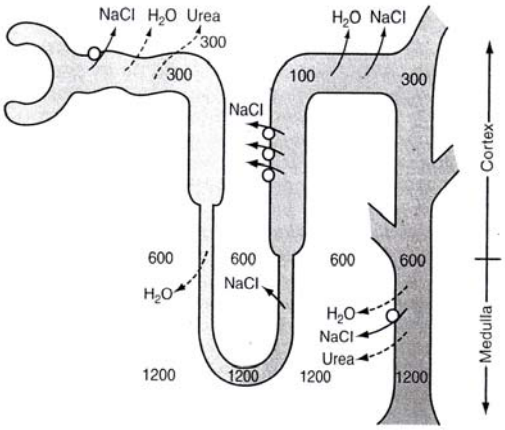


Salt transporters contributing to the separation of NaCl from water in the loop of Henle (TAL) and the distal convoluted tubule (DCT). cell models of ion transport in the DCT and the TAL of Henle. The Na-K-2Cl cotransporter (BSC1; gene *Slc12a1*; chromosome 16) and the apical K^+ recycling channel (ROMK; *KCNJ1*; chromosome 11) in the TAL and the Na-Cl cotransporter (TSC1; *Slc12a3*; chromosome 16q13) in the DCT have been cloned.

شکل ۳۰-۶

مکانیسم های Countercurrent Exchange:

۱- ورود یون های سدیم، پتاسیم و کلراید به درون مایع بین بافتی بدون همراهی آب موجب بالا رفتن فشار اسمزی در مایع اطراف لوله ادراری می شود که در آن ادرار از لوله پروکسیمال وارد قسمت پائین رونده هنله می گردد. لذا دو تغییر را موجب می شود یکی ورود الکترولیت ها به درون لوله پایین رونده هنله و دیگر خروج آب به بیرون از آن. بدیهی است ماندن آب در مایع خارج سلولی موجب دور شدن این مکانیسم از هدف تغلیظ ادرار خواهد گردید لذا آب از طریق vasa recta از محیط خارج می شود. در اینجا به اهمیت جریان خون مدالا باید توجه شود. یکی از اختصاصات جریان خون در این قسمت این است که مقدار آن به اندازه ای است که نیاز متابولیک مدالای کلیه را تامین می کند و از طرف دیگر vasa recta به عنوان یک counter current exchanger عمل می کند و شسته شدن مواد محلول را (solutes) از مایع بین بافتی مدالا به حداقل می رساند. هر چه ادرار در طول لوله پایین رونده هنله پایین تر می رود حجم بیشتری آب از دست داده و الکترولیت های بیشتری البته با نفوذپذیری کمتر وارد آن می شود و در طول کمی که دارد فشار اسمزی آن در قعر قوس هنله به بیشترین مقدار خود می رسد. لازم به ذکر است که افزایش اسمولاریته ادرار از ۳۰۰ میلی اسمول که در لوله پروکسیمال است تا قعر قوس هنله که ۱۲۰۰ میلی اسمول است تنها ناشی از مکانیسم انتقال های K^+, Na^+,Cl^- نیست، بلکه سهمی از این افزایش را این مکانیسم به عهده دارد. در ادامه جریان ادرار از قعر قوس هنله به قسمت نازک بالا رونده آن، ادرار غلیظ از محیطی می گذرد که فشار اسمزی کمتری دارد. با توجه به اینکه این بخش به آب نفوذناپذیر است ولی سدیم کلراید را بسیار عبور می دهد منجر به کاهش اسمولاریته ادرار و متعادل شدن آن با مایع محیط اطراف می گردد. ولی به هرحال ادرار در ابتدای لوله دیستال که در کورتکس کلیه واقع است دارای فشار اسمزی کمتری از ادرار لوله پروکسیمال است. پس تغلیظ ادرار در درون لوله های دیستال و جمع کننده باید مکانیسم دیگری داشته باشد که در رسیدن فشار اسمزی در قعر قوس هنله، در انتهای لوله جمع کننده و مایع بین بافتی در مقطع فوق به بیشترین میزان خود برسد (شکل ۳۱-۶).



Formation of a concentrated urine when antidiuretic hormone (ADH) levels are high. Note that the fluid leaving the loop of Henle is dilute but becomes concentrated as water is absorbed from the distal tubules and collecting tubules. With high ADH levels, the osmolarity of the urine is about the same as the osmolarity of the renal medullary interstitial fluid in the papilla, which is about 1200 mOsm/L. (Numerical values are in milliosmoles per liter.)

شکل۳۱-۶

۲- اسمولاریته ادرار در انتهای لوله دیستال و قسمت کورتیکال لوله های جمع کننده بستگی به حضور هورمون ADH دارد. این هورمون موجب افزایش شدید نفوذ پذیری غشاء سلول های این قسمت ها به آب می شود و آب را بازجذب می کند. در صورت عدم حضور ADH، بازجذب مواد ادامه می یابد و ادرار با حجم بالا و فشار اسمزی پائین دفع می گردد.

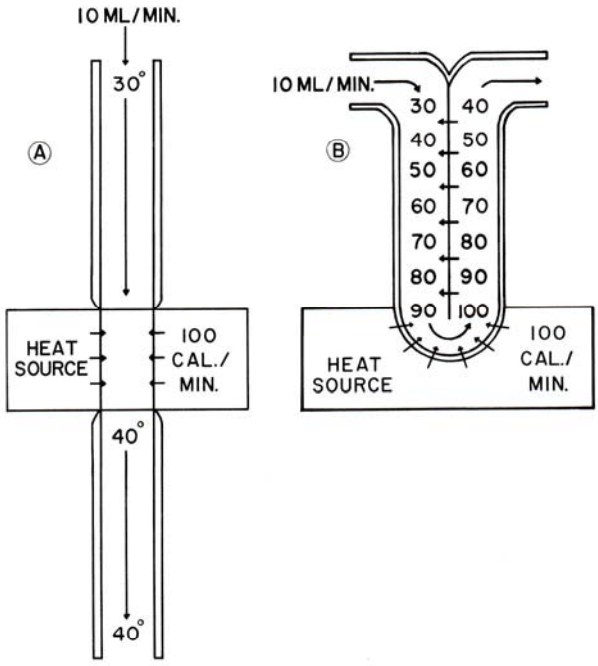
۳- ادراری که وارد لوله های inner medullary collecting می شود تحت تاثیر سه پارامتر قرار دارد:

الف- ADH به فصل بیوشیمی این درسنامه مراجعه نمائید.

ب - بالا رفتن فشار اسمزی ادرار به علت افزایش غلظت اوره در ادرار این قسمت، زیرا غشاء لوله دیستال و جمع کننده کورتیکال به اوره نفوذ ناپذیر است و با توجه به قابلیت نفوذ غشاء inner medulary لوله جمع کننده به اوره، این ماده به طور غیر فعال از ادرار لوله در این قسمت وارد مایع بین بافتی گردیده و ادراری که از درون قوس هنله به بالا می گذرد و حاوی غلظت کمتری اوره است و بخصوص قابل نفوذ بودن غشاء سلول های بالا رونده هنله باعث ورود اوره به لوله بالا رونده می گردد. هر چه ادرار به کورتکس نزدیک تر شود غلظت اوره درمایع بین بافتی کمتر بوده و لذا اوره از قسمت بالا رونده ادرار خارج شده و از مایع بین بافتی کماکان با مکانیسم غیر فعال وارد ادرار موجود در لوله هنله پائین رونده می شود.

ج - اسمولاریته مایع بین بافتی که با مکانیسم های NaCl countercurrent ایجاد شده است. چنانچه به جهت کلی حرکت های $Na^+ - Cl^-, Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ دقت کنیم متوجه وجود یک جریان مخالف می شویم وچنانچه به چرخش اوره توجه کنیم به وجود دو جریان مخالف پی می بریم. این جریان های مخالف تنها با u شکل بودن لوله هنله و u وارونه بودن قسمت بالا رونده هنله و لوله جمع کننده امکان پذیر است.

برای تفهیم اهمیت u شکل بودن لوله های هنله و جمع کننده و حصول این نتیجه که در طول کمی می توان به چنین افزایش فشار اسمزی رسید به شکل (۳۲-۶) توجه کنید.



—The principle of countercureent exchange. **A** and **B**, thermal models. **C**, operation of countercurrent exchange across the vasa recta to reduce the rate of dissipation of the osmolar gradient

شکل۳۲-۶

مکانیسم های فعال و غیر فعال در تغلیظ ادرار به ترتیب countercurrent multiplicalion of concentration که در قسمت ضخیم بالارونده قوس هنله اجرا می شود وcountercurrent exchange که به انتشار آب و مواد محلول در غشاء های نفوذ پذیر vasa recta اتلاق می گردد. انتقال فعال، منشاء ایجاد اختلاف غلظت بوده و انتقال های غیر فعال موجب کاهش پراکندگی اختلاف غلظت های ایجاد شده و باعث می شوند این اختلاف ها در هر سطح از مدالا حفظ گردند .

تنظیم تعادل اسید و باز در بدن Regulation of Acid-Base Balance:

دانشجویان

با مراجعه به فصل بیوشیمی این درسنامه می توانید به سوالات زیر پاسخ دهید:

- یون هیدروژن در داخل و خارج سلول های بدن با چه مکانیسم هائی ایجاد می شوند ؟

- منشاء اسیدهای بدن مثل اسیدکلریدریک ، اسیدسولفوریک، اسیدفسفریک، اسید اوریک، اسید کربنیک و ..... کدامند ؟

- باز های بدن کدامند و منشاء هر یک چیست ؟

- بافر چه مفهومی دارد و بافر های داخل و خارج سلول های بدن کدامند ؟

- آیا درست است که بافر های موجود در داخل سلول های بدن بیشتر از خارج سلول اند؟ نام آن ها چیست ؟

- قدرت بافر با چه معیار هائی ارزیابی می شود ؟

- قوی ترین بافر بدن چه نام دارد و دلایل این برتری چیست ؟

- نوشتن فرمول Henderson–Hasselbalch برای تک تک بافر ها نیاز به دانستن چه خصیصه ای از آنها دارد ؟

- پلاسمای خون که مجموعه ای از کلیه بافر های فوق و با قدرت های متفاوت است، وقتی با یک تغییر pH مواجه می شود چگونه و با چه اولویتی از مشارکت بافر های خود استفاده می کند ؟

با مراجعه به فصل فیزیولوژی تنفس در درسنامه دستگاه تنفس می توانید به سوالات زیر پاسخ دهید :

- تغییر سرعت در تهویه آلونولی چه اثری برpH پلاسما دارد ؟

- فکر می کنید یک دستگاه تنفس سالم و مراکز عصبی کنترل کننده کار آن، می تواند در هنگام مواجهه بـا تغییـر pH پلاسما، در جبران کم و یا زیاد شدن pH نقشی داشته باشد؟ چگونه و تا چه حد ؟

- آیا وقتی دستگاه تنفس بیمار گردد می تواند موجب اختلال pH شود ؟ برای هر نوع اختلال مثالی بیاورید.

- آیا تاکنون فکر کرده اید که وقتی مشکلات دستگاه تنفس، خود مختل کننده pH پلاسما باشند این دستگاه دیگر نمی تواند در جبران اختلال pH مشارکت نماید ؟

- اگر غلظت یون هیدروژن را با یون سدیم در خارج سلول مقایسه کنید به چه نتیجه ای می رسید ؟

.....

جالب است بدانید محدوده تغییرات غلظت هیدروژن در مایع خارج سلولی، یک میلیونیم محـدوده تغییـرات غلظـت یـون سـدیم است و این نشان می دهد که اهمیت ثبات یون هیدروژن در بدن چقدر بالاست زیرا در فعالیت تقریباً همه آنزیم های موجود در سیستم های مختلف بدن موثر است و تنظیم آن بر فعالیت سلول های مختلف بدن اثر می گذارد(جدول۹- ۶).

pH and H^+ Concentration of Body Fluids

	H^+ Concentration mEq/L	pH
Extracellular fluid		
Arterial blood	4.0×10^{-5}	7.40
Venous blood	4.5×10^{-5}	7.35
Interstitial fluid	4.5×10^{-5}	7.35
Intracellular fluid	1×10^{-3} to 4×10^{-5}	6.0 to 7.4
Urine	3×10^{-2} to 1×10^{-5}	4.5 to 8.0
Gastric HCl	160	0.8

جدول ۹-۶

pH مایع خارج سلولی بدن به طور طبیعی ۰/۰۵ ± ۷/۴ است و با وجود ورود مقدار زیادی اسید بـه خـون، تغییـرات آن از ایـن محدوده فراتر نمی رود و در ۲۴ ساعت بیش از ۱۵۰۰۰ میلی مول اسید از طریق ادرار دفع می شود. متابولیسم قنـد و چربـی بـه تشکیل CO_2 و بعد به اسید کربنیک یا Carbonic Acid, (CA) منجر می شود. این اسید در بدن تجمع پیدا نمی کنـد. از یک طرف از طریق گلبول های قرمز به ریه حمل شده و به صورت CO_2 از آن دفع می شود و از طرف دیگر با گذر از سـلول های اپی تلیال کلیه دفع می شود. توجه به این نکات ما را در درک جبران اختلالات اسید و باز و همکاری دستگاه های تنفسی و کلیوی یاری می دهد.

منبع مهم دیگر اسید در بدن که از کاتابولیسم سولفو پروتئین ها، فسفوپروتئین ها و استرهای فسفات ارگانیک تشکیل می شوند به ترتیب اسید سولفوریک(H_2 SO_4) و اسید فسفریک (H3 PO4) می باشند که ۱۸۰-۴۰ میلی اکیوالان در شبانه روز ایجـاد شده و از طریق ادرار دفع می گردند.

اسید های ارگانیک مثل اسیدلاکتیک، β-OH butyric acid و اسید استو استیک نیـز در بـدن تجمـع پیـدا مـی کننـد. بـه اسیدهای غیر از اسید کربنیک یا Non Carbonic Acid, (NCA) اتلاق می شود و عدم توانـائی کلیـه در دفـع آن هـا در مدت چند روز منجر به مرگ خواهد شد زیر هیچ راه دیگری برای دفع آن ها در بدن وجود ندارد. سرعت تشکیل NCA وابـسته به رژیم غذائی و متابولیسم است. رژیم های گیاهی بیـشتر ایجـاد بـاز مـی کننـد (negative metabolic acid)، چـون پروتئین کمی دارند. دیابت diabetes mellitus مثالی برای اختلالات متابولیک است که در آن متابولیسم قند ناکامل بـوده و منجر به تشکیل مقدار زیادی ketoacid می شود و در بدن تجمع پیدا می کند، لذا باعث افزایش NCA می شود.

دانشجویان

- استفراغ زیاد منجر به افزایش pH و اسهال شدید باعث کاهش آن می گردد . فکر می کنید با چه مکانیسم هائی این تغییرات pH ایجاد می شود ؟

.....

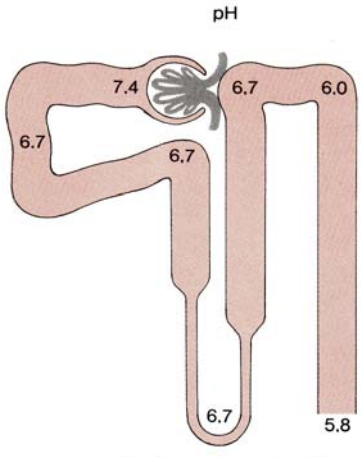
ثبات غلظت یون هیدروژن، با وجود تشکیل این همه اسید در بدن چگونه انجام می شود ؟

راه های ایجاد ثبات pH در بدن به ترتیب زمان دخالت عبارتند از :

۱. *H^+ Ion Buffering* کل ظرفیت بافری مایعات بدن حدود mMol/kg ۱۵ است و پس از ۵-۴ ساعت به حداکثر کارائی خود می رسد.
۲. *Alveolar Ventilation* پس از چند ساعت شروع و در ۴۸-۲۴ ساعت به حداکثر کارائی خود می رسد.
۳. *Renal Acid Excertion* طی۷۲ - ۲۴ ساعت شروع به جبران نموده و در ۵ - ۴ روز به حداکثر کارائی خود می رسد.

- بافرها در فصل بیوشیمی مورد بحث قرار گرفته اند و بی کربنات مهم ترین آن ها از نظر غلظت و مقدار pk معرفی گردیده است. دانستن راه ها و سرعت تشکیل بی کربنات بسیار مهم است زیرا بی کربنات زیادی برای خنثی نمودن یون های H^+ ترشح شده در لوله نفرون که در ارتباط با CO_2 یعنی اسید کربنیک (CA) است و همچنین خنثی نمودن اسیدهای قوی که در نتیجه متابولیسم در بدن تشکیل می شوند (NCA) ، عمدتاً به عهده بی کربنات است. مثلاً با حضور بی کربنات یون های هیدروژن از اسید سولفوریک گرفته شده و تبدیل به CO_2 و آب می شود. CO_2 از ریه دفع می شود و بدن دو مولکول بی کربنات از دست می دهد. البته سایر بافر ها مثل فسفات طبق اصل ایزوهیدریک (Isohydric Principle) در خنثی کردن این اسید ها مشارکت می کنند و کم شدن هر نوع بافری باعث کم شدن غلظت بی کربنات هم می گردد. پس کلیه باید بی کربنات هائی را که برای خنثی نمودن اسید های قوی مصرف می کند از نو سنتز کند. این روند در لوله ادراری و با حضور آنزیم انیدراز کربنیک در غشاء luminal انجام می گیرد.

تغییرات pH در قسمت های مختلف نفرون در شکل (۳۳-۶) نمایش داده شده است. مکانیسم های منتهی به آن را مرور کنید.



Variation in pH of the tubular fluid along the nephron

شکل۳۳-۶

میزان pH ادرار در لوله های نفرون:

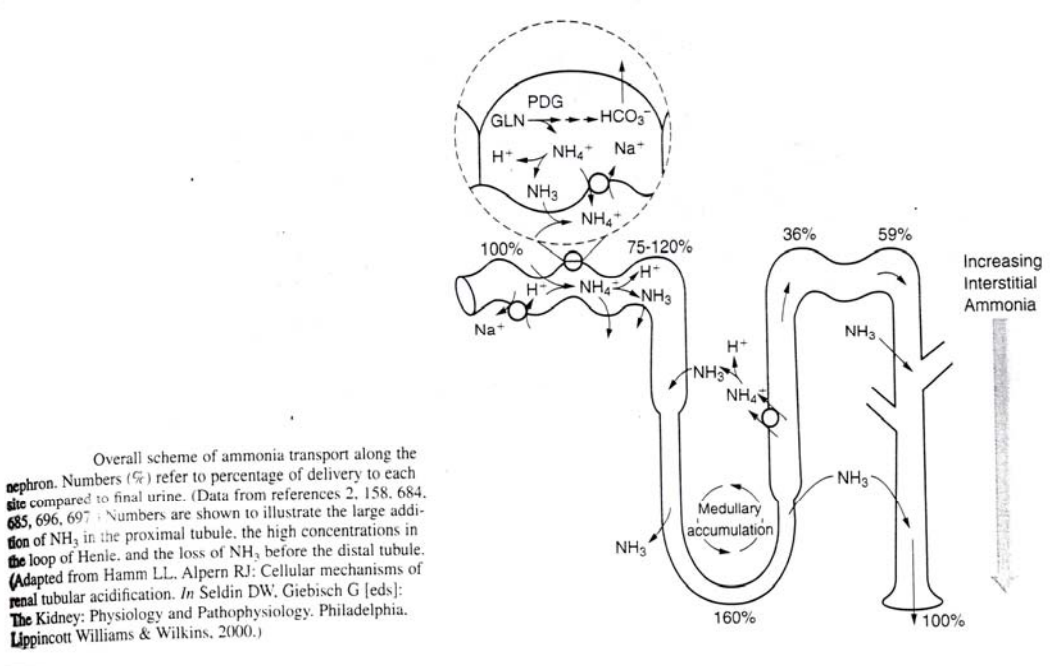
با توجه به توانائی سلول های لوله پروکسیمال در ترشح یون هیدروژن و دخالت بافر ها در خنثی کردن اسیدیته این قسمت، pH ادرار نمی تواند به کمتر از ۶/۹ برسد چون سلول های این قسمت دارای "leaky" tight junctions" هستند و فقط ۰/۵واحد

pH را می توانند کم کنند. ولی لوله های دیستال که دارای tight junctions "tight" هستند می توانند pH را به میزان ۳ واحد کم تر نگه دارند و آن را به حد ۴/۵ برسانند. ولی حتی در این pH می نیمم، غلظت H^+ آزاد در ادرار فقط ۰/۰۳میلی مول در لیتر است. پس اگر۱۰۰-۵۰ میلی مول در روز H^+ اضافی به داخل ادرار ترشح گردد و بخواهد به طور آزاد دفع شود لازم است بیش از ۱۰۰۰ لیتر ادرار دفع گردد. لذا باید این H^+ اضافی بصورت ترکیب شده با بافر ها دفع شود.

از آنجا که ترکیب H^+ با بافر بی کربنات باعث بازجذب بی کربنات و صرف جایگزینی بی کربنات مصرف شده می گردد لذا هیدروژن های اضافی ادرار باید توسط بافر های دیگری (nonbicarbonate buffers) در ادرار درون لوله خنثی شود که مهم ترین آن ها آمونیاک (ammonia) و فسفات (phosphate) هستند که به شرح مکانیسم هر یک می پردازیم:

- آمونیاک (Ammonia) :

NH_3 که در نتیجه متابولیسم اسید های آمینه گلوتامین، گلایسین وآلانین در سلول های اپی تلیال تشکیل شده است می تواند هم از غشاء لومینال ترشح شده و هم از غشاء basolateral بازجذب گردد. جهت حرکت را اختلاف غلظت تعیین می کند. به علت وجود یون هیدروژن ترشح شده در ادرار و میل ترکیبی زیاد NH_3 با آن و تشکیل NH_4^+، عملاً غلظت NH_3 در ادرار کم بوده و انتقال NH_3 در جهت ترشح خواهد بود. بنابراین ترشح NH_3 به درون ادرار وابسته به ترشح یون H^+ است که مقدار این ترشح در شرایط اسیدوز، زیاد ولی در آلکالوز، کم می شود و در نتیجه در اسیدوز حائز اهمیت است (شکل۳۴-۶).

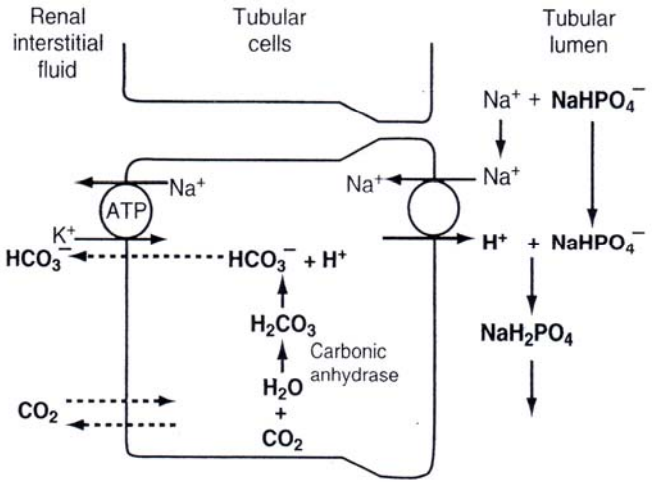


Overall scheme of ammonia transport along the nephron. Numbers (%) refer to percentage of delivery to each site compared to final urine. (Data from references 2, 158, 684, 685, 696, 697.) Numbers are shown to illustrate the large addition of NH_3 in the proximal tubule, the high concentrations in the loop of Henle, and the loss of NH_3 before the distal tubule. (Adapted from Hamm LL, Alpern RJ: Cellular mechanisms of renal tubular acidification. *In* Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)

شکل ۳۴-۶

- فسفات Phosphate :

سیستم بافر فسفات از HPO_4^{-2} و $H_2PO_4^-$ تشکیل شده وگذشته از بازجذب آن ها از لوله های ادراری، غلظت آن ها به علت بازجذب قابل توجه آب، تغییر کرده و زیاد می شود (شکل۳۵-۶).



Buffering of secreted hydrogen ions by filtered phosphate ($NaHPO_4^-$). Note that a new bicarbonate ion is returned to the blood for each $NaHPO_4^-$ that reacts with a secreted hydrogen ion.

شکل ۳۵-۶

در حالت طبیعی pH ادرار کمی اسیدی است و pk فسفات ۶/۸ و بسیار به آن نزدیک است. لذا قدرت بافری فسفات در ادرار از اهمیتی خاص برخوردار است ولی باید دانست بیشتر فسفات فیلتر شده بازجذب گردیده و فقط ۴۰-۳۰ میلی اکیوالان در روز برای انجام وظیفه بافری در ادرار باقی می ماند.

وقتی یون هیدروژن با مکانیسم $Na^+ - H^+$ Exchange به درون لوله ترشح می شود تا زمانی که بی کربنات وجود دارد توسط آن خنثی می شود. ولی به محض اینکه بی کربنات ها بازجذب شدند و دیگر در اختیار یون های هیدروژن قرار نداشتند هر یون اضافی هیدروژن با بافر فسفات HPO_4^{-2} و سایر بافر های لوله خنثی می گردد. وقتی فسفات به صورت $H_2\ PO_4^-$ در آمد به صورت نمک سدیم فسفات $(NaH_2\ PO_4)$ دفع خواهد شد. پس باید نتیجه گرفت هر گاه یک یون هیدروژن به داخل لوله ترشح شد و با بافری به غیر از بی کربنات باند شد اثر نهائی اضافه شدن یک بی کربنات جدید به خون است. ولی در شرایط اسیدوز و ترشح مقدار زیادی یون H^+ به درون لوله نفرون، نقش بافری آمونیاک از فسفات به مراتب بیشتر است.

ترشح یون H^+ از لوله های کلیه از طریق اسید کربنیک (H_2CO_3 - derived H^+ secretion) :

الف- مکانیسم موثر بر لوله های پروکسیمال و دیستال:

کلیه ها برای تنظیم pH مایعات بدن از طریق ترشح H^+ به درون لوله های نفرون عمل می کنند و همان طور که گفته شد ترشح هیدروژن در سلول های پروکسیمال و دیستال وابسته به pH داخل سلولی است. اگر pH داخل سلولی افزایش یابد ترشح H^+ کم و چنانچه به عکس pH داخل سلول کاهش یابد، ترشح H^+ افزایش پیدا می کند. این هیدروژن محصول تجزیه اسیدکربنیک است و از این جهت این روند را H_2CO_3 derived H^+ secretion نامیده اند.

ولی باید به این موضوع فکر کرد که pH داخل سلول را چه عواملی تعیین می کنند؟

برای پاسخ به این سئوال به دو عامل اصلی می رسیم. pH شریانی و غلظت پلاسمائی یون پتاسیم. به بینیم چگونه به این نتیجه رسیده ایم:

- pH شریانی :

علت اولیه اسیدوز یا کاهش بی کربنات و یا افزایش فشار سهمی CO_2 شریانی است. سازش کلیه با این تغییرات در هر دو حالت ۵-۴ روز طول می کشد. چون CO_2 به راحتی از غشاء سلول عبور می کند و انتقال آن سریع تر از H^+ و یا

یون HCO^-_3 است و افزایش فشار سهمی CO_2 در اسیدوز باعث ایجاد بی کربنات اضافی و بازجذب آن به خون می گردد . لذا انتظار می رود ترشح H^+ در اسیدوز تنفسی بیشترین باشد.

- غلظت یون پتاسیم K^+:

pH داخل سلولی مستقیماً با غلظت پلاسمائی K^+ ارتباط دارد. در نتیجه H_2CO_3 *derived* H^+ *secretion* در صورتی که غلظت K^+ پلاسما کم شده باشد افزایش می یابد و در هیپرکالمی کاهش پیدا می کند. زیرا در هیپوکالمی، یون پتاسیم سلول را ترک می کند و انتقال آن مسلماً غیر فعال است و یون H^+ وارد سلول می شود که تغییری از نظر بار الکتریکی ایجاد نشود. لذا pH داخل سلول کم می شود و H_2CO_3-*derived* H^+ *secretion* افزایش می یابد. البته نتیجه دیگر آن قلیائی شدن نسبی پلاسما است.

در هیپر کالمی یون K^+ وارد سلول شده و برای ثبات الکتریکی، H^+ سلول را ترک می کند. لذا pH داخل سلول افزایش یافته و H_2CO_3 *derived* H^+ *secretion* کم می شود. در این شرایط، پلاسما به طور نسبی اسیدی می گردد.

- عامل دیگر در شرایط بیماری، بافتی از کلیه است که قادر به انجام کار می باشد (functioning renal tissue) :

در بیمارانی که اختلال پیشرفته کلیوی دارند pH خون آنان به طرف اسیدوز متمایل است زیرا ظرفیت ترشح H^+ در کلیه آنان کاهش یافته است.

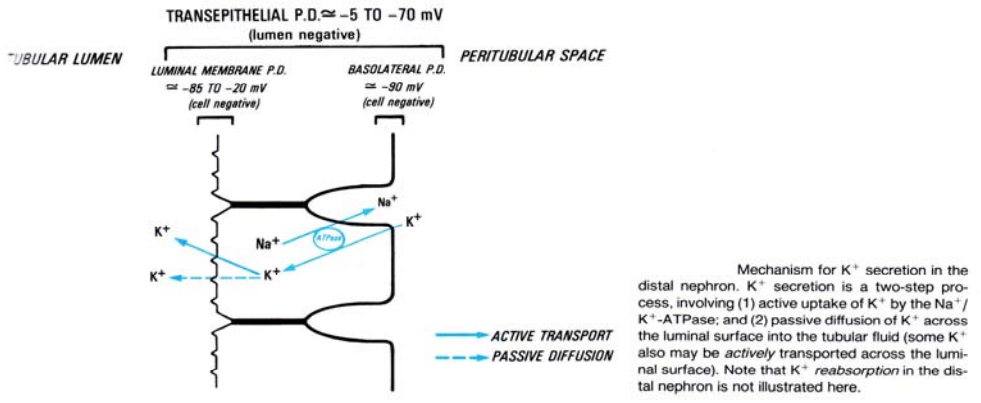
داروهائی که آنزیم انیدراز کربنیک را منع می کنند مثل Acetazolamide ، نقصان شدیدی در ترشح H^+ ایجاد می کنند و بیمار ممکن است به طرف اسیدوز برود.

ب : مکانیسم موثر بر لوله پروکسیمال :

از آنجاکه در لوله پروکسیمال، H_2CO_3 *derived* H^+ *secretion* همراه با حرکت یون Na^+ از درون لوله به داخل سلول اپی تلیال است. می توان انتظار داشت که ترشح H^+ در این لوله وابسته به میزان بازجذب Na^+ باشد. قبلاً در باره ارتباط بازجذب سدیم با حجم پلاسما صحبت شده است.

ج - مکانیسم موثر بر لوله دیستال :

انتقال H_2CO_3 *derived* H^+ *secretion* در لوله دیستال با بازجذب سدیم همراه نیست بلکه به علت بازجذب سدیم قویاً تحریک می شود. زیرا مقدار اختلاف پتانسیل دو طرف سلول اپی تلیال transepithelial potential difference آغاز کننده ترشح H^+ است (شکل ۳۶-۶). یعنی هر چه پتانسیل غشاء در درون لوله نسبت به پتانسیل اطراف لوله ای بیشتر منفی شود ترشح H^+ افزون تر می گردد. این منفی تر شدن ناشی از بازجذب سدیم است، لذا آلدوسترون موجب ترشح یون H^+ از لوله دیستال می گردد.



شکل ۳۶-۶

– دیورتیک هائی که مکانیسم اثر آن ها دفع بیشتر سدیم است مثل manitol در لوله پروکسیمال، furosemide در قسمت ضخیم بالا رونده هنله، موجب افزایش سدیم در لوله دیستال و در نتیجه افزایش بازجذب آن می گردد که خود منجر به بیشتر منفی شدن پتانسیل غشاء درون لوله ای سلول های اپی تلیال و ترشح بیشتر H^+ می گردند و ممکن است بیمار به طرف آلکالوز برود.

داروی دیورتیک فوروزامید برای بیماران با سابقه نقرس نباید تجویز شود زیرا این دارو باعث افزایش اسید اوریک خون می شود. لذا باید در طول درمان با این دارو غلظت ازت اوره BUN اندازه گیری شود. از طرف دیگردر بیمارانی که سنگ کلیه محتوی کلسیم دارند نباید تجویز شود چون این دارو دفع کلسیم را – به علت کمتر مثبت شدن غشاء لومینال ناشی از مهار انتقال Na-K-2Cl و کاهش ترشح پتاسیم – بالا می برد و رسوب کلسیم را بیشتر می کند.

از اثرات این دارو دفع پتاسیم و افزایش بیش از حد آلدوسترون در بیماران با کلیه سالم است که دفع پتاسیم را مضاعف نموده و همراه با آن یون های سدیم، کلرو Mg^{++} را نیز دفع می کند و آلکالوز ناشی از کمی کلراید وکمی پتاسیم خون در ۱۵٪–۱۰٪ بیماران دیده می شود. اثر آلدوسترون بازجذب سدیم و دفع پتاسیم و هیدرژن است.

اختلالات ساده اسید و باز Simple Acid - Base Disorders :

ترمینولوژی :

چنانچه pH خون شریانی کمتر از ۷/۳۵ گردد اسیدوز و بیش از ۷/۴۵ آلکالوز نامیده می شود. ولی تنها دانستن pH کافی نیست و باید علت تغییر pH را نیز در این نامگذاری وارد نمود. مرزی که برای جدا کردن علت اولیه اختلال pH تعیین شده است از Henderson Hasselbalch equation الهام گرفته شده است. به این معنی که تغییر CO_2 را مربوط به تنفس دانسته و آن را اسیدوز و یا آلکالوز تنفسی می نامند و از طرف دیگر تغییر در HCO_3^- را متابولیک دانسته و آن را اسیدوز و یا آلکالوز متابولیک نامیده اند ولی انطباق کامل این فرمول با بدن دور از ذهن به نظر می رسد زیرا بی کربنات در ارتباط مستقیم با CO_2 است و تغییرات تنفسی می تواند موجب تغییر در بی کربنات شود و از طرف دیگر بی کربنات و در اصل اسیدکربنیک تنها اسید موجود در بدن نیست و چندین اسید دیگر به بدن وارد و یا در آن تشکیل می شوند که مستقیماً در تعادل pH مایعات بدن شرکت دارند و در هنگام بیماری خود می توانند بهم زننده این تعادل باشند. لذا همانطور که در ابتدای بحث اشاره شده است برای اینکه نگرش ساده تری به تعادل اسید و باز بدن داشته باشیم و در ضمن نکات فوق را نیز در نظر بگیریم که محصول آن آموزش و یادگیری ساده تر این بحث پیچیده می باشد، اسیدهای بدن در دو نوع کربنیک اسید (CA) و اسید های غیر کربنیک (NCA) خلاصه می شوند. در این تقسیم بندی، اسیدکربنیک در ارتباط با تنفس و اسید های غیر کربنیک در ارتباط با متابولیسم است و هر یک از اختلالات اسید و باز با توجه به علت آن اینگونه تعریف می شوند (جدول۱۰– ۶) :

جدول ۱۰–۶ انواع اختلالات ساده اسید و باز و علل هر کدام از نظر مقدار اسیدهای کربنیکCA و غیرکربنیکNCA

نوع اختلال	علت
اسیدوز تنفسی	افزایش CA
آلکالوز تنفسی	کاهش CA
اسیدوز متابولیک	افزایش NCA
آلکالوز متابولیک	کاهش NCA

مهم اینکه وظائفی که دستگاه تنفس سالم در شرایط اختلالات متابولیک دارد دقیقاً منطبق بر فیزیولوژی آن است و آنچه که دستگاه کلیوی به آن مجهز است، در شرایط اختلالات تنفسی و یا عوامل دیگر ایجاد کننده اختلال pH, طبق تعاریف فوق وقوع پیدا می کند و تفهیم تغییرات اولیه و مکانیسم های جبرانی هر کدام بسیار ساده تر به نظر می رسد. کما اینکه جبران انواع مختلف اختلال در جدول (۱۱–۶) آمده است:

جدول ۱۱– ۶ انواع اختلالات ساده اسید و باز ، علل و مکانیسم های جبران هر کدام

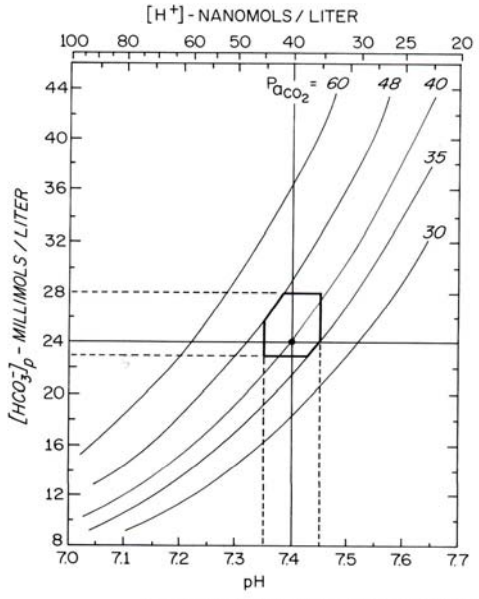
نوع اختلال	علت	جبران
اسیدوز تنفسی	افزایش CA	کاهش NCA به وسیله کلیه
آلکالوز تنفسی	کاهش CA	افزایش NCA به وسیله کلیه
اسیدوز متابولیک	افزایش NCA	کاهش CA به وسیله تنفس
آلکالوز متابولیک	کاهش NCA	افزایش CA به وسیله تنفس

بدیهی است کماکان در ارزیابی پارامترهای خونی، تشخیص، روندهای جبرانی، پاسخ به درمان از معادله هندرسن–هاسلباخ استفاده می شود و این معادله اساس کار را تشکیل میدهد. ولی مواردی مثل خط بافری خون blood buffering line با آزمایش های انجام شده به آن اضافه گردید و شرایط مختلف اختلالات اسید و باز و مسیر جبران آن ها را در جهت انطباق با بدن تفسیر و تحلیل کرده اند.

در شکل (۳۷–۶) ارتباط pH، غلظت بی کربنات و فشار سهمی CO_2 و غلظت یون H^+ با استفاده از معادله هندرسن–هاسلباخ رسم گردیده و وضعیت طبیعی فرد در محدوده های طبیعی هر یک از موارد ذکر شده و به صورت یک شش ضلعی در آمده است. بدین معنی که اگر نتایج اندازه گیری های خون شریانی فردی به شرح زیر باشد:

pH= ۷/۴ HCO_3^- = ۲۵*mEq/L* PP_{CO2} = ۴۰ *mmHg*

pH= ۷/۳۵ – ۷/۴۵ HCO_3^- = ۲۳/۵ – ۲۸*mEq/L* PP_{CO2} = ۳۵ – ۴۵ *mmHg* چون محدوده طبیعی است. لذا اختلالی در او دیده نمی شود و اگر قبلاً نیز اختلال اسید و باز داشته تا زمان گرفتن خون جبران شده و یا درمان گردیده است.

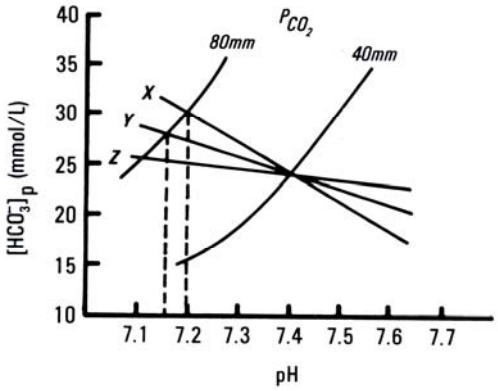


Normal acid-base range in humans living at sea level. Any point within the hexagon is within the range of variation of values measured in healthy, normal people. People living at higher altitudes have significantly different values. (After Davenport, *The ABC of acid-base chemistry*. Chicago, University of Chicago Press, 1958.)

شکل ۳۷–۶

- ظرفیت بافری خون Buffering Capacity of Blood :

خط بافری خون Blood-buffer line، شاخص ظرفیت بافری خون شناخته شده است. در خونی که حاوی مقدار طبیعی هموگلوبین است (۱۵ gr/dl) ، وقتی فشار سهمی CO_2 از ۴۰ به ۸۰ میلی متر جیوه افزایش پیدا کند pH خون ۰/۲ واحد کاهش می یابد (pH=۷/۲) x به عکس کاهش هموگلوبین به مقدار غلظت (۵ gr/dl) در همان شرایط تغییر فشار سهمی CO_2 ، pHخون ۰/۲۵ واحد کم می شود (pH=۷/۱۵) y. خط z شیب تغییرات ظرفیت بافری پلاسما را بدون هموگلوبین نشان می دهد. شرایط x یعنی با غلظت بیشتر هموگلوبین بافر بهتری است (شکل ۳۸-۶).



Blood-buffer lines as an index of the buffering capacity of blood. In blood with a normal hemoglobin concentration of 15 g/dl (*X*), the pH falls about 0.2 units (to 7.2) when P_{CO_2} increases from 40 to 80 mm Hg. In contrast, blood with a hemoglobin concentration of 5 g/dl (*Y*) exhibits a 0.25-unit decrease in pH (to 7.15) when P_{CO_2} increases from 40 to 80 mm Hg. The buffer line of plasma also is shown (*Z*). (Adapted from Davenport: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6 ed. Chicago: University of Chicago Press, 1974. © 1947, 1949, 1950, 1958, 1969, 1974 by the University of Chicago.)

شکل۳۸-۶

- اختلال حاد اسید و باز[۱۳] acute acid-base disorder = مرحله ساده و یا جبران نشده uncompensated

- اختلال مزمن اسید و باز[۱۴] chronic acid-base disorder = مرحله جبران شده compensated

استفاده از کلمات حاد و مزمن به "*جبران نشده و جبران شده*" ترجیح دارد زیرا در مرحله compensated ممکن است pH کاملاً جبران نشده باشد و یا مخلوطی از دو نوع اختلال را (mixed) نشان دهد لذا کاربرد کلمه مزمن ترجیح دارد.

- درباره جبران، اینگونه نوشته می شود که مثلاً "*جبران اسیدوز تنفسی با آلکالوز متابولیک است*" که مفهوم اصلی آن ایجاد آلکالوز نیست بلکه جبران به معنای رسانیدن pH به میزان طبیعی است و نه بیش از آن. اگر جبران اسیدوز منتهی به آلکالوز می شد تنظیم و تعادلی وجود نداشت و یک عدم تعادل به عدم تعادلی دیگر بدل می گردید.

تقسیمات دیاگرام pH- $[HCO_3^-]_p$:

۱- خط pH : بر روی محور x، نقاطی که بالاتر از ۷/۴ هستند نشان دهنده آلکالوز و نقاط پائین تر از آن مشخص کننده اسیدوز هستند.

۲- ایزوبار فشار سهمی CO_2 خون شریانی (Pco_2 isobar) بیشتر از ۴۰ میلی متر جیوه نشان دهنده هیپرکاپنه hypercapnia, و کمتر از ۴۰، هیپوکاپنه است.

۳- منطقه جبران کلیوی در حالت steady state

۴-دو منطقه از محدوده اسیدوز و آلکالوز متابولیک که نشان دهنده جبران تنفسی د رحالتsteady state است .

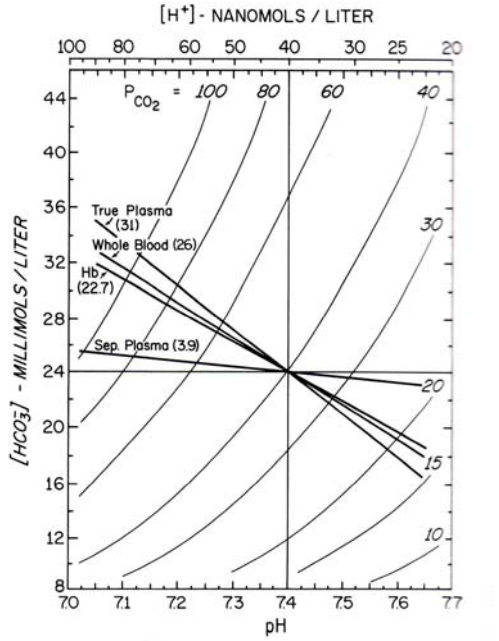
13. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.

14. به موارد ساده بالینی مراجعه شود.

دیاگرام pH- $[HCO_3^-]p$ توسط سه خط به شش منطقه تقسیم می شود. این سه خط عبارتند از:

- خط pH روی ۷/۴
- فشار سهمی CO_2 – ایزوبار ۴۰ میلی مترجیوه
- ECF titration curve که شیب طبیعی آن slykes ۱۱ است (شکل۳۹-۶).

true plasma	31 sl
whole blood	26 sl
ECF	11 sl
Hb	22.7



CO_2 titration curves of a sample of blood *in vitro* and its components. Acid is added or removed by increasing or decreasing Pa_{CO_2}. The amount of acid added is equal to the increase in $[HCO_3^-]$ because for every H^+ formed by the dissociation of H_2CO_3 a HCO_3^- also appears and nearly all the H^+ ions appearing combine with buffers. The negative of the slope of the titration curve, the buffer value (in sl) is shown in parentheses. True plasma buffer value (31 sl) is higher than that of whole blood because of the Donnan equilibrium which forces much of the HCO_3^- formed in the cell into the plasma. True plasma is plasma equilibrated with red cells and then separated for analysis.

شکل ۳۹-۶

buffer value :

Van Slyke ارزش بافری را ۰/۱ میلی مول اسید را برای هرگرم آن محاسبه می کند.

ارزش بافری پروتئین های پلاسما:

یک لیتر پلاسما حاوی ۷۰ گرم پروتئین است پس ارزش بافری آن ۷ sl =۷۰ × ۰/۱ است.

دخالت پلاسما در ارزش بافری خون با توجه به هماتوکریت ۳/۹ sl=۷ × ۰/۵۵ است. این رقم نشان می دهد که پروتئین های پلاسما فقط در یک ششم کل ارزش بافری خون شرکت می کند.

ارزش بافری هموگلبین:

یک لیتر گلبول قرمز ۲۰ میلی مول هموگلوبین دارد. یک لیتر خون ۰/۴۵ لیتر گلبول قرمز دارد.

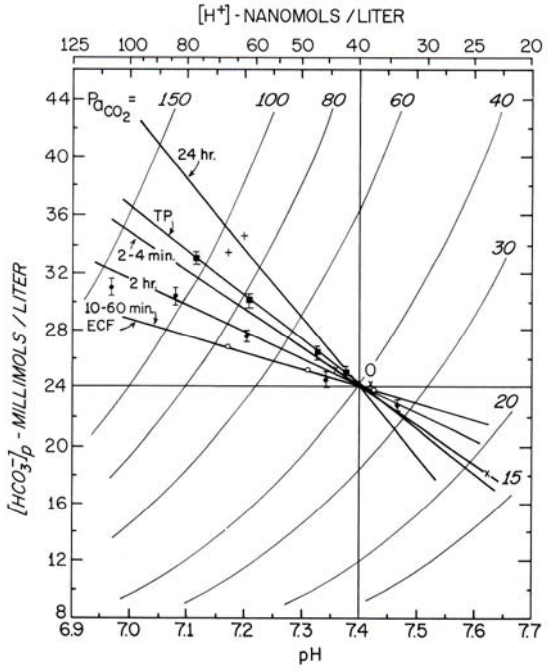
یک لیتر خون ۹ =۲۰ × ۰/۴۵ میلی مول هموگلوبین دارد.

ارزش بافری هموگلوبین در یک لیتر آب خون ۲۷ sl = ۹ × ۳

یک لیتر خون ۰/۸۴ لیتر آب دارد. ۲۲/۷sl = ۲۷ × ۰/۸۴

ارزش بافری کل خون شامل پروتئین های پلاسما و هموگلبین: ۲۶/۶sl = ۳/۹ + ۲۲/۷

– زمان های متفاوت بعد از افزایش ناگهانی فشار سهی CO_2 شریانی و تغییراتی که در فاکتورهای اندازه گیری شده حاصل گردیده است در شکل(۴۰–۶) دیده می شود.



CO_2 titration curves of the whole body, plotted on the $[HCO_3^-]$-*p*H diagram, at various times after a sudden increase in $P_{A_{CO_2}}$ (initial $[HCO_3^-]$ and *p*H adjusted so lines go through point 0). True plasma (TP, ■) and extracellular fluid (ECF) titration curves are shown for reference. Measurements were made on true arterial plasma. At 2 to 4 min after $P_{A_{CO_2}}$ change, buffer value had fallen from 31 to 27 sl (X); at 10 to 60 min to 11.6 sl (0), the buffer value of extracellular fluid. Thereafter buffer value increases again due to transmembrane H^+ transfer, carbonate release from bone and renal compensation. In dogs, buffer value is 18.6 sl after 0.5 to 2.0 hours (●), and approximately 48 after 24 hours (+). Reasons for early changes are illustrated in Figure 27–8. (2 to 4 min curve after Davenport, *The ABC of acid-base chemistry*, Chicago, University of Chicago Press, 1958; true plasma and 10 to 60 min curves after Brackett *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 1965, 272, 6–12; 0.5 to 2 hour curve after Cohen *et al.*, *J. clin. Invest.*, 1964, *43*, 777–786; 24 hour points after Polak *et al.*, *J. clin. Invest.*, 1961, *40*, 1223–1237.)

شکل ۴۰–۶

اسیدوز تنفسی Respiratory Acidosis :

اختلال اولیه در اسیدوز تنفسی، افزایش فشارسهمی CO_2 شریانی است و علت اصلی آن کم شدن تهویه آلوئولی (hypoventilation) است.

دانشجویان

- فکر می کنید چه مکانیسم هائی به hypoventilation می انجامد ؟

- مفهوم alveolar ventilation را بخاطر آورید. آیا می تواند علت آن از مرکز تنفسی، مجاری تنفسی، غشاء تنفسی و آلونول ها، اعصاب و عضلات تنفسی باشد ؟

.....

برای هر کدام مثالی می زنیم :

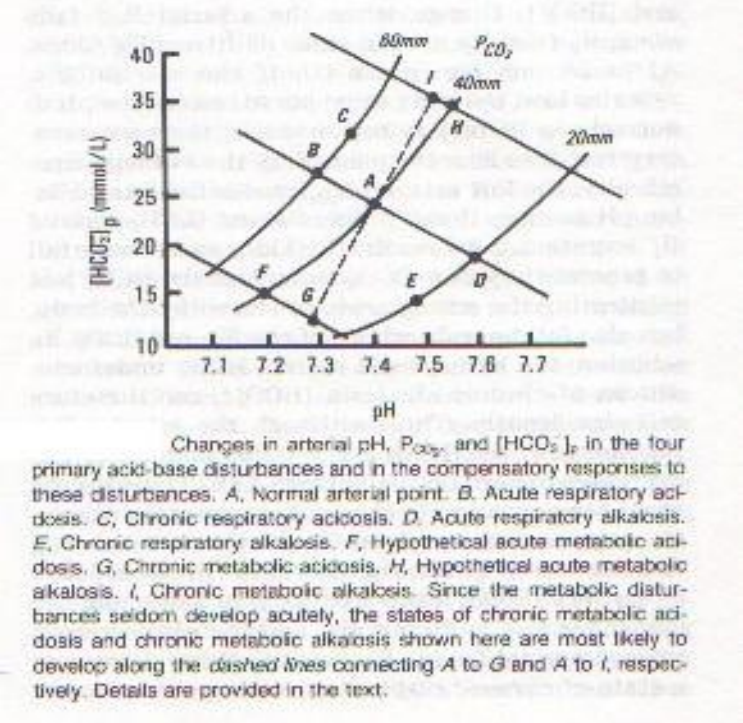
- مرکز تنفس با مصرف داروهائی مثل بیهوش کننده ها منع می گردد.
- مجاری تنفسی با بروز انسداد و یا بیماری آسم تهویه آلوئولی را کم می کند.
- پارانشیم ریه مثل آمفیزم
- عصبی عضلانی مثل Myasthenia

با بروز اسیدوز تنفسی حاد (افزایش CA)، فوراً مکانیسم های جبرانی وارد عمل می شوند که شامل بافر داخل سلولی یعنی بی کربنات است و به ازای هر ۱۰ میلی متر جیوه افزایش فشارسهمی CO_2 شریانی ($Paco_2$)، بی کربنات به میزان mEq/L ۱ اضافه می گردد.

در اسیدوز تنفسی مزمن (بیش از ۲۴ ساعت) مکانیسم کلیوی به افزایش mEq/L ۴ به ازای هر ۱۰ میلی متر جیوه افزایش $Paco_2$ می رسد ولی به هرحال بی کربنات سرم به بالاتر از mEq/L ۳۸ نمی رسد.

افزایش بی کربنات خون صرف خنثی نمودن H^+ بیشتری گردیده و NCA کاهش می یابد.

موقعیت انواع حاد و مزمن اختلالات اسید و باز در شکل (۴۱-۶) نمایش داده شده است.



Changes in arterial pH, P_{CO_2}, and $[HCO_3^-]_p$ in the four primary acid-base disturbances and in the compensatory responses to these disturbances. *A*, Normal arterial point. *B*, Acute respiratory acidosis. *C*, Chronic respiratory acidosis. *D*, Acute respiratory alkalosis. *E*, Chronic respiratory alkalosis. *F*, Hypothetical acute metabolic acidosis. *G*, Chronic metabolic acidosis. *H*, Hypothetical acute metabolic alkalosis. *I*, Chronic metabolic alkalosis. Since the metabolic disturbances seldom develop acutely, the states of chronic metabolic acidosis and chronic metabolic alkalosis shown here are most likely to develop along the *dashed lines* connecting *A* to *G* and *A* to *I*, respectively. Details are provided in the text.

شکل۴۱-۶

بعد از ۲۴ ساعت در صورت درمان نشدن مشکل تنفسی، فشار سهمی CO_2 بدون تغییر وبالا (مثلا ۶۰ میلی متر جیوه) باقی مانده و جبران روی منحنی $Paco_2$ به بالاتر سیر می کند. در نتیجه بی کربنات افزایش بیشتری یافته ولیpH به طبیعی نزدیک تر می شود.

آلکالوز تنفسی Respiratory Alkalosis :

علت اصلی این اختلال در زیاد شدن تهویه آلوئولی است. که کاهش CA نتیجه آن شده است.

دانشجویان

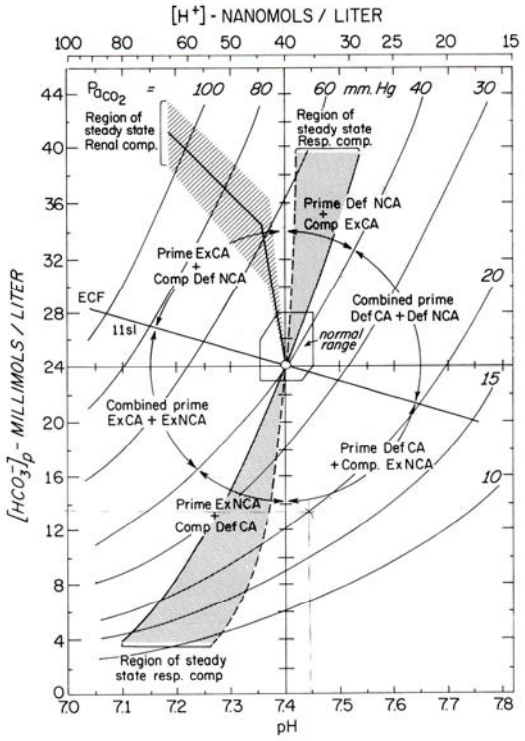
- فکر می کنید چه مکانیسم هائی به hyperventilation ختم می شود ؟
- افزایشalveolar ventilation در چه مواردی مشاهده می شود ؟
- آیا می تواند علت آن کمبود فشارسهمی اکسیژن در هوای استنشاقی باشد ؟ اگر جواب مثبت است با چه مکانیسمی ؟

.....

کاهش فشار سهمی CO_2، موجب کاهش تشکیل بی کربنات در سلول وکاهش بازجذب آن می شود. در این شرایط به ازاء هر ۱۰میلی متر جیوه کاهش فشار سهمی CO_2 ، mEq/L ۲ بی کربنات کم می شود.

در مدت ۶-۲ ساعت، جبران آلکالوز تنفسی با ادامه Pco_2 پائین، با کم شدن آمونیوم کلیوی، کاهش ترشح H^+ و دفع آن و نیز کاهش بازجذب بی کربنات فیلتر شده انجام می شود. پس در نوع مزمن به ازاء هر ۱۰ میلی متر جیوه کاهش فشار سهمی CO_2 ، mEq/L ۵ غلظت بی کربنات کم می شود.

بعد از این مدت چنانچه علت اولیه همچنان باقی مانده باشد، جبران روی منحنی Pco_2 پائین (مثلا ۲۰میلی متر جیوه) به طرف pH طبیعی مسیر خود را طی می کند و بی کربناتی که کم بود پس از چند ساعت کم تر شده ولی به pH طبیعی نزدیک تر می گردد (شکل۴۲-۶).



Six diagnostic regions of the $[HCO_3^-]_p$-pH diagram. The pH = 7.40 vertical line, Pa_{CO_2} = 40 mm Hg isobar and the ECF titration curve divides the $[HCO_3^-]_p$-pH, plane into six regions, denoted by curved arrows. The primary cause and compensatory response, if any, are shown for each region. Abbreviations: ExNCA = excess of noncarbonic acid (metabolic acidosis). ExCA = excess of carbonic acid (hypercapnia, respiratory acidosis). DefNCA = deficit of noncarbonic acid (metabolic alkalosis). DefCA = deficit of carbonic acid (hypocapnia, respiratory alkalosis). Comp = compensatory or compensation. Prime = primary cause or pathology.

شکل ۴۲-۶

اختلالات ساده اسید و باز و نحوه جبران آن ها در جدول (۱۲- ۶) آورده شده است.

Acid-Base Abnormalities and Appropriate Compensatory Responses for Simple Disorders

PRIMARY ACID-BASE DISORDERS	PRIMARY DEFECT	EFFECT ON pH	COMPENSATORY RESPONSE	EXPECTED RANGE OF COMPENSATION	LIMITS OF COMPENSATION
Respiratory acidosis	Alveolar hypoventilation ($\uparrow Pco_2$)	↓	↑Renal HCO_3^- reabsorption ($HCO_3^-\uparrow$)	Acute $\Delta [HCO_3^-] = +1$ mEq/L for each $\uparrow \Delta Pco_2$ of 10 mm Hg Chronic $\Delta [HCO_3^-] = +4$ mEq/L for each $\uparrow \Delta Pco_2$ of 10 mm Hg	$[HCO_3^-] = 38$ mEq/L $[HCO_3^-] = 45$ mEq/L
Respiratory alkalosis	Alveolar hyperventilation ($\downarrow Pco_2$)	↑	↓Renal HCO_3^- reabsorption ($HCO_3^-\downarrow$)	Acute $\Delta [HCO_3^-] = -2$ mEq/L for each $\downarrow \Delta Pco_2$ 10 mm Hg Chronic $\Delta [HCO_3^-] = 5$ mEq/L for each $\downarrow \Delta Pco_2$ of 10 mm Hg	$[HCO_3^-] = 18$ mEq/L $[HCO_3^-] = 15$ mEq/L
Metabolic acidosis	Loss of HCO_3^- or gain of H^+ ($\downarrow HCO_3^-$)	↓	Alveolar hyperventilation to ↑ pulmonary CO_2 excretion ($\downarrow Pco_2$)	$Pco_2 = 1.5[HCO_3^-] + 8 \pm 2$ Pco_2 = last 2 digits of pH × 100 $Pco_2 = 15 + [HCO_3^-]$	$Pco_2 = 15$ mm Hg
Metabolic alkalosis	Gain of HCO_3^- or loss of H^+ ($\uparrow HCO_3^-$)	↑	Alveolar hypoventilation to ↓ pulmonary CO_2 excretion ($\uparrow Pco_2$)	$Pco_2 = +0.6$ mm Hg for $\Delta [HCO_3^-]$ of 1 mEq/L $Pco_2 = 15 + [HCO_3^-]$	$Pco_2 = 55$ mm Hg

Adapted from Bidani A, DuBose TD Jr: Cellular and whole body acid-base regulation. *In* Arieff AI, DeFronzo RA (eds): Fluid, Electrolyte, and Acid Base Disorders, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, 95.

جدول ۱۲-۶

-اسیدوز متابولیک :

علت اصلی آن مستقیم و یا غیر مستقیم افزایش یون هیدروژن مربوط به اسیدهای غیرکربنیک NCA است که به علت مصرف شدن بی کربنات برای خنثی نمودن یون های H^+ اضافی همراه با کاهش بی کربنات خواهد بود.

علل ایجاد اسیدوز متابولیک به قدری متنوع و پراکنده است که شاید تشخیص آن به آسانی ممکن نباشد و با توجه به لزوم تشخیص فوری و درمان علت اولیه باید راهی برای ساده شدن تشخیص آن پیدا کرد که بدون تقریب و اشتباه، پزشک را به تشخیص نزدیک کند.

با اینکه پلاسمای خون حاوی چندین کاتیون و آنیون است و هر یک می تواند در جریان اختلال اسید و باز تغییر یابد از بین کاتیون ها یون Na^+ و از بین آنیون ها یون های Cl^- و HCO_3^- انتخاب شده اند. علت انتخاب این آنیون ها روندهای انتقالی است که بین کلر و بی کربنات و تعویض آن ها در غشاء سلول و بین بی کربنات و سایر آنیون های مربوط به NCA در بدن وجود دارند.

همانطور که میدانید بین غلظت سدیم و مجموع یون های Cl^- و HCO_3^- به طور طبیعی اختلافی وجود دارد که مقدار آن $۹ \pm ۳\ mEq/L$ است و Anion Gap (AG) نام گرفته است. بدیهی است اگر مجموع غلظت یون های کلراید و بی کربنات تغییری نکندAnion Gapهم تغییری نخواهد کرد و چنانچه اسیدوز متابولیک نوعی باشد که در آن مجموع این دو یون تغییر نماید Anion Gap نیز تغییر می نماید. هر یک از این حالات شامل چند اختلال است که منجر به اسیدوز متابولیک می گردند.

در *lactic acid acidosis*، پلاسمای خون حاوی یون lactate است و هیدروژن آن توسط بی کربنات خنثی می شود و یون کلر نیز مصروف تعادل یونی می گردد لذا غلظت هر دو آنیون کاهش یافته و AG افزایش می یابد.

$$Na^+ - (HCO_3^- \downarrow + Cl^- \downarrow) \succ ۹ \pm ۳\ mEq/L$$

Hyperchloremic Acidosis: در این نوع اسیدوز متابولیک غلظت یون کلراید افزایش یافته و لذا مقدار یون بی کربنات به همان میزان کاهش می یابد زیرا بی کربنات مصروف خنثی نمودن H^+ اسیدکلریدریک می شود بنابراین در این گروه به دلیل فوق Anion Gap تغییری نکرده است.

$$Na^+ - (HCO_3^- \downarrow + Cl^- \uparrow) = ۹ \pm ۳\ mEq/L$$

لذا برای تشخیص علت اسیدوز متابولیک از اندازه گیری هائی که باید علاوه بر غلظت بی کربنات P_{CO2} ,pH,از خون شریانی انجام گیرد مقدار Na^+ و Cl^- خون شریانی بیمار نیز لازم است تا بتوانAnion Gap را محاسبه نموده و گروهی را که بیمار در آن قرار دارد پیدا کرد.

- اسیدوز متابولیک با افزایش Anion Gap:

۱. Ketoacidosis
۲. L-lactic acid
۳. کاهش دفع NH_4^+
۴. Proximal renal tubular acidosis (RTA) Type II
۵. (Classic) Distal renal tubular acidosis Type I باعث کاهش یون K^+ می شود.
۶. Acetazolamide

- اسیدوز متابولیک بدون تغییر Anion Gap :

- Hyperchloremics Acidosis ناشی از :
  ۱- از دست دادن بی کربنات مثلاً در اسهال همراه با احتباس یون Cl^-
  ۲- رقیق شدن سریع بی کربنات پلاسما با تجویز سالین

۳- اضافه شدن اسیدکلریدریک به مایعات بدن

- جبران اسیدوز متابولیک با کاهش CA یعنی کاهش فشار سهمی CO_2 بوسیله Hyperventilation است. با توجه به دیاگرام pH $-$ HCO_3^- مسیر جبران به طرف فشار سهمی کمتر CO_2، بی کربنات پایین تر ولی نزدیک تر شدن pH به میزان طبیعی است که بدن با وجود کاهش بیشتر CO_2 و بی کربنات به pH طبیعی نزدیک می شود. سپس د رمسیر pH طبیعی بدن به نزدیک تر شدن به سطح طبیعی بی کربنات و فشار سهمی CO_2 با حداکثر ظرفیت به جبران ادامه می دهد.

آلکالوز متابولیک :

در این اختلال pH خون شریانی ناشی از کاهش NCA، افزایش یافته که همراه با افزایش $Paco_2$ است. بدیهی است غلظت یون بی کربنات نیز در این شرایط بالاست. به طور مثال در استفراغ - مصرف دیورتیک هایی چون Thiazides , Furosemide - اختلال در بازجذب $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ د رقسمت ضخیم لوله بالا رونده هنله - انسداد شریان کلیوی و کاهش K^+ به آلکالوز متابولیک ختم می شوند.

جبران این اختلال با افزایش CA یعنی Hypoventilation است. در این حالت مسیر جبران بر افزایش فشارسهمی CO_2 خون شریانی استوار است که همراه با کم تر شدن بی کربنات ولی نزدیک تر شدن به pH طبیعی ادامه می یابد. ترشح و دفع بی کربنات مکانیسم جبرانی دیگری است که کلیه ها در این شرایط توانائی جالب توجهی از خود نشان می دهند که در بخش انتقال بی کربنات ذکر گردیده است.

دانشجویان

- مثال های آورده شده در جدول(۱۳-٦) را با استفاده از نقشه pH–bicarbonate در شکل (٤۲-٦)تمرین کنید و تشخیص های خود را در مقابل هر کدام بنویسید.

	pH	Pa_{CO_2} (mm Hg)	$[HCO_3^-]p$ (mmol/L)	Total CO_2 (mmol/L)	Excess (+) or Deficit (−) of Noncarbonic Acid (mmol/L)
A.	*7.45*	*20*	13.5	14.1	10
B.	*7.34*	*60*	32	33.8	−7
C.	*7.21*	67	26	*28*	0
D.	*7.28*	*40*	18.5	19.7	7
E.	7.43	*50*	31.5	*33*	−6.5
F.	*7.33*	*32*	16	17	9
G.	*7.60*	*25*	24	25	−2.5

Note: Italicized numbers were given in the original problem.

جدول ۱۳-۶

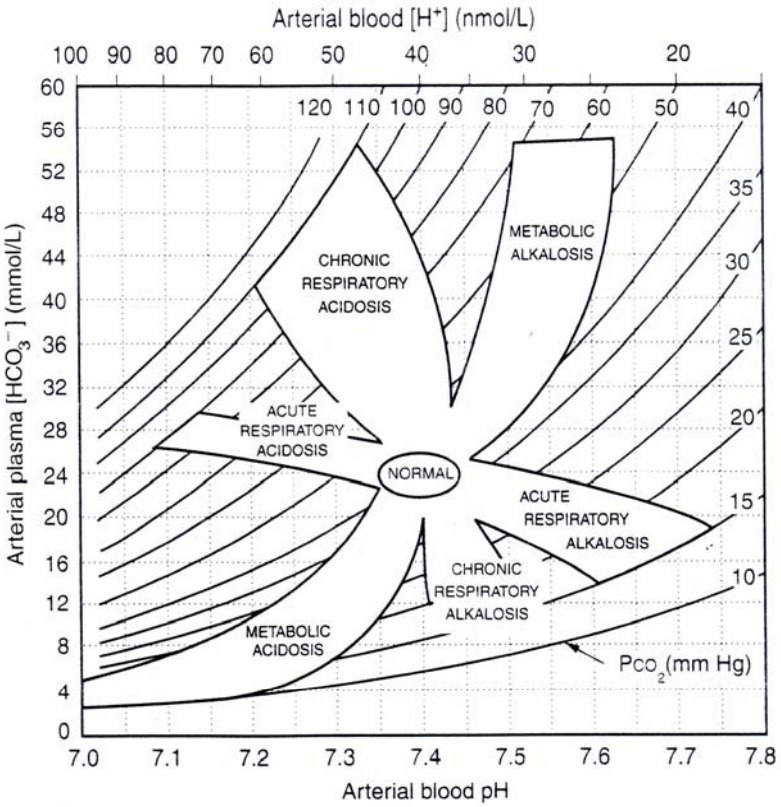
- در جدول(۱۴-۶) تشخیص موارد داده شده است. اگر نتوانسته اید به جواب درست برسید این مبحث را با دقت بیشتری مطالعه کنید.

	pH	Pa_{CO_2} (mm Hg)	$[HCO_3^-]p$ (mmol/L)	Total CO_2 (mmol/L)	Excess (+) or Deficit (−) of Noncarbonic Acid (mmol/L)	"Diagnosis"
A.	*7.45*	*20*	13.5	14.1	10	Partially comp. hypocap., renal transient
B.	*7.34*	*60*	32	33.8	−7	Partially comp. hypercap., nearly steady-state
C.	*7.21*	67	26	28	0	Hypercap., no comp., transient, (see point E′, Fig. 27–16)
D.	*7.28*	*40*	18.5	19.7	7	Excess NCA, no comp., transient (see point E, Fig. 27–16)
E.	7.43	*50*	31.5	*33*	−6.5	Deficit of NCA; resp. comp., steady-state
F.	*7.33*	*32*	16	17	9	Excess NCA with partial resp. comp., steady-state
G.	*7.60*	*25*	24	25	−2.5	Combined hypocap. and deficit of NCA, transient

Note: Italicized numbers were given in the original problem.

[15]جدول ۱۴-۶

نتایج اندازه گیری ها و تشخیص موارد را با استفاده از Acid – base nomogram (شکل ۴۳-۶) مجدداً تمرین کنید. این شکل همان نقشه ای است که معمولاً در سال های بعد از آن استفاده خواهید کرد.



شکل ۴۳-۶

15. به موارد ساده بالینی مراجعه شود

جالب است بدانید که دستگاه های Blood Gas، مقادیرpH، Pco_2 و Po_2 را در خون شریانی بیمار اندازه می گیرند ولی بقیه را مثل غلظت بی کربنات و یا Base Excess را به صورت invitro و طبق فرمول های مربوطه محاسبه کرده و گزارش می کنند.

تشخیص اختلالات اسید و باز:

هرگز نمی توان از تشخیص بیماری سخن گفت و صحبت را از آزمایش ها، فرمول و منحنی آغاز کرد. مسلماً آنچه از گرفتن یک شرح حال کامل و دقیق و معاینه بالینی بیمار به دست می آید تعیین می کند که اندازه گیری ها با چه اهدافی باید انجام گرفته و بررسی شوند. بر اساس آنچه در بحث اسید و باز گفته شد باید پس از گرفتن شرح حال و معاینه بالینی این اقدامات به ترتیب انجام شوند :

۱- در تمام بیماران مبتلا به اختلال اسید و باز،

برای پیشگیری از هر نوع اشتباهی در بررسی بیمار باید گاز های خون شریانی، pH, $Paco_2$هم زمان با الکترولیت های پلاسما $C1^-, K^+, Na^+, (totalCO_2), HCO_3^-$ اندازه گیری شوند.

همانطور که ذکر شد دستگاه آنالیز کنندهBlood Gas ، غلظت بی کربنات را با استفاده از معادله هندرسن- هاسلباخ گزارش می کند. پزشک باید مقدار محاسبه شده را با مقدار بی کربنات اندازه گیری شده توسط آزمایشگاه و در زمره الکترولیت ها با هم مقایسه نموده و توجه داشته باشد که اختلاف این دو عدد نباید بیش از $2-3mEq/L$ باشد. اگر بیشتر بود یا نمونه ها هم زمان اندازه گیری نشده اند و یا در اندازه گیری ها اشتباهی وجود داشته است.

۲- آنالیز مقادیر به دست آمده از آزمایشگاه :

الف – باید دانست غلظت هیدروژن در خون چقدر است ؟

$[H^+] = ۴۰nM$ در $pH = ۷/۴۰$

$[H^+] = ۱۰۰nM$ در $pH=۷/۰۰$

ب- برای هر ۰/۱۰ واحد کاهش pH خون، $10nM$ غلظت هیدروژن افزایش می یابد و به $50nM$ می رسد .

$[H^+]nM$	pH unit
۴۰	۷/۴۰
۱۰۰	۷/۰۰
۵۰	۷/۳۰

اگر $Paco_2 = 25mmHg$ باشد، غلظت بی کربنات از معادله (۲) هندرسن - هاسلباخ چنین محاسبه می شود:

$$[H^+] = ۲۴\frac{PCO_2}{[HCO_3^-]} \qquad (۲)$$

$$[HCO_3^-] = ۲۴ \times \frac{Paco_2}{[H^+]}$$

$$= ۲۴ \times \frac{۲۵}{۵۰} = ۱۲mEq/L$$

پس باید دانست داشتن pH طبیعی به معنی داشتن فشار سهمی CO_2 و بی کربنات طبیعی نیست و یا داشتن بی کربنات طبیعی نشانه طبیعی بودن pH طبیعی نخواهد بود.

۳- محدوده جبران اختلالات اسید و باز:

پزشک باید این محدوده را بداند تا بتواند اختلالات ساده اسید و باز را از Mixed تشخیص دهد.این محدوده در شکل(۴۴- ۶) acid-base nomogram نمایش داده شده است و چنانچه نتایج آزمایش های بیمار در هر یک از این مناطق قرار گیرد با ۹۵٪ اطمینان نوع ساده اختلال اسید و باز مشخص می گردد. اگر نتایج در خارج از محدوده تعیین شده (سایه دار) قرار گرفت باید به نوع Mixed فکر کرد.

۴ - محاسبه کردن Anion Gap :

با استفاده از فرمول Anion Gap باید دریافت که آیا در بیمار مورد نظر Anion Gap تغییر نکرده و یا افزایش و شاید حتی کاهش یافته است. چون در هر یک از حالات فوق گروهی از بیماری ها و اختلالات قرار دارند که مثال هائی برای آن ها آورده شده است.

۵ - تشخیص بیماری با توجه به آنچه از تاریخچه و معاینه به دست آمده و انطباق آن ها با تحلیل نتایج:

اگر AG زیاد شده باشد نیاز هست این چهار علت high- AG acidosis را از هم تفکیک نمود:

۱- ketoacidosis
۲- lactic acid acidosis
۳- renal failure acidosis
۴- toxin-induced metabolic acidosis

و اگر AG تغییر نکرده بود hyperchloremic acidosis را باید مطرح نمود .

فیزیولوژی دستگاه ادراری تحتانی (lower urinary tract) :

کار طبیعی مجموعه راه تحتانی ادراری (micturition) به اهداف زیر ختم می شود:

- پر شدن مثانه به حد کافی و با فشار پائین
- تجمع ادرار با فشار کم در مثانه با کنترل کامل
- دفع متناوب و کامل ادرار در فشار کم

بدیهی است کنترل عصبی ارادی موجود در اهداف فوق در نوزاد انسان وجود ندارد و نیازمند تکامل است.

سیکل ادراری micturition cycle به دو فاز تقسیم می شود:

۱- پر شدن مثانه یا تجمع ادرار (urine storage)
۲- خالی شدن مثانه یا ادرار کردن (voiding)

این دو فاز متناوباً از منع رفلکس ادرار کردن و فعال نمودن رفلکس های تجمع ادرار به منع رفلکس های تجمع ادرار و فعال کردن رفلکس ادرار کردن تغییر می یابد و دوباره این سیکل ادامه پیدا می کند. شرایط اجرای این دو فاز به شرح زیر است:

پر شدن مثانه و تجمع ادرار:

۱- افزایش حجم ادرار همراه با تطابق مثانه با این افزایش که با فشار پائین داخل آن ادامه یابد. این شرایط تنها با افزایش کومپلیانس مثانه که از خواص جدار مثانه است امکان پذیر می گردد. این پرشدگی مستلزم داشتن احساس لازم نیز هست که بوسیله فیبرهای حسی منتقل می گردد.
۲- با افزایش فشار داخل شکمی، خروجی مثانه بسته بوده و همچنان بسته بماند.
۳- مثانه به طور غیر ارادی منقبض نگردد.

خالی شدن مثانه یا ادرار کردن:

۱- انقباض هماهنگ عضله صاف مثانه با قدرت و مدت کافی.
۲- کاهش مقاومت اسفنکتر داخلی (صاف) و خارجی (مخطط) همزمان با انقباض مثانه.
۳- عدم وجود انسداد آناتومیک در مسیر ادرار کردن.

لازم به ذکر است که اسفنکتر داخلی یک اسفنکتر فیزیولوژیک و نه آناتومیک است و تحت کنترل اراده نمی باشد.

اگر به دلائلی مثل صدمه و یا التهاب مزمن، فیبرهای الاستین مثانه بوسیله الیاف کلاژن جایگزین گردند کومپلیانس مثانه کاهش یافته و کار پرشدگی مثانه به حد طبیعی انجام نمی شود.

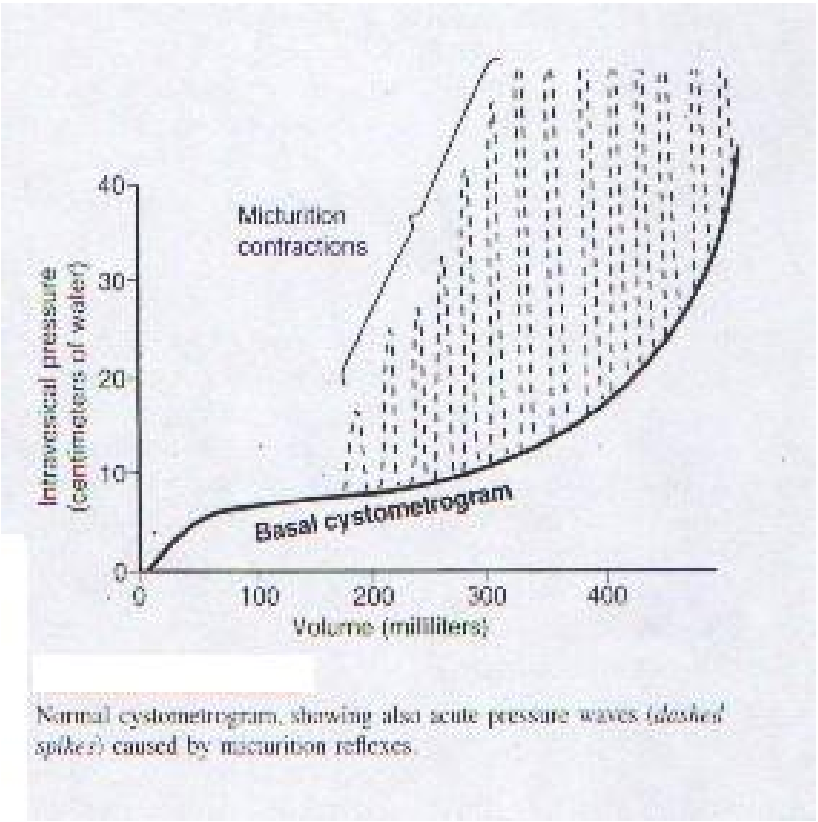
دانشجویان

- حالب ها از کجا آغاز و به کجا ختم می شوند ؟ عروق و اعصاب آن ها کدامند ؟
- عضله مثانه ، عروق و اعصاب آن کدامند ؟ اعصاب خود کار چگونه با عضله مثانه در ارتباط هستند ؟
- کنترل اسفنکترهای داخلی و خارجی از طریق چه اعصابی است ؟ منشاء این اعصاب از کجاست ؟

.....

کمپلیانس مثانه :

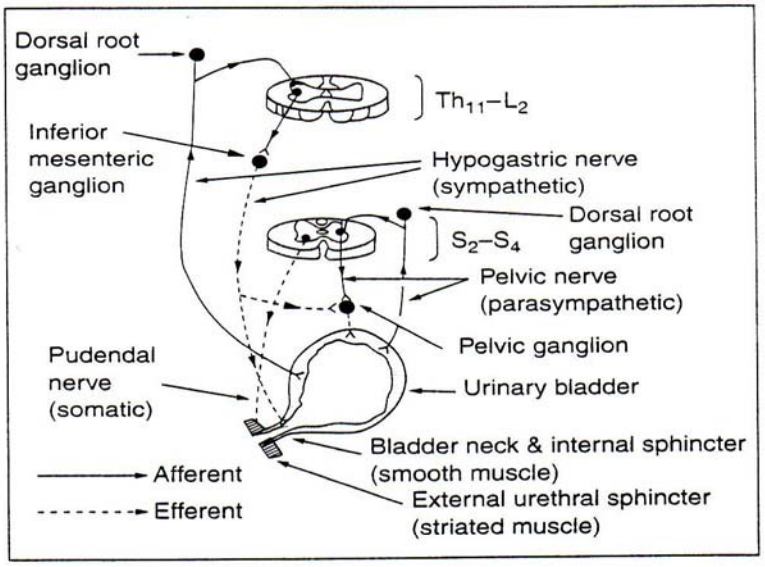
در حالیکه ۵۰-۳۰ سی سی ادرار در داخل مثانه جمع شده است فشار آن از صفر به ۱۰-۵ سانتیمتر آب می رسد، و وقتی حجم ادرار به۳۰۰-۲۰۰ سی سی می رسد با افزایش فشار همراه خواهد بود. به عبارت دیگر کمپلیانس مثانه در حجم های کم ادرار کم و سپس زیاد می شود و مکانیسم آن مربوط به ساختمان جدار مثانه است. تجمع ادرار بیش از ۳۰۰ سی سی به سرعت موجب افزایش شدید فشار مثانه می شود یعنی مجددا کمپلیانس جدار مثانه کم می شود.
انقباض های شدید و متناوب مثانه باعث افزایش ناگهانی فشار مثانه می گردد که از چند ثانیه تا یک دقیقه به طول می انجامد. این امواجی که در سیستومتروگرام مشاهده می شوند micturition waves نام دارند و به علت رفلکس micturition ایجاد می شوند (شکل ۴۴-۶).



Normal cystometrogram, showing also acute pressure waves (*dashed spikes*) caused by micturition reflexes.

شکل ۴۴-۶

آیا سیستم عصبی چه تأثیری بر پاسخ مثانه به پرشدگی می گذارد؟
ابتدا به شکل (۴۵-۶) توجه کنید.



Sympathetic, parasympathetic, and somatic innervation of the lower urinary tract. Sympathetic preganglionic pathways emerge from the thoracolumbar cord (Th_{11}–L_2) and pass to the inferior mesenteric ganglia. Preganglionic and postganglionic sympathetic axons then travel in the hypogastric nerve to the pelvic ganglia and lower urinary tract. Parasympathetic preganglionic axons which originate in the sacral cord (S_2–S_4) pass in the pelvic nerve to ganglion cells in the pelvic ganglia and postganglionic axons innervate the bladder and urethral smooth muscle. Sacral somatic pathways are contained in the pudendal nerve, which provides an innervation to the external urethral sphincter striated muscles. Afferent axons from the lower urinary tract are carried in these three nerves. (Reproduced from Yoshimura and de Groat with permission.)[7]

شکل ۴۵-۶

با مکانیسم رفلکس، تحریک گیرنده های کولینرژیک با ارجحیت تحریک گیرنده های آلفا – آدرنرژیک اسفنکتر داخلی توسط سیستم سمپاتیک موجب افزایش مقاومت آن می گردد و همچنین تحریک بیشتر گیرنده های بتا – آدرنرژیک (منع کننده) موجود در بدنه عضلانی صاف مثانه می باشد باعث کاهش کشش (tension) دیواره آن می گردد. از طرفی دیگر گیرنده های موجود در اسفنکتر خارجی باعث افزایش فعالیت ارسال تحریک از طریق عصب pudendal به نخاع گردیده و نتیجه آن منع مستقیم اعصاب حرکتی مثانه (motorneurons) در نخاع خاجی است.

در هنگام پر شدن مثانه ، افزایش فشار در مجرای خارجی ادرار به وجود می آید که ناشی از افزایش فرکانس ایمپالس های عصب pudendal است که با مکانیسم رفلکس، بتدریج فعالیت اسفنکتر خارجی افزایش می یابد (شکل ۴۶-۶).

ادرار کردن با انقباض طبیعی مثانه:

با اینکه عوامل زیادی در آغاز شدن ادرار کردن دخالت دارند در افراد بالغ فشار داخل مثانه و احساس اتساع مثانه است که مسئولیت اولیه شروع ارادی خالی کردن مثانه را داراست. اگر چه منشاء اعصاب پاراسمپاتیک مثانه (pelvic nerve) در نخاع خاجی است ولی مرکز هماهنگ کننده رفلکس ادرار کردن در ساقه مغز است و حلقه ای کامل عصبی در مکانیسم طبیعی ادرار

کردن شامل راههای عصبی بالارونده و پائین رونده نخاع در ارتباط با ساقه مغز و با درنظر گرفتن نفوذهای تسهیل کننده ومنع کننده از قسمت های مختلف مغز است.

مرحله پایانی یا خروج ارادی ادرار :

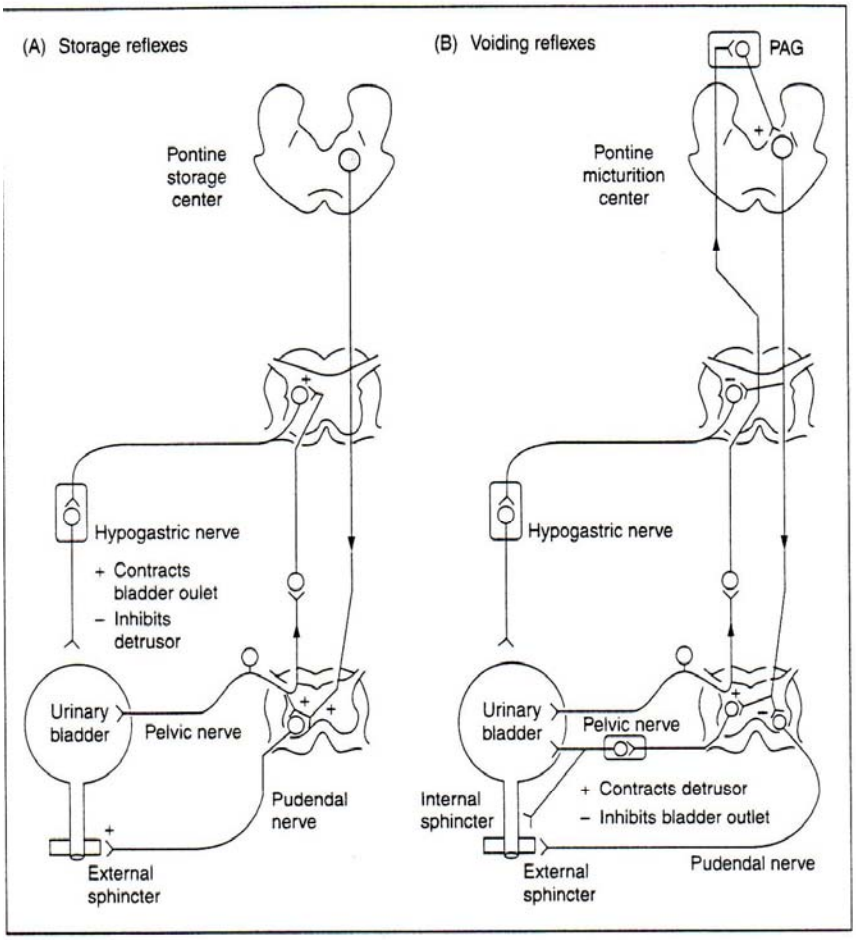
این مرحله با منع فیبر حرکتی اسفنکتر خارجی و منع تمام اثرات رفلکس سمپاتیک نخاعی که در مرحله پرشدگی مثانه فعال شده بودند انجام می شود. فعالیت فیبرهای پائین رونده پاراسمپاتیک عصب pelvic مسئول انقباض دیواره مثانه با هماهنگی بسیار قابل توجه است.کاهش مقاومت در اسفنکتر داخلی با منع رفلکس هائی که برای کنترل عدم خروج ادرار در فاز پرشدگی مثانه فعال شده بودند انجام می شود. این کاهش مقاومت می تواند با بازگشت فعال اسفنکتر داخلی به حالت استراحت نیز احیاناً با واسطه nitric oxide (نه آدرنرژیک و نه کولینرژیک NANC) انجام گردد.

رفلکس های دیگری که از انقباض مثانه و همچنین با عبور ادرار از مجرای خارجی ادرار آغاز می شوند ممکن است تخلیه کامل مثانه را نیز باعث شوند.

ایمپالس های تسهیل کننده و منع کننده فوق که از سطوح مختلف سیستم عصبی مرکزی آغاز می شوند تأمین کننده کنترل کامل و آگاهانه ادرار کردن در بالغین است.

برای سهولت در درک این مکانیسم ها به شکل شماره ۴۶-۶ به دقت توجه کنید.

شکل ۴۶-۶



Neural circuits controlling continence and micturition. (A) Storage reflexes. During urine storage, bladder distention produces low-level firing in bladder afferent pathways, which in turn stimulates (1) the sympathetic outflow to the bladder outlet (bladder base and urethra) and (2) pudendal outflow to the external sphincter muscle. These responses are elicited by spinal reflex pathways. Sympathetic firing also inhibits detrusor muscle and transmission in bladder ganglia. A region in the rostral pons (the pontine storage center) increases external urethral sphincter activity. (B) Voiding reflexes. During elimination of urine, intense bladder afferent firing activates spinobulbospinal reflex pathways passing through the pontine micturition center, which stimulate the parasympathetic outflow to the bladder and internal sphincter smooth muscle and inhibit the sympathetic and pudendal outflow to the bladder outlet. Ascending afferent input from the spinal cord may pass through relay neurons in the periaqueductal gray (PAG) before reaching the pontine micturition center. (Reproduced from Yoshimura and de Groat with permission.)[7]

به طور خلاصه رفلکس هائی که در فازهای پرشدگی و تخلیه مثانه فعال هستند در جدول شماره ۱۵-۶ خلاصه شده اند.

Reflexes to the lower urinary tract

Afferent pathways	Efferent pathways	Central pathways
Urine storage Low-level vesical afferent activity (pelvic nerve)	1. External sphincter contraction (somatic nerves) 2. Internal sphincter contraction (sympathetic nerves) 3. Detrusor inhibition (sympathetic nerves) 4. Ganglionic inhibition (sympathetic nerves) 5. Sacral parasympathetic outflow inactive	Spinal reflexes
Micturition High-level vesical afferent activity (pelvic nerve)	1. Inhibition of external sphincter activity 2. Inhibition of sympathetic outflow 3. Activation of parasympathetic outflow to the bladder 4. Activation of parasympathetic outflow to the urethra	Spinobulbospinal reflexes Spinal reflex

جدول ۱۵-۶

ترتیب زمانی اعمالی که در هنگام ادرار کردن و پس از آن انجام می شوند ذر شکل ۱۶-۶ آورده شده است.

Voiding –	Post voiding
1-External sphincter relaxation	1-Detrusor relaxation
2-Trigon contraction	2-Trigon relaxation
3-Detrusor contraction	3-External sphincter contraction

شکل ۱۶-۶

تسهیل و منع رفلکس ادرار کردن توسط مغز :

مراکزی که در مغز روی رفلکس ادرار کردن اثر می گذارند عبارتند از:

- مراکز تسهیل کننده و منع کننده رفلکس ادرار کردن در ساقه مغز و به طور دقیق تر در pons قرار دارند.
- چندین مرکز منع کننده در مراکز مختلفی از کورتکس مغز قرار دارند که بیشتر منع کننده هستند.

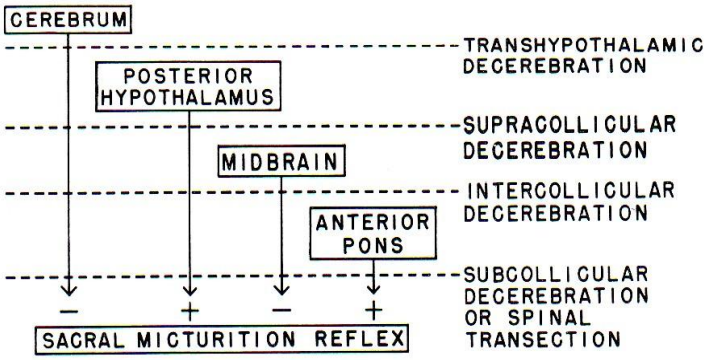
رفلکس ادرار کردن عمدتاً بوسیله مراکز منع کننده واقع درpons منع می شوند. ولی این مراکز می توانند تحریک کننده شوند. و به هر حال مراکز بالاتر به طور طبیعی کنترل نهائی را روی Micturition اعمال می کنند.

۱) مراکز بالاتر بخشی از رفلکس ادرار کردن را در حالت منع نگه می دارند مگر اینکه فرد تصمیم به ادرار کردن بگیرد.

۲) مراکز بالاتر می توانند ادرار کردن را منع کنند حتی اگر رفلکس ادرار کردن فعال شود.

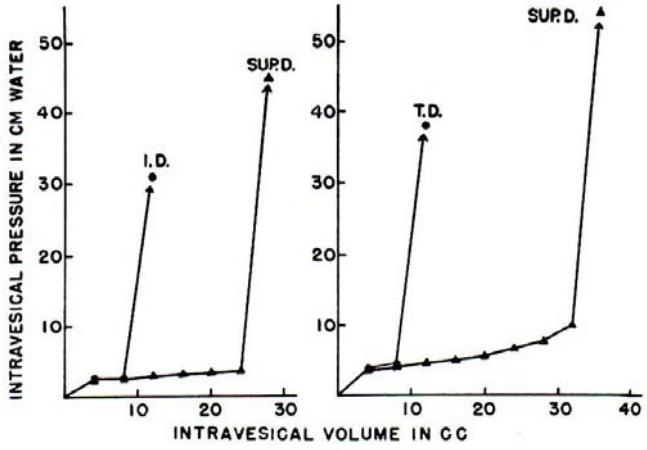
۳) وقتی زمان ادرار کردن فرا می رسد مراکز قشری می توانند مراکز موجود در ناحیه خاجی را تسهیل کنند که به شروع رفلکس ادرار کردن کمک شود و در همان زمان اسفنکتر خارجی را منع کند و تخلیه صورت گیرد. تخلیه ادرار ابتدا با انقباض عضلات شکم آغاز می شود و فشار داخل مثانه بالا می رود و جدار مثانه کشیده می شود. این کار مثانه را تحریک می کند و رفلکس ادرار کردن آغاز می شود و بطور همزمان اسفنکتر خارجی منع می گردد.

معمولاً تمام ادرار باید خالی شود و به ندرت ۱۰-۵ سی سی در مثانه باقی می ماند. خلاصه مطالب فوق در شکل(۴۷-۶) و (۴۸-۶) نمایش داده شده است.



A summarizing diagram indicating the net facilitatory or inhibitory action of various levels of the nervous system deduced from surgical procedures shown at the right. For simplicity, the diagram does not take into account the possibility that the descending pathways from the higher structures terminate on lower ones, including the bulbar reticular inhibitory and facilitatory areas of Kuru[36] and coworkers. (From Tang, *J. Neurophysiol.*, 1955, *18*, 583–595.)

شکل ۴۷-۶



Cystometrograms after transections of the brain stem establishing a posterior hypothalamic (right) and a midbrain (left) brain stem micturition center. For planes of transection and abbreviations see Figure 28–15, and for explanation see text. (From Tang and Ruch, *Amer. J. Physiol.*, 1955, *181*, 249–257.)

شکل ۴۸-۶

دانشجویان

- اگر فیبر های حسی مثانه تخریب شده باشد مثلtabetic bladder ، تونوس (قوام) مثانه چگونه خواهد بود و در این حالت بیمار چگونه ادرار می کند ؟
- ضایعه نخاعی در بالای ناحیه خاجی چه اشکالی در Micturition ایجاد می کند؟ بهترین مثال شوک نخاعی ناشی از این ضایعه است.
- اختلال در سیستم منع کننده ساقه مغز و یا قطع بخشی از نخاع که شامل این فیبرها بوده است چه اثری در رفلکس Micturition دارد ؟

.....

- رفلکس Micturition ایجاد نخواهد شد اگر اطلاعات حسی از مثانه به نخاع نرسد.
در این صورت فرد کنترل مثانه را از دست می دهد با اینکه فیبر های efferent دست نخورده اند و ارتباطات نوروژنیک با مغز کاملاً طبیعی است. در این شرایط به جای تخلیه متناوب ادرار، مثانه تا حدی که ظرفیت دارد پر می شود و چند قطره از مجرای خارجی ادرار خارج می گردد. این حالت بنام overflow incontinence و ناشی از مثانه آتونیک (atonic bladder) می باشد.
- اگر سگمان های خاجی مرکز رفلکس Micturition سالم باشند ولی نخاع در بالاتر از آن صدمه دیده باشد.
یک رفلکس ادرار کردن تعریف شده اتفاق می افتد ولی دیگر توسط مغز کنترل نمی شود. درچند روز یا چند هفته بعد از این صدمه، رفلکس ادرار کردن تضعیف می گردد چون ایمپالس های تسهیل کننده که از ساقه مغز و مغز روی مرکز رفلکس اثر می گذاشت وجود ندارند. چنانچه مثانه متناوباً بوسیله کات تر تخلیه گردد که از تخریب جدار مثانه به علت افزایش حجم زیاد جلوگیری شود، تحریک پذیری رفلکس به تدریج باز می گردد.
این ضایعه منجر به مثانه اتوماتیک (automatic bladder) می شود.

- اگر ضایعه نسبی در مغز و یا نخاع، بیشتر فیبر های منع کننده را تخریب کند:
این شرایط باعث ایجاد uninhibited neurogenic bladder می شود که تواتر ادرار کردن زیاد و بدون کنترل می باشد. زیرا ایمپالس های تسهیل کننده دائماً به نخاع می رسند و مرکز رفلکس را در سگمان های خاجی آنقدر تحریک پذیر نگه می دارند که کوچک ترین افزایش حجمی در مثانه آغاز گر یک رفلکس ادراری غیر قابل کنترل می شود و در نتیجه تواتر ادرار کردن را زیاد می کند(شکل ۴۵-۶).

مرد ۶۵ ساله ای به علت احساس فوریت برای ادرار کردن قادر به کنترل دفع ادرار نبوده و قبل از رسیدن به دستشوئی خود را خیس می کند. وی بدنبال سکته مغزی از چند ماهه قبل به این مشکل دچار شده است.

همانگونه که در درس اشاره شد، قشر مغزی نقش اساسی در کنترل ارادی ادرار دارد. بدنبال سکته مغزی ممکن است راههای ارتباطی بین قشر مغز و pons دچار آسیب شود در نتیجه ارتباط مهاری قشر مغز با مرکز ادراری pons مختل گردد. در حالیکه ارتباط مرکز نخاعی ساکرال و pons طبیعی است. پس بدنبال پر شدن مثانه احساس ادرار ایجاد و قوس رفلکس ادراری فعال می گردد ولی بعلت عدم فعالیت مناسب مهاری کورتکس، فرد قادر به کنترل ادرار بصورت کاملاً ارادی نبوده و در فاصله کوتاهی پس از شروع رفلکس، دفع ادرار اتفاق می افتد.

بررسی شرایط زیر نقش دستگاه های عصبی مربوط به مکانیسم ادرار کردن را بهتر روشن می کند:

۱- تخریب مرکز رفلکس در سگمان های S_3 - S_2 نخاع و یا ناحیه subcollicular با وجود هر میزان اتساع کـه بـه علـت تجمع ادرار در مثانه ایجاد شده باشد فوراً موجب می شود عضله مثانه منقبض نگردد و اسفنکتر خارجی باز نشود.

۲- با سالم نگه داشتن anterior pons و قطع در سطح intercollicular، رفلکس ادرار کردن در حجمی بسیار پائین تر در مثانه آغاز می گردد. چنانچه این بخش از پونز به صورت موضعی سرد شود رفلکس ادرار کردن از بین می رود. از این جهت پونز قدامی نقش یک مرکز قوی تسهیل کننده این رفلکس را دارد.

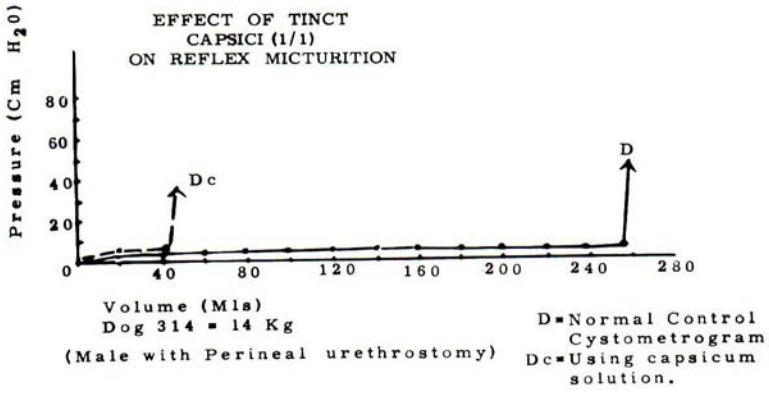
۳- چنانچه قطع در ناحیه supracollicular باشد مکانیسم منع کنندگی mid brain قابل مشاهده می گردد. در این شـرایط، آستانه حجمی که رفلکس را آغاز می کند کم تر از طبیعی ولی خیلی بیشتر از زمانی است که قطع ۲ انجام شده بود و کـار پـونز قدامی به تنهائی و بدون اثر mid brain بررسی می شد.

۴- حالتtranshypothalamic decerebration که در آن هیپوتالاموس خلفی سالم باقی مانده و نشان می دهد که دومین مکانیسم قوی تسهیل کننده رفلکس در این جاست.

۵- راه های بالارونده و پایین برنده که مراکز sacrospinal را به مناطق تسهیل کننده و منع کننده مغز ارتباط می دهند نفـوذ مغز را در ادرار کردن موجب می شوند. بدیهی است نه تنها باید به نقش هر یک از مراکز تسهیل کننده و یـا منـع کننـده توجـه داشت بلکه حاصل تعادل و هماهنگی بین این مراکز است که ادرار کردن به طور طبیعی انجام می گیرد.

در این راستا باید به تحریک پذیری سیناپس ها در مرکز رفلکس در نخاع خاجی نیز توجه داشت. کم شدن ورودی های تسهیل کننده از مراکز بالاتر به این مرکز موجب بالا رفتن حجم آستانه رفلکس (threshold volume) گردیده و به عکس افـزایش اعمال اثر تسهیل کننده ها باعث کاهش حجم آستانه می شوند.

۶- نقش سلامت مخاط مثانه در شکل (۴۹-۶) نمایش داده شده است.



Effect of mucosal irritant on reflex micturition. D, normal control. Dc, after infusion of bladder with tincture of capsicum. (From Sabetian, *Brit. J. Urol.*, 1965, *37*, 417–423.)

شکل ۴۹-۶

موارد ساده بالینی:

Facial appearance in acute glomerulonephritis showing characteristic periorbital oedema.

- پروتئین یوری Proteinuria :

دلایل عبور پروتئین از غشاء گلومرول در بیماری ها تغییر در ساختمان مویرگی آن است که در بعضی قسمت ها پوشش گلیکوپروتئین خود را از دست می دهند و بر حسب اندازه پروتئین و بار الکتریکی منفی که در غشاء باقی مانده است منجر به پروتئین یوری با شدت های مختلف می شود.

آنچه در ارتباط با کار کلیه حائز اهمیت است کاهش فشار کلوئیداسموتیک (انکوتیک) پلاسما است که در پروتئین یوری علاوه بر اثرات سیستمیک، به علت افزایش فشار انکوتیک ادرار و کاهش این فشار در پلاسما دفع بیشتر آب از طریق ادرار است که در کنار آثار دیگر آن بروز می کند.

مرد ۳۵ ساله با سابقه ۱۵ ساله ابتلاء به دیابت به دلیل تورم اندام تحتانی به درمانگاه مراجعه کرده است. در آزمایش ساده ادراری دفع پروتئین مشهود است. پس از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته، میزان دفع پروتئین از راه ادرار، معادل ۶۰۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت گزارش شده است.

در افراد طبیعی، میزان دفع پروتئین از راه ادرار بستگی به رژیم غذائی آنان داشته و حداکثر ۱۵۰ الی ۱۸۰ میلی گرم در روز می باشد. دفع پروتئین بیش از مقادیر فوق ممکن است ناشی از بیماری های پارانشیم کلیه باشد مثل فشار خون بالای شریانی ، بیماری های متابولیک، بدخیمی ها ، بیماری های عفونی ، بیماریهای ایمونولوژیک و ارثی.

در بیمارفوق ، بیماری دیابت باعث آسیب به غشاء گلومرولها شده و با ایجاد تغییرات ساختمانی، باعث دفع مقادیر فراوان پروتئین از جمله آلبومین از راه ادرار می شود. بدنبال کاهش سطح آلبومین سرم و کاهش فشار انکوتیک داخل عروقی، آب به سمت مایع بینابینی حرکت کرده و با تجمع در آن باعث ایجاد ادم بینابینی می شود که بصورت تورم اندام ها (ادم) نمایان می شود.

- هیپوآلبومینمی Hypoalbuminemia :

غلظت آلبومین در پلاسما ۵/۵ – ۳/۶ گرم در صد سی سی پلاسماست. این مولکول در پلاسما دارای بار منفی بوده و با توجه به وزن مولکولی آن که ۶۶۰۰ دالتون است و بار منفی غشاء گلومرول، عبور آن به حدی است که بیشتر از ۳۰ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعته دفع نمی شود. میکروآلبومین یوری یکی از نشانه های نفروپاتیک دیابتیک است.

کاهش آلبومین خون باعث کاهش کلسیم تام سرم می شود که از یک طرف ممکن است به نقصان Mg^{+2} خون بیانجامد و از طرف دیگر به علت ارتباط کلسیم با فسفات و ویتامین D باعث اختلالاتی در هر کدام بشود.

- دفع قند در ادرار:

معمولا قند در ادرار نیست ولی وجود کمتر از ۱۵۰ میلی گرم گلوکز در ادرار ۲۴ ساعته را نیز طبیعی می دانند. در این خصوص باید به دو نکته توجه داشت:

۱. وجود عللی که آستانه دفع قند را تغییر می دهند:

- عواملی آستانه دفع قند را بالا می برند مثل دیابت که در آن آستانه >250mg/100cc, >13.9mmol/L خواهد بود.
- شرایط و بیماری هایی که آستانه دفع قند را کم می کنند:
  - به هر علتی که قند خون سریعا افزایش یابد مثل حاملگی طبیعی، dumping و بعد از گاستر کتومی (برداشتن معده).
  - بیماری های قسمت Tubulointerstitial
  - سوختگی و عفونت
  - کم بودن مادرزادی کاریرهای بازجذب کننده قند (سندرم فانکونی)

۲. روش اندازه گیری قند در ادرار و عوامل موثر بر آن:

- اثر سرعت جریان ادرار بر غلظت قند آن باجمع آوری ادرار۲۴ ساعته کاهش می یابد در حالیکه با spot testing این اثر بیشتر است.
- کاهش pH ادرار و یا افزایش ketones و غلظت نمک با Reagent strip test ممکن است نتیجه منفی کاذب دهند.

- شوک گردش خون و واکنش دفاعی مغز:

علت اولیه شوک گردش خون، کاهش بازده قلب در ارتباط با نیاز بدن است که منجر به کاهش فشار خون شریانی می شود. یکی از پیامدهای کاهش فشار خون، بروز هیپوکسی در بافت ها و از جمله مغز است. در این شرایط که می تواند به علت مثلا خونریزی شدید ایجاد شود، آن عده از سلول های مغز در بصل النخاع و هیپوتالاموس که مسئول تنظیم قلب و فشار خون هستند شدیدا سیستم سمپاتیک را تحریک می کنند تا بازده قلب و فشار خون تا حد امکان افزایش یابد. این اثر همراه با کاهش شدید GFR می باشد. به این واکنش defense reaction و یا CNS ischemic response گفته می شود.

- کم آبی بدن Dehydration:

کم آبی بدن به شرایطی اتلاق می شود که سرعت دفع آب از بدن از میزان ورودی بیشتر باشد. بسته به دلایل آن، فشار اسمزی پلاسما می تواند در حد طبیعی حفظ شده باشد، یا بدن الکترولیت ها و بخصوص پروتئین ها را بیش از میزان آب از دست داده باشد و یا به عکس مقدار آب بیش از الکترولیت ها کاهش یافته باشد که به ترتیب کم آبی بدن از نوع ایزوتونیک، هیپوتونیک و یا هیپرتونیک می باشد.

بدیهی است در هر حال فشار هیدروستاتیک خون کاهش یافته و چنانچه علت اختلال برطرف نشده و مواد از دست رفته جایگزین نشوند کلیه از محدوده خود تنظیمی جریان خون خارج شده و GFR کم می شود که در صورت پیشروی کلیه را به طرف نارسایی می برد.

- کلیه و بیماری پر فشار خونی Hypertension :

می توان گفت کلیه ها در پاتوژنز بیماری پرفشار خونی دخالت دارند. بعد از گلومرولونفریت استرپتوکوکی، ابتلای به تقریبا تمام بیماری های ایجادکننده نارسایی مزمن کلیوی و تنگی شریان کلیوی، مثال هایی برای علل افزایش غیر طبیعی فشار خون شریانی هستند. از طرف دیگر پرفشارخونی سیستمیک از عوارض بیماری های مزمن کلیوی نیز هست و توجه به درمان پرفشارخونی مثلا بعد از گلومرولونفریت، بروز نارسایی مزمن کلیوی را به تاخیر می اندازد چون در صورت بروز آن راهی جز دیالیز و یا پیوند کلیه نخواهد بود.

- تنگی شریان کلیوی و انشعابات بزرگ آن :

این مشکل یک اختلال مادرزادی است که به علت کاهش فشار هیدروستاتیک موجود در بعد از تنگی، سلول های اختصاص یافته دستگاه ژوکستاگلومرولار را با کاهش فشار خون مواجه می کند که آغازگر روند رنین آنژیوتانسین است، و با اینکه کاهش فشار خون شریانی در محدوده شریان کلیوی است ولی کلیه یک واکنش با اثر سیستمیک از خود نشان می دهد و باعث بالا رفتن فشار خون در بدن می شود که Renal Hypertension نام گرفته است. لذا داروهای بلوک کننده آنژیوتانسین آن را کم اثر می کند و جراحی در رفع تنگی موفق است.

- نارسایی کلیهRenal Failure :

وقتی به هر دلیلی کلیه ها نتوانند وظایف حیاتی خود را بخصوص در زمینه مسئولیت های homeostatic انجام دهند به سرعت تغییرات شدیدی در حجم مایعات و محتوای آن در بدن ایجاد می شود. با نارسایی کلیه حجم ادرار کم شده و یون پتاسیم، اسیدها و مایع در یکی دو روز اول احتباس پیدا می کنند و باعث مرگ می شوند. مگر اینکه با همودیالیز به موقع، مایع بدن و الکترولیت ها را به حالت تعادل بازگردانند.

- نارسایی حاد کلیه :

پسر بچه ۱۴ ساله ای به دلیل ضعف و بی حالی شدید و کاهش سطح هوشیاری به اورژانس آورده شده است. مادر بیمار اظهار می کند که فرزندش از یک هفته قبل دچار اسهال آبکی شدیدی شده است. در آزمایشات به عمل آورده Cr= 6.5 mg/dl و BUN=160 mg/dl گزارش گردیده است. حجم ادرار دفعی بسیار ناچیز است.

همانگونه که قبلاً توضیح داده شده، کاهش شدید حجم داخل عروقی باعث کاهش فشار هیدرواستاتیک و لذا کاهش سریع GFR می شود که بصورت افزایش حاد BUN و Cr نمایان می شود. کاهش "شدید" فیلتراسیون گلومرولی نیز باعث کاهش تشکیل ادرار می شود. بدلیل تجمع ترکیبات مختلف از جمله اوره در بدن که ناشی از کاهش فیلتراسیون گلومرولی این مواد می باشد سطح هوشیاری کاهش یافته و ممکن است منجر به اغماء و تشنج و حتی مرگ شود.

افزایش BUN و یا Cr سرمی نمایانگر وجود نارسائی کلیوی است. هرگاه این افزایش به سرعت و در عرض چند ساعت تا چند روز ایجاد شود، بیمار دچار نارسائی حاد کلیه شده است.

این حالت به علت تضعیف حاد کار کلیه ایجاد می شود که می تواند دلایل قبل از کلیه، درون کلیوی و بعد از کلیه داشته باشد.

- **علل قبل از کلیه prerenal :**

در این شرایط کاهش پرفوزیون کلیه به وجود می آید که می تواند معلول نارسایی قلب و کاهش بازده آن باشد و یا علیرغم سلامت قلب، به علت خونریزی شدید و کاهش فشار هیدروستاتیک خون شریانی ایجاد گردد. آنمی و قلب ریوی نیز به کاهش جریان خون کلیوی منجر می شوند. کاهش فیلتراسیون گلومرولی در این شرایط تشکیل ادرار را تهدید می کند. فیلتراسیون کرآتینین و BUN نقصان یافته و غلظت آنها در خون افزایش پیدا می کند.

- **علل کلیوی intrarenal :**

واکنش های التهابی و ایمونولوژیک به طور منتشر بر گلومرول ها اثر می گذارد. گلبول های قرمز در ادرار یافت می شوند و نکروز لوله به علت صدمات ایسکمی و یا مواد نفروتوکسیک شرایط را وخیم می کند.

- **علل بعد از کلیهpostrenal :**

هر گونه انسداد و تنگی، از کالیس ها تا مجرای خارجی ادرار می تواند باعث افزایش فشار هیدروستاتیک درون نفرون گردیده و با کاستن جریان ادرار به نارسایی حاد کلیه منتهی شود. معمولا ایجاد سنگ و هرگونه انسداد در بالاتر از مثانه باید دوطرفه باشد تا منجر به بروز علائم اختلال در کلیه ها گردد و به علت ظرفیت کاری بسیار بالا در هر یک از کلیه ها اثرات نقصان کار در کلیه بیمار بوسیله کلیه دیگر پوشیده می شود.

سنگ های کلیه از جنس کلسیم، اورات و یا cystine متداول ترین علل انسداد مجاری فوقانی ادراری است.

- **نارسایی مزمن کلیه :**

خانم ۶۸ ساله ای به دلیل ضعف وبی حالی شدید و رنگ پریدگی به درمانگاه مراجعه کرده است.
بیمار سابقه ۲۰ ساله ابتلاء به فشار خون بالای شریانی را دارد که تحت درمان منظمی قرار نداشته است. در آزمایش های یک سال قبل بیمار مقادیر BUN و Cr سرمی به ترتیب عبارتند از 85 و 4.7 میلی گرم در دسی لیتر. در آزمایشات فعلی بیمار نیز BUN=105 mg/dl و Cr=5.6 mg/dl و هموگلوبین معادل 9 gr/dl است.
بالا بودن BUN و Cr به معنی کاهش عملکرد و فعالیت کلیه ها است و بدلیل اینکه در بیمار فوق حداقل یکسال از کم کاری کلیه ها می گذرد، لذا وی دچار نارسائی مزمن کلیوی است. طبق تعریف نارسائی کلیوی (بصورت کاهش GFR) بیش از سه ماه را نارسائی مزمن کلیوی می نامند و با توجه به اینکه هورمون EPO (اریتروپوئیتین) مهم ترین عامل در تکامل گلبولهای قرمز می باشد، لذا بیماران دچار نارسائی مزمن کلیوی مبتلا به کم خونی نیز می گردند.

در این نارسایی، فعالیتهای حیاتی که کلیه ها انجام می دهند تحت تاثیر بیماری های پیشرونده مثل دیابت، گلومرولونفریت تکرار شونده، نارسایی قلب و پرفشارخونی بدخیم قرار گرفته و به طور افزاینده ای نقش حیاتی کلیه از آن سلب می شود و بدون توجه به علل این بیماری ها به نارسایی مزمن کلیه ختم خواهد شد.
به علت احتباس اوره azotemia و acidosis از یکطرف و از دست دادن سدیم salt-losing kidney از طرف دیگر ثبات محیط داخلی را به طور مستمر به هم می زند. فیلتراسیون گلومرولی را بیشتر کاهش می دهد و تعادل سایر یون ها از جمله کلسیم و فسفات مختل می شود.
آنمی علامت دیگری است که در جریان نارسایی مزمن کلیه به وجود می آید و شاید هم گاهی اولین علامت باشد که بیشتر ناشی از اثرات ازتمی و اسیدوز بر مغز استخوان است .

نمونه سئوالات امتحانی:

هر سئوال بیش از یک جواب صحیح دارد. هر جمله نمره مستقل دارد.

- درباره غشاء گلومرولی:

الف- تنها راه ورود مواد به داخل ادرار است.

ب- کار آن نوعی تصفیه پلاسمای خون از مواد زائد است.

ج- از منافذ آن حتی اوره عبور می کند .

د- از آن گلبول های قرمز و سفید عبور کرده و وارد ادرار اولیه می شود.

- درباره مواد زیر که از لوله عبور می کنند، شماره **های** مربوط به مکانیسم انتقال آن ها را از سمت چپ انتخاب نموده و در داخل پرانتز سمت راست مربوط به هر یک از مواد بنویسید:

( ) بی کربنات	۱- passive
( ) یون هیدروژن	۲- بازجذب
( ) ویتامین C	۳- ترشح
( ) گلوکز	۴- active
( ) آب	

Text References:

1. Alan J. Wein, **Pathophysiology and Categorization of Voiding dysfunction,** file : //N:\Walsh\chaps\chap24.htm.

2. Alex M. Davison (Editor), **Nephrology**, volume II, Bailliere Tindall, London, 1988.

3. Brenner B.M. **The Kidney, Disturbances in control of body fluid volume**, Saunders, vol I, 7th Edition, 2004.

4. Corcos J. & Schick E. (Editors), **Textbook of the Neurogenic Bladder, Adults and Children, Integrated Physiology of the Lower Urinary Tract**. Martin Dunitz, London and New York, 2004.

5. Guyton & Hall, **Textbook of Medical Physiology**, Saunders, 10th Edition, 2000

6. Külpmann W.R. Stummvoll, H.K. Lehmann, P **Electrolytes, Acid-Base Balance and Blood Gases,** Springer Wien NewYork, 2nd edition, 2007.

7. Norbert W. Tietz (Editor), **Clinical Guide to Laboratory Tests**, Saunders Company, Philadelphia, 3rd Edition, 1995.

8. Rassaian N. Sadeghi N. Nakhaei S. Tajasob B. **Attitudes and academic performances of medical students about Research-Centered Teaching Method**. Medical Journal of Islamic Republic of Iran, November 2000, 14(3), 253-260.

9. Rassaian N. **Long-term memory and learning through the use of Research-Centered Teaching Method.** *Journal of Medical Education*, Spring 2001, 1(1), 38-42.

10. Rassaian N. **A new methodology for comparison of three test exam techniques in medical students.** *Journal of Medical Education*, Spring 2004, 5(1), 3-10.

11. Steven C. Hebert, **Roles of Na-K-2Cl and Na-Cl cotransporters and ROMK potassium channels in urinary concentrating machanism**, American Physiological Society, brief review, 1998.

12. West J.B. (Editor), **Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice**, William and Wilkins, 12th Edition, 1990.

Special Figures References:

13. Alexander Leaf & Ramzi S. Cotran, **Renal Pathophysiology**, Oxford University Press, 2nd Edition, 1975.

14. Epstein M. (Editor), **The Kidney in Liver Disease**, Elsevier Biomedical, New York, 2nd Edition, 1983.

15. Robert F. Schmidt & Gerhard Thews (Editors), **Human Physiology**, Springer-Verlag, New York, 1989.

16. Robert F. Pitts, **Physiology of the kidney and body fluids,** Year Book Medical Publisher, Chicago, 3rd Edition, 1974.

17. Robert W. Schrier, **Manual of Nephrology, Diagnosis and Therapy**, Little Brown and Company, Boston, 1983.

18. Theodore C. Ruch & Harry D. Patton, **Physiology and Biophysics, Fluid Balance**, Saunders, Philadelphia, 20th Edition, 1974.

19. Weatherall D.J. Ledingham J.G. & Warrell D.A. (Editors), **Oxford Textbook of Medicine**, Oxford University Press, volume I, 2nd Edition, 1989.

20. William Asscher A. David B. Mottaf & Eric Saunders, **Nephrology Illustrated**, Pergamon Medical Publications, Oxford New York, 1982.

فصل هفتم

مکانیزمهای ایمنی و

آسیب کلیه

مکانیزم های ایمنی و آسیب کلیه

دکتر ربابه رضایی پور

اهداف:

- **آشنائی با پاسخ های ایمنی در آسیب های کلیوی**
- **شناخت منشاء آنتی ژن های القاءکننده پاسخ های ایمنی**
- **شناخت فرآورده های مهم سیستم ایمنی و دخالت آنها در ایجاد پاسخ های التهابی**
- **آشنائی با کمپلکس های ایمنی در ایجاد آسیب های کلیوی**
- **شناخت روش های ایمونولوژیکی برای اثبات نقش پاسخ های ایمنی در ایجاد آسیب های کلیوی**
- **دانستن پاتوفیزیولوژی بیماری های کلیه در ارتباط با سیستم ایمنی**

مقدمه:

همانگونه که در قسمتهای قبلی توضیح داده شد، کلیه ها دارای بیشترین جریان خون در میان سایر اعضای بدن هستند (باوزنی حدود یک درصد کل وزن بدن ، کلیه ها در حدود $\frac{۱}{۴}$ الی $\frac{۱}{۵}$ بازده قلبی را بخود اختصاص می دهند) و به همین علت است که در جریان بسیاری از بیماریهای با منشاء ایمونولوژیک ، احتمال درگیری آنها بالاست چراکه احتمال حضور آنتی ژنهای با منشاء داخلی یا خارجی و یا آنتی بادیها در کلیه ها بیشتر از سایر ارگانها است.

مکانیسم های ایمونولوژیک نقش بسیار مهمی را در پاتوژنز (بیماری زائی) بسیاری از بیماریهای کلیوی ایفا میکنند؛ بخصوص در ایجاد انواع متفاوتی از بیماریهای گلومرولی، اگر در گذشته به نظر می رسید که اکثر موارد بدلیل ضایعات حاصل از واکنش میان آنتی ژن و آنتی بادی یعنی ایمنی هومورال است ، اما امروزه مشخص شده که در بسیاری از موارد ایمنی سلولی و سایتوکاین ها و نیز سایر واسطه های التهابی نیز در بروز این نوع بیماریها دخالت دارند.

اختلالات ایمنی سلولی و هومورال هر دو باعث ایجاد التهاب و فیبروز می شوند.

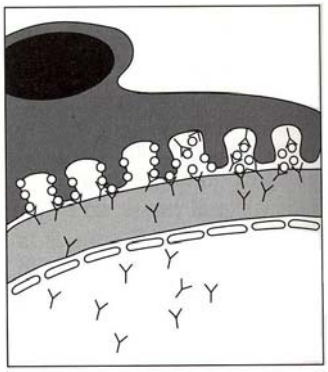
آنتی ژنها و آنتی بادیها با اثر بر اجزای اصلی پارانشیم کلیه ها، یعنی گلومرولها و توبولها، باعث ایجاد واکنشهای التهابی شده و به ترتیب گلومرولونفریتها و توبولیتها را ایجاد می کنند. حدود $\frac{۱}{۴}$ از کل اختلالات کلیوی در نتیجه واکنش های ایمونولوژیک بوجود می آیند.

۱- ایمنی هومورال:

آنتی ژنها و آنتی بادیها با مکانیسم های مختلفی باعث آسیب به نسج کلیه می شوند:

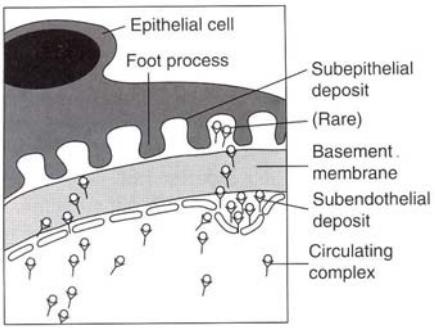
الف- گاه آنتی ژن (با منشاء داخلی یا خارجی) در نسج کلیه رسوب کرده و سپس آنتی بادیهائی که بدنبال این آنتی ژنها در خون در حال حرکت هستند آنها را در کلیه ها پیدا کرده و پس از ایجاد کمپلکس ایمنی (آنتی ژن – آنتی بادی) باعث ایجاد التهاب می شوند.

مثال این نوع اختلال گلومرولونفریت پس از عفونتهای استرپتوکوکی است که در طی آن آنتی ژنها بصورت پراکنده در گلومرولها رسوب می کنند.



شکل ۱-۷ نحوه ورود آنتی بادی های در گردش خون را به بافت کلیه و
تشکیل کمپلکس های ایمنی را با آنتی ژن هایی که از قبل در گلومرول ها استقرار پیدا کرده اند نشان می دهد.

ب- گاه کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی از قبل در جریان خون تشکیل شده (کمپلکس ایمنی در گردش یا (CIC – Circulating Immune Complex) و سپس این مجموعه ایمنی در کلیه ها رسوب می کند. که غالباً این رسوب بصورت پراکنده بوده و لذا در مطالعه با میکروسکوپ فلورسانس نمای "دانه دانه" (Granular pattern) را ایجاد می کنند- مانند گلومرولونفریت ناشی از بیماری لوپوس.

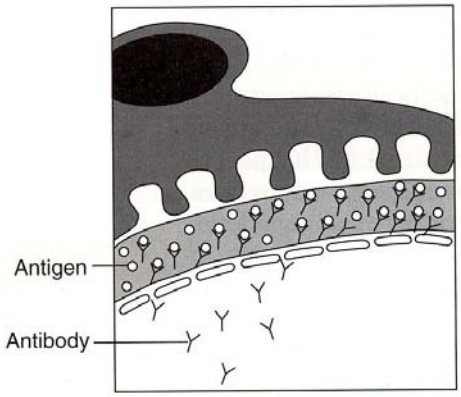


شکل ۲-۷ نحوه رسوب گذاری کمپلکس های ایمنی در گردش خون را در بافت کلیه نشان می دهد .

در هر دو مورد فوق علل مختلفی برای تمایل آنتی ژن یا مجموعه آنتی ژن – آنتی بادی جهت رسوب در کلیه ها وجود دارد که مهمترین آنها عبارتند از :

- جریان خون بالای کلیه ها که "احتمال" درگیری آنها را بیشتر می کند.
- خصوصیات فیزیکی یا فیزیکوشیمیائی بین ملکولها (واکنش آنتی بادیهای کاتیونی با ساختمان پلی آنیونی دیواره گلومرولها)

ج- گاه آنتی بادیها بصورت اختصاصی برعلیه یکی از اجزای ساختمانی گلومرولها یا توبولها یا نسج بینابینی عمل می کنند. در اینجا نیز مانند حالت اول (الف) رسوب آنتی بادی بصورت In situ (در جا) است. نمونه این حالت بیماری Good pasture است که به نام سندرم Good pasture نیز شناخته شده است. در این بیماری آنتی بادیها برعلیه یکی از اجزای ساختمانی غشای پایه گلومرولها ایجاد شده و در میکروسکوپ فلورسانس نمای "خطی" (Linear) مشاهده می شود.



شکل ۳-۷ تشکیل کمپلکس ایمنی در محل بافت کلیه (Insitu) زمانی رخ می دهد که اتوآنتی بادی ها بر علیه یکی از اجزای ساختمانی گلومرول ها یا توبول ها یا نسج بینابینی تشکیل شده و به بافت کلیه می رسند.

۲-ایمنی سلولار:

آسیبهای ایمونولوژیک کلیوی همیشه بدلیل واکنش های هومورال (آنتی ژن و آنتی بادی) ایجاد نمی شوند. در واقع در تعداد قابل توجهی از ضایعات ایمونولوژیک کلیوی مکانیزمهای سلولی دخالت دارند.

در نمونه های بیوپسی کلیه بسیاری از گلومرولونفریتها، ارتشاح سلولهای التهابی مانند نوتروفیلها ، مونوسیتها، لنفوسیتهای نوع T و یا پلاکتها دیده می شود. به عنوان مثال در گلومرولونفریت فوکال و سگمنتال ، علت اصلی افزایش دفع پروتئین از سد فیلتراسیون گلومرولی، وجود سایتوکاین هایی هستند که از سلولهای ایمنی (نوع T) ترشح شده و باعث افزایش نفوذ پذیری سد گلومرولی می شوند.

واکنش آنتی بادیهای ضد گلومرولی یا توبولی سبب فعالیت گسترده مدیاتورهای ایمونولوژیک می گردند که مهمترین آنها فعالیت سیستم کمپلمان ونوتروفیل هاست. فعالیت سیستم کمپلمان سبب تولید کیموتاکسین ها و آنافیلاتوکسین هایی می گردد که سبب افزایش نفوذ پذیری عروق، تجمع پلاکتی ، چسبندگی ایمنی، اپسونیزاسیون، آزاد سازی هیستامین و کیموتاکسی لوکوسیتها می گردد. ضمناً در این فرآیند برخی از سایتوکاین های التهابی همچون IL-1 ، TNF و IL-8 نیز تولید می شوند.

گلومرولونفریت ناشی از آنتی بادیهای ضد غشاء پایه گلومرولی

در این بیماری رسوب خطی آنتی بادی ضد GBM در بافت کلیه مشاهده می شود. در این رسوبات برخی از اجزاء کمپلمان بالاخص C3 نیز یافت می گردد. این آنتی بادیها که غالباً در سرم بیماران و بـا اسـتفاده از روش RIA (Radioimmunoassay) نیـز قابـل ردیـابی هستند در بافت کلیه بطریقه ایمونوفلوئورسانس مشخص میشوند. این نوع نفریت ناشی از تیپ II ازدیاد حـساسیت (Hypersensitivity) هاست.

Smooth linear deposits of IgG (arrows) representing anti-GBM antibodies are seen outlining the GBM of three glomeruli from a young man with Goodpasture's syndrome. The antibody also had reactivity with Bowman's capsule (opposed hatched arrows). (Original magnification ×160.)

شکل ٤-٧

آنتی بادیهای ضد GBM سبب ایجاد گلومرولونفریت و سندرم گودپاسچر (Good pasture's Syndrome) می شود.[به گلومرولونفریت و هموراژی بافت ریه بصورت توأم سندرم گودپاسچر می گویند.]

نقش پاتوژنیسیته این آنتی بادیها به دو طریق قابل اثبات است:

۱. ایجاد گلومرولونفریت ناشی از انتقال آنتی بادیهای ضد GBM جدا شده از بیماران به مدل های حیوانی
۲. مشاهده ضایعات ایجاد شده در بافت کلیه پیوند شده در گیرندگان پیوندی که از قبل در سرمشان این آنتی بادیهای در گردش به اثبات رسیده بود.

سندرم گودپاسچر بیشتر در آقایان و در ده های دوم تا چهارم زندگی رخ می دهد هر چند که در هر رده سنی و جنسی نیزدیده شده است.

پاتولوژی

آنتی بادیهای ضد GBM سبب گلومرولونفریت پرولیفراتیوکانونی تا گلومرولونفریت پرولیفراتیو نکروزان وسیع می گردد که متاسفانه حالت اخیر شایع تر است. گاهی در این بیماری وجود همزمان آنتی بادیهای ضد غشاء پایه توبول ها نیز دیده می شود.

تشخیص ایمونولوژیکی

وجود آنتی بادیهای ضد GBM بچند طریق امکان پذیر است:

۱) تشخیص رسوب خطی ایمونوگلوبولینها در GBM بطریقه ایمونوفلوئورسانس
۲) جدا سازی این آنتی بادیها از بافت کلیه

۳) تشخیص و جدا سازی این آنتی بادیها در خون.

با استفاده از روش ایمونوفلوئورسانس. ثابت شده است که آنتی بادی ضد GBM در اکثر مواقع (۷۰٪) از کلاس IgG و گاهی از کلاسهای IgA و IgM هستند. تقریباً در تمامی بیماران که در بافت کلیه رسوب آنتی بادیهای ضد GBM دارند ، در خونشان نیز وجود این آنتی بادیها با استفاده از روش RIA به اثبات می رسد.

گلومرولونفریت ناشی از کمپلکسهای ایمنی

نمای رسوبی این کمپلکسهای ایمنی در گلومرول ها بصورت دانه ای (Granular) است (شکل۵-۷) .

Granular deposits of IgG are seen in the glomeruli of patients with immune complex-induced glomerulonephritis. ***A:*** Heavy diffuse deposits (arrow) are present in a patient with membranous glomerulonephritis and nephrotic syndrome. ***B:*** Focal granular deposits (arrows), largely confined to the mesangium, are present in a patient with focal proliferative glomerulonephritis and mild proteinuria. (Original magnification ×250.)

شکل ۵-۷

در سرم این بیماران ، کمپلکسهای ایمنی در گردش (CIC) براحتی قابل بررسی است. بهترین مثال این نوع نفریت ها، نفریت حاصل در بیماری Systemic Lupus Erythematosus (SLE) و برخی از بیماریهای عفونی می باشد. این نوع نفریت ناشی از تیپ III ازدیاد حساسیت هاست.

گاهی نفریت ناشی از رسوب CIC در بافت کلیه غالباً با واکنش مستقیم آنتی بادیها با آنتی ژنهایی که در بافت کلیه گیر افتاده اند اشتباه می شود و روش ایمونوفلوئورسانس قادر به تفکیک این دو حالت از یکدیگر نیست مگر آنکه سیستم آنتی ژن و آنتی بادی به دقت مورد ارزیابی و مطالعه قرار گیرد.

همانگونه که قبلاً نیز اشاره شده، گلومرول ها سایت مناسبی برای تجمع کمپلکسهای ایمنی هستند عوامل متعددی در تجمع کمپلکسهای ایمنی در گلومرول ها موثرند:

۱) خصوصیات و مقدار کمپلکسهای ایمنی که به گلومرول ها می رسند
۲) فاکتورهای محیطی درون گلومرول ها
۳) جریان خون
۴) نحوه پاکسازی کمپلکسهای ایمنی توسط سلولهای ریزه خوار تک هسته ای

ثابت شده است که بیماران مبتلا به اتوایمیونیتی که رسوب کمپلکسهای ایمنی در بافتهای مختلف آنان به اثبات رسیده است از نظر سیستم پاکسازی و ریزه خواری دچار اختلال هستند و این اختلال در گیرنده FC ایمونوگلبولینها و گیرنده کمپلمان در سطح سلولهای ریزه خوار بیشتر مشهود است.

اندازه کمپلکسهای ایمنی در گردش که بستگی به نسبت میزان آنتی ژن و آنتی بادی ، سایز ، ظرفیت و طبیعت آنتی ژن، کلاس آنتی بادی و قدرت اتصال (Affinity) مولکول آنتی بادی دارد می تواند در سرنوشت این کمپلکسهای ایمنی بسیار موثر باشد.

در مقادیر زیاد آنتی ژن ، کمپلکسهای ایمنی کوچکی ایجاد می شود که نفریت زا نیستند. در مقادیر بسیار زیاد آنتی بادی نیز کمپلکسهای ایمنی بزرگی ایجاد می گردد که غیر محلول است و بسرعت توسط سلولهای سیستم ریزه خوار تک هسته ای از جریان خون حذف می گردد.

فاکتورهای محیطی که در رسوب کمپلکسهای ایمنی موثر هستند شامل نفوذ پذیری و شارژ الکتریکی غشاء گلومرول هاست. مواد وازواکتیو که در روند پاسخهای ایمنی آزاد می شوند می توانند سبب افزایش نفوذ پذیری عروق و در نتیجه رسوب کمپلکسهای ایمنی گردند.

خصوصیات فیزیکوشیمیایی آنتی ژن – آنتی بادی و نهایتاً کمپلکسهای ایمنی حاصل می تواند سبب جذب این کمپلکسها در غشاء شارژ دار گلومرول ها گرد.

این فرم نفریت هم می تواند ناشی از تجمع کمپلکسهای ایمنی در گردش در گلومرول ها باشد و هم دراثر تشکیل کمپلکسهای ایمنی در سایت "Insitu" ایجاد گردد که سبب ایجاد نمای دانه ای شکل ناشی از رسوب ایمونوگلوبولینها، کمپلمان و یا هر دو می گردد.

آنتی ژنهایی که در نفریت ناشی از کمپلکسهای ایمنی دخالت دارند می تواند از هر دو گروه آنتی ژنهای خودی یا بیگانه باشد (جدول ۱-۷)

Table 38–3. Antigen–antibody systems known to cause or strongly suspected of causing immune-complex glomerulonephritis in humans.

Antigens	Clinical Condition
Exogenous or foreign antigens	
Iatrogenic agents Drugs, toxoids, foreign serum	Serum sickness, heroin nephropathy (?), gold nephropathy (?), etc.
Infectious agents *Bacterial:* Nephritogenic streptococci, *Staphylococcus albus* and *S aureus, Corynebacterium bovis,* enterococci, *Streptococcus pneumoniae, Propionibacterium acnes, Klebsiella pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Treponema pallidum, Salmonella typhi, Mycoplasma pneumoniae.*	Poststreptococcal glomerulonephritis, infected ventriculoatrial shunts, endocarditis, pneumonia, yersiniasis, syphilis, typhoid fever, pneumonia.
Parasitic: Plasmodium malariae, P falciparum, Schistosoma mansoni, Echinococcus granulosus, Toxoplasma gondii.	Malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, hydatid disease.
Viral: Hepatitis virus, retrovirus-related antigen, measles virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus.	Hepatitis, leukemia, subacute sclerosing panencephalitis, Burkitt's lymphoma, cytomegalovirus infection.
Fungal: Candida albicans.	Candidiasis.
Perhaps others as yet undetermined.	Endocarditis, leprosy, kala-azar, dengue, mumps, varicella, infectious mononucleosis, Guillain-Barré syndrome, AIDS (?)
Endogenous or self antigens	
Nuclear antigens	SLE.
Immunoglobulin	Cryoglobulinemia.
Tumor antigens	Neoplasms.
Thyroglobulin	Thyroiditis.

Abbreviations: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; SLE = systemic lupus erythematosus.

جدول ۱-۷

ایمونوپاتولوژی

تشخیص گلومرولونفریت ناشی از کمپلکسهای ایمنی براساس بیوپسی کلیه و مشاهده رسوب گرانولار یا دانه ای شکل ایمونوگلوبولینها و کمپلمان در گلومرول های کلیه است. IgG عمده ترین ایمونوگلوبولینی است که در این بررسی ها قابل ردیابی است ولی در مواردی IgA و IgM نیز یافت می شود. در برخی از انواع گلومرولونفریتها رسوب فقط در مزانژیوم یا در دیواره گلومرول وجود دارد. هرگاه رسوب IgA بر سایر کلاسها برتری داشته باشد به آن بیماری IgA نفروپاتی گفته می شود. کمپلکسهای ایمنی در گردش از کلاس IgA در این بیماری

قابل ردیابی است. ثابت شده است که کمپلکسهای ایمنی که در زیادی آنتی بادی تشکیل می شود ترجیحاً در مزانژیوم تجمع می یابد. در نیمی از این بیماران میزانIgA سرم افزایش نشان داده و در خون IgA تجمع یافته (Aggregated IgA) و فیبرونکتین یافت می شود. رسوب IgA در مزانژیال غالباً بهمراه C3 و فیبرین در بیماری Henoch Schonlein purpura دیده می شود. در این بیماری گلومرولونفریت پرولیفراتیو، خونریزی در روده، دردهای شکمی، ضایعات وریدی و شریانی بهمراه پورپورای پوستی دیده می شود. تصور می شود که پاسخهای ایمنی در سطوح مخاطی نسبت به عوامل عفونی یا داروها با افزایش پاسخ غیرطبیعی IgA علت اصلی ایجاد این بیماری می باشد.

گلومرولونفریت حادی که پس از عفونت های استرپتوکوکی ایجاد می شود بهمراه رسوب کمپلکسهای ایمنی و C3 در ناحیه زیرا اپی تلیالی می باشد. گلومرولونفریت مامبرانی (membranous) که بصورت رسوب دانه ای و پیوسته متشکل از IgG و C3 است. در بیماری SLE رسوب ایمنی در هفتاد درصد موارد در گلومرولها و در بقیه موارد در بافتهای خارج گلومرولی یافت می شود.

تشخیص ایمونولوژیکی

تشخیص نوع آنتی ژن در گلومرولونفریت ناشی از کمپلکسهای ایمنی گام بسیار مفیدی است. عوامل عفونی از طریق تستهای سرولوژیکی و با جستجوی آنتی بادیهای ضد آنتی ژنهایی همچون استرپتوکوکها و هپاتیت B، C و HIV مشخص می شوند. آنتی بادیهای ضد هسته و ضد DNA نیز می باید مورد بررسی قرار گیرند زیرا در ایجاد گلومرولونفریت حاصل در بیماری SLE این نوع آنتی بادیها نقش بسیار مهمی دارند.

سنجش میزان سرمی کمپلمان نیز مفید است زیرا در SLE و گلومرولونفریت ناشی از عفونتهایی همچون استرپتوکوکها، میزان کمپلمان کاهش می یابد.

کاهش میزان کمپلمان در گلومرولونفریت مامبرانی نیز مشاهده می شود. جستجوی یک فاکتور سرمی بنام فاکتور نفریتیک که سبب فعالیت سیستم کمپلمان از طریق مسیر آلترناتیو می شود در بسیاری از بیماران مبتلا به گلومرولونفریت پرولیفراتیو مامبرانی مشاهده می شود.

فاکتور نفریتیک ایمونوگلوبولینی است که قدرت ایمونوکانگلوتینین (Immunoconglutinin) دارد بدین معنا که با C3b واکنش داده و فاکتور B را فعال نموده و سبب تثبیت فعالیت کانورتازی C3 می شود.

غالباً جستجوی CIC با روشهای مختلفی می تواند انجام گیرد برای کسب اطلاعات بیشتر به رفرانس شماره ۳ مراجعه فرمایند.

نفریت توبولواینترستیشیال (Tubulointerstitial Nephritis) (TN)

در این نوع نفریت ارتشاح سلولهای تک هسته ای که عمدتاً سلولهای T هستند در اینترستیشیال مشاهده می گردد. در TN ناشی از حضور آنتی بادیهای ضد غشاء پایه توبولی (Tubular Basement Membrane) رسوب خطی ایمونوگلوبولینها بهمراه کمپلمان در TBM یافت می شود. ضمناً آنتی بادی ضد TBM نیز در گردش خون یافت می گردد. در نفریت توبولواینترستیشیال (TN) ناشی از کمپلکسهای ایمنی، رسوب دانه ای یا گرانولار ایمونوگلوبولینها و کمپلمان در TBM ، Interstitium یا مویرگهای اطراف توبول ها یافت می شود.

احتمالاً در این بیماری CIC نیز یافت می شود.

در بیماری TN ناشی از پاسخهای سلولی (CMI) رسوب ایمونوگلوبولینها در TBM یافت نمی شود و هم چنین CIC نیز قابل بررسی نیست. پروسه ایمنی که منجر به نفریت توبولواینترستیشیال می گردد شبیه همان پروسه هایی است که در مورد گلومرول ها گفته شد. این پروسه ها شامل واکنش آنتی بادی ضد TBM رسوب کمپلکسهای ایمنی و نیز پاسخهای ایمنی سلولی است. بیماری TN می تواند بهمراه گلومرولونفریت یابه تنهایی رخ دهد. آنتی بادیهای ضد TBM در بیماری TN ناشی از داروها، ناشی از کمپلکسهای ایمنی، در پیوند کلیه و به ندرت در نفریت توبولواینترستیشیال اولیه دیده می شود. احتمال رسوب ایمونوگلوبولینهای ضد توبولواینترستیشیال در غیاب رسوب کمپلکسهای ایمنی گلومرولی وجود دارد و این حالت گاهاً در بیماران مبتلا به SLE یافت می شود.

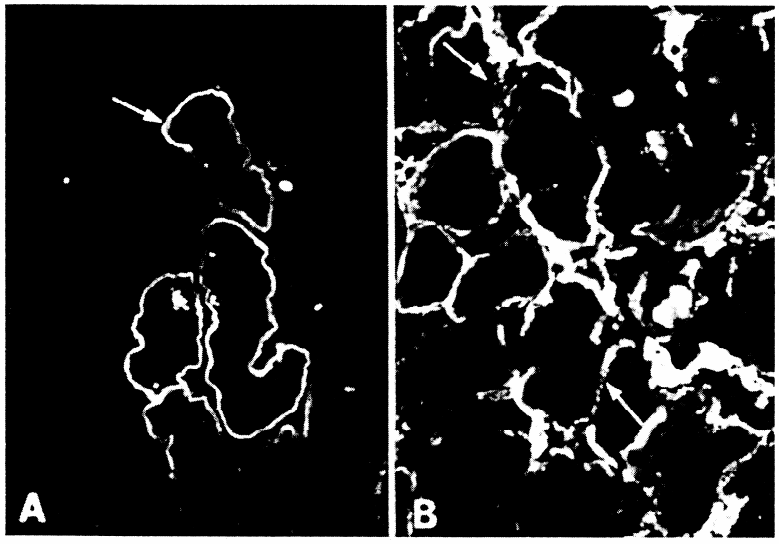
ارتشاح سلولهای تک هسته ای به بافت اینترستیشیال بدون آنتی بادی ضد TBM یا کمپلکسهای ایمنی غالباً در نفریت توبولواینترستیشیال در انسان مشاهده می گردد. این بیماری بیشتر ناشی از یک واکنش ازدیاد حساسیت به داروها مثل آنتی بیوتیک ها، ضد التهابهای غیر استروئیدی و داروهای مدر می باشد.

موارد دیگری که در آن ارتشاح سلولهای تک هسته ای به اینترستیشیال مشاهده می گردد عبارتند از رد حاد پیوند کلیه، گلومرولونفریت ناشی از آنتی بادیهای ضد GBM، پیلونفریت ، سارکوئیدوز ، سندم شوگرن و بیماری هپاتیت مزمن فعال.

تشخیص ایمونولوژیکی

برای تشخیص مکانیسم های ایمنی مسئول در ارتشاح سلولهای تک هسته ای در (TN) لازمست بیوپسی کلیه انجام شده و با مطالعات ایمونولوژیکی فنوتیپ سلولهای ارتشاح یافته مشخص گردد.

در (TN) همراه با آنتی بادیهای ضد TBM رسوب خطی ایمونوگلوبولینها و کمپلمان در TBM یافت می شود. (شکل ۶-۷)



A: Linear deposits of IgG (arrow) are present along the TBM of focal renal tubules in the renal biopsy of a patient with anti-GBM glomerulonephritis. ***B:*** Diffuse granular deposits of IgG (arrows) are seen along the TBM of most renal tubules in the renal biopsy of a patient with SLE and immune-complex glomerulonephritis. (Original magnification ×250.)

شکل ٦-٧

در نوع کمپلکس ایمنی، توبول ها و اینترستیشیوم می باید برای بررسی رسوب ایمونوگلوبولینها و کمپلمان از طریق ایمونوفلوئورسانس بدقت مورد ارزیابی قرار گیرند. در این حالت رسوبات بیشتر بصورت کانونی (Focal) است که خیلی گسترده نیست. غالباً رسوب گسترده ایمونوگلوبولین در توبولواینترستیشیال، بیماری SLE را مطرح می سازد.

در نفریت توبولواینترستیشیال ناشی از CMI ، رسوب ایمونوگلوبولینها یافت نمی شود. لنفوسیتهای T عمده سلولهای ارتشاح یافته هستند هرچند که سلولهای B نیز در محل حضور دارند.با استفاده از آنتی بادیهای مونوکلونال مشخص شده است که هر دو زیر گروه CD_4^+(سلولهای T کمکی) و CD_8^+ (سلولهای T سرکوبگر و سایتوتوکسیک) در محل حضور دارند و نسبت این دو زیر گروه برحسب نوع بیماری متفاوت می باشد.در بیماری ناشی از دارو CD8 غالب است در حالیکه در رد کلیه هر دو زیر گروه CD_8^+ و CD_4^+ می تواند حضور داشته و بر دیگری برتری داشته باشند.

(MCN) Minimal-Change Nephropathy:

نفروپاتی با تغییرات کم (MCN) که علت اصلی سندروم نفروتیک درکودکان است در کمتراز ده درصد در بالغین مشاهده می شود. عملکرد غیرطبیعی سلولهای T و محصولات آنها در اتیولوژی این بیماری احتمالاً نقش دارد.

در بیماری MCN رسوب ایمونوگلوبولینها توسط میکروسکوب فلورسانتی مشاهده نمی شود. ادم نفروتیک و پروتئینوری بدون هرگونه اختلال واضح کلیوی در این بیماران از علائم بارز بیماری است. در این بیماران کاهش میزان کمپلمان خون مشاهده نمی شود. هر چند که ممکن است پروتئین خون کاهش نشان دهد. این بیماری غالباً در بزرگسالی بطور کامل بهبود می یابد.

(FGS) Focal Glomerulosclerosis:

این بیماری ایدیوپاتیک فرم شایع دیگری از سندروم نفروتیک کودکان و جوانان است. آسیب گلومرولی در این بیماری بصورت اسکلروز است.

IgM ، C3 و فیبرین بمقدار کم در گلومرول ها یافت می شود. در بیماری (FGS) سندروم نفروتیک شایع است و این علامت ممکن است بهمراه علائم دیگری همچون زیادی فشار خون و هماتوچوری میکرسکوپی باشد که نهایتاً اختلال شدید کلیوی را به دنبال خواهد شد.

مرد ۳۳ ساله ای بدلیل تورم اندام تحتانی و ضعف و بی حالی مراجعه می کند. در آزمایشات بعمل آمده میزان دفع پروتئین از راه ادرار حدود ۸۵۰۰ میلی گرم در شبانه روز است. همچنین تعدادی گلبول قرمز نیز در نمونه ادرار یافت می شود. فشار خون بیمار در حین مراجعه $\frac{140}{90}$ میلی متر جیوه می باشد.

بیمار فوق دچار سندرم نفروتیک (دفع بیش از ۳ الی ۳/۵ گرم پروتئین در شبانه روز به ازای ۱/۷۳ متر مربع بدن) می باشد و علت تورم اندامها (ادم)، کاهش آلبومین سرم است (به دلیل دفع مقادیر زیاد آلبومین از راه ادرار). در نمونه برداری انجام شده از کلیه ها در میکروسکوپ فلورسانس رسوبات IgG و C_3 بصورت نمای Granular مشاهده می شوند حاکی از دخالت سیستم ایمنی در ایجاد این بیماری است.
آسیب ناشی از کمپلکس ایمنی باعث تخریب سد فیلتراسیون گلومرولی شده و به پروتئین های پلاسما اجازه عبور از این سد را می دهند. التهاب حاصله باعث دفع تعدادی گلبول قرمز نیز می شود.
در نمونه های مطالعه شده با میکروسکوپ نوری، افزایش ضخامت غشاء پایه گلومرولی مشاهده می شود که نمای "نوک نیزه" (Spike) را با رنگ آمیزی اختصاصی نشان می دهد و نتیجه رسوب کمپلکس های ایمنی در غشاء پایه هستند. بدین ترتیب تشخیص پاتولوژیکی این بیماری " گلومرولونفریت غشائی یا مامبرانو" است. این بیماری غالباً با سندرم نفروتیک و بدون اختلال در عملکرد کلیه ها بروز کرده و پیش آگهی نسبتاً مناسبی دارد. حدود $\frac{1}{3}$ بیماران خودبخود خوب می شوند و حدود $\frac{1}{2}$ تا $\frac{1}{3}$ نیز پاسخ مناسبی به درمانهای ضدالتهابی (سرکوبگر سیستم ایمنی) می دهند.

Refrenses:

1- Medical Immunology, Parslow, Tristram G, Stites, Daniel p. ,Terr, Abba I and Imboden, John. B 10th edition MC Grow – Hill 2001

2- Essentials of clinical Immunology Helen Chapel , Mansel Haeney Siray Misbah & Neil Snowden 4th edition 1999

3- Rezaeipoor, R et al." Changes in the level of circulating immune complexes and complement components in the acute phase and treatment of systemic Lupus Erythematosus" pejouhandeh Quarterly Research J. IRAN, (1997), vol. 20. No. 2, P.19.

4- Primer on Kidney Diseases 4th edition . Saunders 2005

5- Immunologic Renal Diseases 2nd edition Neilson E.G. Couser W.G. 2001

6- Harrison′s Principles of Internal Medicine. 17th edition

فصل هشتم

معاینه فیزیکی طبیعی

معاینه فیزیکی طبیعی

دکتر علی طبیبی

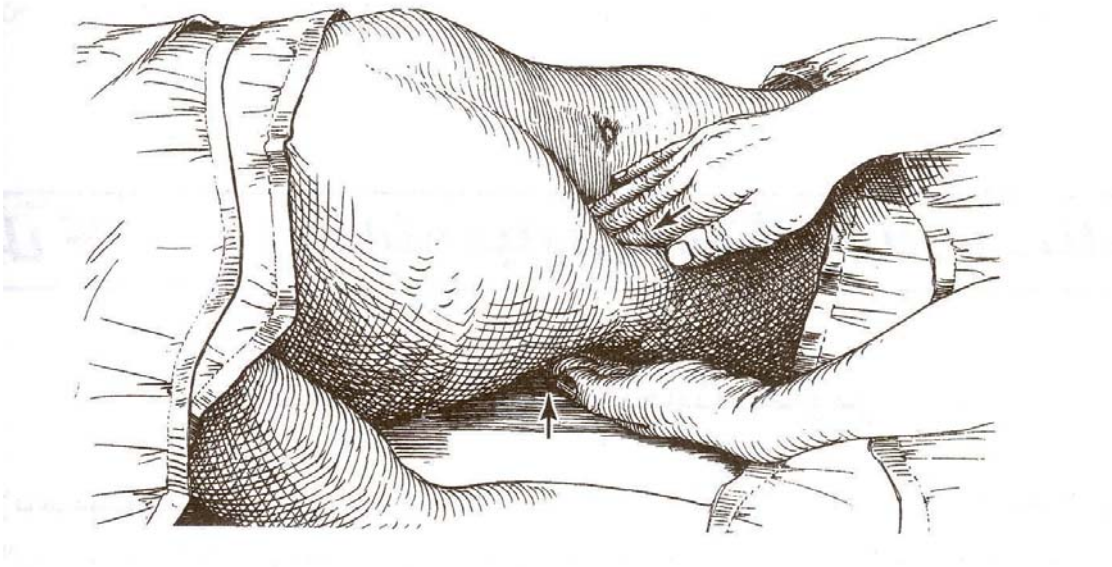
یک معاینه بالینی دقیق و کامل جزء اساسی در برخورد با هر بیمار میباشد و اغلب در ساده تر کردن و انتخاب مناسب روشهای پاراکلینیک برای رسیدن به تشخیص نقش اساسی را ایفا میکند.

کلیه ها

لمس

کلیه ها به اندازه تقریبی یک مشت بسته دردو طرف قسمت فوقانی خلف صفاق قرار دارند. در بالغین کلیه ها به علت محل قرارگیریشان در زیر دیافراگم و وجود دنده ها و عضلات در قدام و خلف آنها به سختی قابل لمس میباشند. بهر حال به علت موقعیت کبد کلیه راست نسبت به چپ پایین تر قرار گرفته است. در بچه ها و زنان لاغر ممکن است قسمت تحتانی کلیه راست در حین دم عمیق لمس گردد. در آقایان معمولا امکان لمس کلیه ها به علت تونوس عضلات و تحرک کمتر کلیه ها وجود ندارد. کلیه چپ نیز فقط در صورتی که به صورت غیر طبیعی بزرگ شده باشد قابل لمس است.

بهترین وضعیت برای لمس کلیه حالت خوابیده به پشت روی یک سطح سخت می باشد (شکل۱-۸) گرچه لمس کلیه ها در وضعیت نشسته یا خوابیده به یک پهلو نیز ممکن است.



شکل ۱-۸

کلیه با یک دست که در زاویه دنده – مهره (Costovertebral Angle) قرار گرفته است به جلو رانده میشود. در حین دم عمیق دست دیگر در زیر لبه دنده به داخل رانده میشود . در نقطه حداکثر دم زمانی که کلیه به پایین ترین محل خود میرسد ممکن است بتوان آنرا لمس کرد.

در اطفال به علت کاهش ضخامت بدن لمس کلیه ها آسانتر است. در نوزادان با قرار دادن انگشتان در زاویه دنده – مهره و شست در قسمت قدامی شکم براحتی میتوان کلیه ها را لمس کرد.

دق

دق گاها در مشخص کردن حدود یک توده در حال رشد در ناحیه فلانک کمک کننده است. دق زاویه دنده- مهره در تشخیص درد و حساسیت کلیه ها (معمولا ناشی از التهاب کلیه ها است) مهم می باشد. دق بایستی به آرامی انجام شود چون در یک بیمار دچار التهاب شدید کلیه این کار میتواند به شدت دردناک باشد.

ترانس ایلومیناسیون

ترانس ایلومیناسیون کلیه ها ممکن در بچه های زیر یکسال که دچار توده قابل لمس در فلانک می باشند مفید باشد. چنین توده هایی معمولا منشاء کلیوی دارند.

یک منبع نور قوی در محل زاویه دنده – مهره در پشت قرار داده میشود. توده های پر از مایع (مثل کیست) باعث بوجود آمده یک تابش قرمز رنگ محو در قدام شکم میشوند در حالی که توده های توپر (مثل تومورها) چنین حالتی را ایجاد نمی کنند.

سمع

سمع قسمت فوقانی شکم در خلال دم عمیق گاها ممکن است یک برویی سیستولیک (systolic bruit) به علت تنگی یا آنوریسم[1] شریان کلیوی را آشکار سازد. این علامت ممکن است همراه با فیستولهای بزرگ شریانی–وریدی[2] کلیه نیز مشاهده گردد.

مثانه

در یک فرد بالغ نمی توان مثانه طبیعی را لمس یا دق نمود مگر آنکه حداقل ۱۵۰ میلی لیتر ادرار در آن وجود داشته باشد. در حجم حدود ۵۰۰ میلی لیتر است که در یک فرد لاغر مثانه به صورت یک توده در قسمت پایین و وسط شکم دیده میشود.

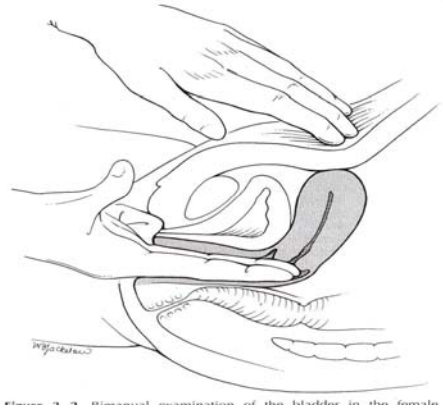
جهت تشخیص مثانه متسع دق از لمس ارزش بیشتری دارد. معاینه کننده دق را از بالای سمفیز پوبیس شروع میکند و به سمت بالا دق را ادامه می دهد تا تغییر صدای مبهم (dull) به صدای طنین دار(resonant) اتفاق بیافتد. گاها در بچه ها یا افراد لاغر ممکن است بتوان با جلو راندن ستون فقرات کمری با یک دست و فشار دست دیگر در روی شکم مثانه را در قسمت تحتانی شکم لمس کرد.

حساسیت ناحیه فوق عانه (suprapubic) در حین لمس یا دق میتواند نشان دهنده التهاب مثانه باشد.

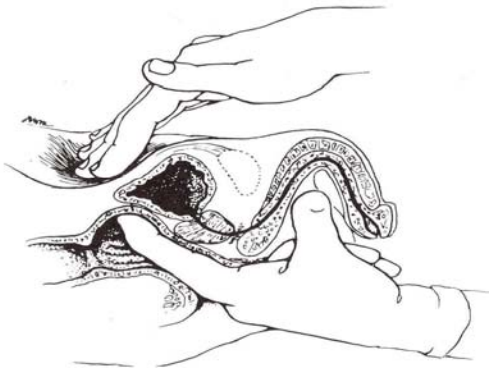
معاینه دو دستی

یک معاینه دو دستی دقیق (بهتر است در حین بیهوشی انجام شود) به عنوان یک تست ارزشمند جهت بررسی وسعت موضعی تومورهای مثانه یا سایر توده های لگنی مطرح است. مثانه بین شکم و واژن در خانم ها (شکل۲–۸) یا رکتوم در آقایان (شکل۳–۸) لمس میشود. علاوه بر وسعت سفتی و توده با این معاینه می توان میزان تحرک مثانه را نیز مشخص کرد که توسط هیچ روش رادیولوژیک قابل ارزیابی نمی باشد.

[1] بزرگ شدن غیر طبیعی قسمتی از یک شریان
[2] ارتباط غیر طبیعی بین شریان و ورید



شکل ۲-۸



شکل۳-۸

مجرا

اگر بیمار ختنه نشده باشد پره پوس به عقب رانده می شود.

محل مه آ بایستی مورد توجه قرار گیرد. محل طبیعی آن در نوک گلنس میباشد. مه آ ممکن است در وضعیتی جلوتر(پروگسیمال) در سطح شکمی آلت (hypospadias) ویا به صورت نادرتر در سطح پشتی آلت (epispadias) قرار گرفته باشد.

لبه های مه آ باید توسط انگشت شست و نشانه از هم باز و داخل فوسای ناویکولار از نظر وجود توده یا ضایعات التهابی مورد بررسی قرار گیرد.

لمس مجرا گاها میتواند سفتی ناشی از تنگی یا سنگ را مشخص کند.

گاهی اوقات پره پوس را نمی توان تا پشت گلنس به سمت عقب راند (فموزیس) البته این حالت در پسر بچه های با سن کمتر از ۴ سال طبیعی محسوب می شود ولی در بچه های با سن بالاتر و بالغین معمولامی توان به راحتی پره پوس را تا ناحیه کورونا (corona) به عقب راند.

گاهی نیز بدنبال عقب راندن پره پوس به پشت گلنس به علت احتقان عروقی ناشی از تخلیه ناکافی وریدی و ادم بافتی امکان برگرداندن پره پوس به محل اولیه نیست (پارا فموزیس) که همراه با درد بوده و نیازمند اقدام اورژانس میباشد.

References:

1- Bickley L.S and Hoekelman R.A. " Techniques of examination of the kidneys " IN : Bickley L.S " BATES , Guide to physical examination and history Taking " . Seventh ed . Lippincott . 1999 chapter 11 , pages : 372 – 374

2- Tanagho E.A. " Physical examination of the genitourinary tract " . IN ; Tanagho E.A , Mc Aninch J.W " Smith's General Urology" .Sixteenth ed. Lange Medical Books / Mc Graw – Hill. 2004 , chapter 4 , pages : 41 - 49

۳- آناتومی تنه، ترجمه چورازیا، دکتر محمدحسن حیدری و همکاران، برای متخصصین، دستیاران، دانشجویان پزشکی و پیراپزشکی، انتشارات اندیشمند، تهران، بهار ۱۳۸۴ ـ شابک؛ ۴۰X-۶۴۲۳-۹۶۴- کتابخانه ملی ۱۷۸۶۴-۸۲م