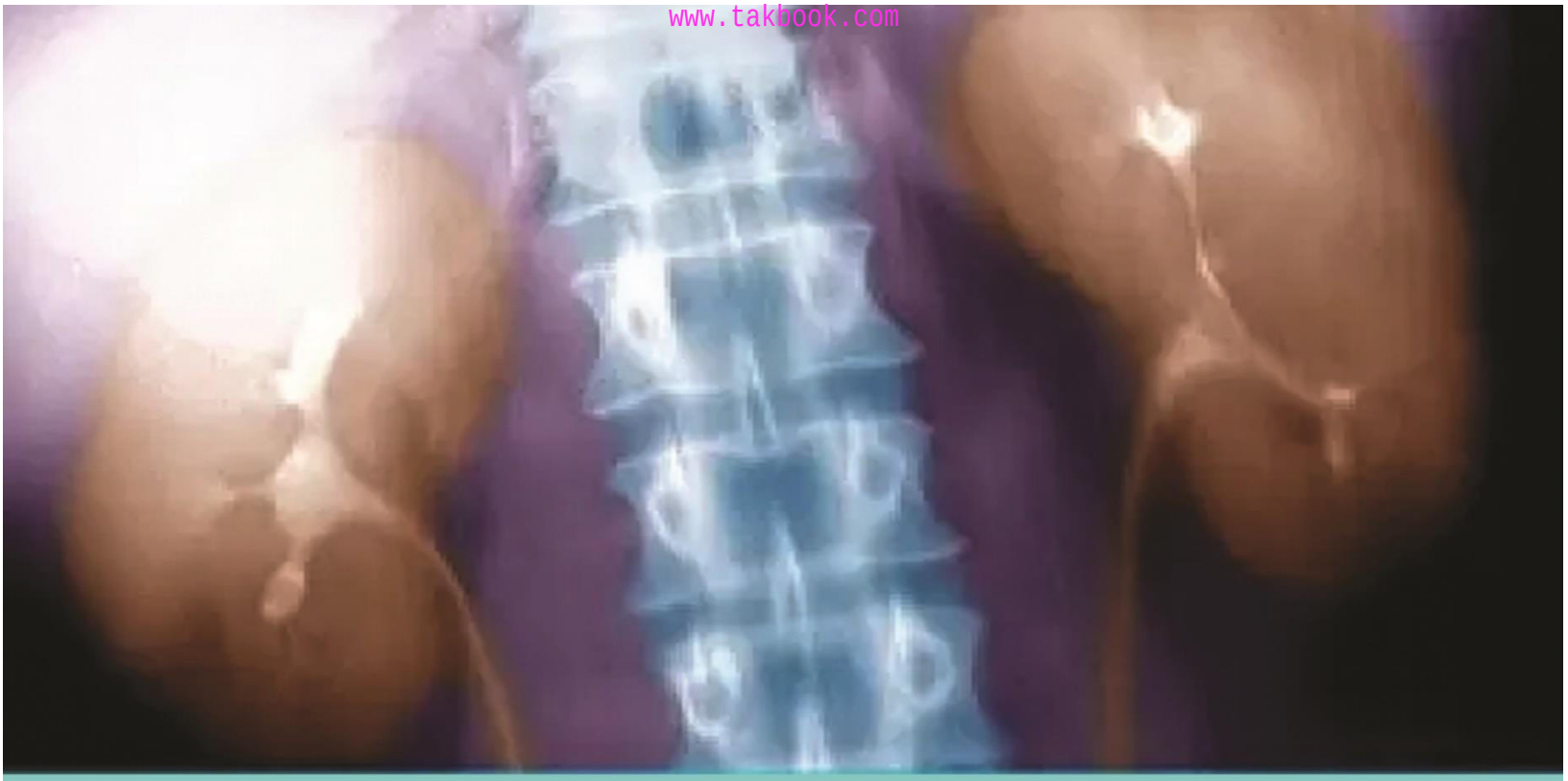
www.takbook.com



Vander's Renal Physiology

ویرایش هفتم

فیزیولوژی کلیه وندر

مترجم:
سروش طاهرخانی
(کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی)

نویسندگان:
داگلاس سی.ایتون
جان پی. پولر

www.takbook.com

بسمه تعالی

فیزیولوژی کلیه وندر

مترجم: سروش طاهرخانی

۱۳۹۹

مؤسسه آموزشی تألیفی ارشدان

www.takbook.com

سرشناسه	:	ایتون، داگلاس سی.Eaton, Douglas C.
عنوان و نام پدیدآور	:	فیزیولوژی کلیه وندر/داگلاس‌سی.ایتون، جان‌پی. پولر؛ مترجم سروش طاهرخانی.
مشخصات نشر	:	تهران: موسسه آموزشی تالیفی ارشدان، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	:	۲۶۲ص.
شابک	:	۹۷۸-۶۲۲-۲۵۱-۳۸۳-۲
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	عنوان اصلی: Vander's renal physiology,7th ed, c2009.
موضوع	:	کلیه‌ها -- فیزیولوژی
موضوع	:	Kidneys -- Physiology
شناسه افزوده	:	پولر، جان
شناسه افزوده	:	Pooler, John
شناسه افزوده	:	طاهرخانی، سروش، ۱۳۷۴-، مترجم
رده بندی کنگره	:	QP۲۴۹
رده بندی دیویی	:	۶۱۲/۴۶۳
شماره کتابشناسی ملی	:	۶۱۰۸۸۸۴

مؤسسه آموزشی تألیفی ارشدان

■ نام کتاب:	**فیزیولوژی کلیه وندر**
■ ترجمه:	سروش طاهرخانی
■ ناشر:	آموزشی تألیفی ارشدان
■ ویرایش:	اول
■ نوبت چاپ:	اول ۱۳۹۹
■ حروفچینی و صفحه آرایی:	www.irantypist.com
■ طراح و گرافیست:	www.irantypist.com
■ شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۲۵۱-۳۸۳-۲
■ شمارگان:	۱۰۰۰
■ ارتباط با مترجم:	soroushtaherkhani95@Gmail.com
■ مرکز خرید آنلاین:	www.arshadan.com www.arshadan.net
■ مرکز پخش و توزیع:	۰۲۱۴۷۶۲۵۵
■ قیمت:	۲۰۰۰۰ تومان

www.takbook.com

پیشگفتار ناشر:

به نام ایزد دانا که آغاز و انجام از آن اوست

هرگز دل من زعلم محروم نشـــد کم مـاند زاســرار که مفهوم نشـــد
اکنون که به چشــم عقل در می نگرم معلومم شـــد که هیچ معلوم نشـــد

ای دانای بی همتا، ای بخشنده ایی که ناخواسته عطا فرمایی و هر نیازمندی را به عدالت بی نیاز گردانی، مگر اینکه نالایق باشد و آن عنایت را به باژگونه از دست دهد. در عرصه پیشرفت تکنولوژی در هزاره سوم، هنوز نیاز بر مطالعه کتاب در کنار استفاده از منابع کامپیوتری و اینترنت احساس می شود. از این بابت خوشحالیم که می توانیم در جهت اعتلای علم، دانش و فرهنگ کشور قدمی هر چند کوچک برداریم.

و من الله التوفیق

دکتر شمس الدین یوسفیان

مدیر مسئول انتشارات ارشدان

www.takbook.com

www.takbook.com

پیش گفتار

کتاب پیش رو ترجمه کامل از ویرایش هفتم "فیزیولوژی کلیه وَندِر" نوشته داگلاس سی. ایتون و جان پی. پولر می‌باشد. این کتاب طی ۱۰ فصل، طبق فهرست پیش رو نگارش شده و در آن به توضیح و بررسی فیزیولوژی کلیه انسان (آناتومی، بافت شناسی، فرآیندهای پایه‌ای و مکانیسم عملکردی کلیه و عوامل متعدد مؤثر بر این فرآیندها) می‌پردازد. کتاب شامل تصاویر، جداول و نمودارهایی نیز می‌باشد که درضمن توضیح مطالب، به تفهیم بهتر و ارتباط بین مفاهیم کمک می‌کند. همچنین در شروع هر فصل با مطرح کردن چندین هدف برای دانشجو، دیدگاه کلی را برای خواندن مطالب پیش رو ارائه می‌دهد و در پایان هر فصل نیز با جمع بندی مطالب تحت عنوان "مفاهیم کلیدی" و به دنبال آن "سؤالات مطالعه" به ارزیابی دانشجو می‌پردازد. امید است که ترجمه این کتاب توانسته باشد برای خوانندگان مفید واقع شده و برای دستیابی بهتر آنها به درک از فیزیولوژی کلیه کمک کرده باشد. طبیعی است که ترجمه این کتاب نیز همانند سایر کتب ترجمه شده این حوزه بدون اشکال و ایراد نبوده و خوانندگان در صورت برخورد با هرگونه مطلب که از زعم آنها مورد پذیرش نمی‌باشد به مترجم کتاب از طریق راه‌های ارتباطی در دسترس اطلاع دهند. همچنین هرگونه نظر، ایده و ... که باعث بهتر شدن کتاب می‌گردد را نیز اعلام دارند تا در چاپ‌ها و ترجمه‌های بعدی برطرف و اعمال گردیده تا بهترین نسخه از کتاب برای خوانندگان در آینده ارائه گردد.

با تشکر فراوان

سروش طاهرخانی

www.takbook.com

www.takbook.com

فهرست

فصل اول: اعمال، آناتومی و فرآیندهای پایه‌ای کلیوی ۱۱

اعمال کلیه ۱۳

آناتومی کلیه‌ها و سیستم ادراری ۱۵

نفرون ۱۸

خون رسانی نفرونها ۲۴

فرآیندهای پایه‌ای کلیوی ۲۸

مفاهیم کلیدی ۳۵

سؤالات مطالعه ۳۶

فصل دوم: جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی ۳۷

تصفیه گلومرولی و جریان خون کلیوی ۳۹

جریان، مقاومت و فشار در کلیه‌ها ۳۹

تصفیه گلومرولی ۴۱

تنظیم خودکار ۵۰

مفاهیم کلیدی ۵۳

سؤالات مطالعه ۵۳

فصل سوم: کلیرانس کلیوی ۵۵

واحدهای پاکسازی ۵۷

غلظت‌های کراتینین و ادرار در پلاسما به عنوان شاخص‌هایی از تغییرات GFR ۶۳

مفاهیم کلیدی ۶۵

سؤالات مطالعه ۶۶

فصل چهارم: مکانیسم‌های پایه‌ای نقل و انتقال ۶۷

عبور از موانع اپیتلیالی ۶۹

اندوسیتوز و ترانسیتوز به واسطه گیرنده ۷۶

مکانیسم‌های انتقالی در بازجذب ۷۸

www.takbook.com

مفاهیم کلیدی ۸۵
سؤالات مطالعه ۸۶
فصل پنجم: مدیریت کلیوی مواد آلی ۸۹
بازجذب فعال بخش لوله نزدیک برای ترکیبات آلی (مانند گلوکز، آمینو اسیدها) ۹۱
پروتئین‌ها و پپتیدها ۹۴
ترشح فعال بخش لوله نزدیک برای آنیون‌های آلی ۹۶
ترشح فعال بخش لوله نزدیک برای کاتیون‌های آلی ۹۹
وابستگی pH برای بازجذب یا ترشح غیر فعال ۱۰۰
مفاهیم کلیدی ۱۰۴
سؤالات مطالعه ۱۰۵
فصل ششم: فرآیندهای پایه‌ای کلیوی برای سدیم، کلر و آب ۱۰۷
مرور ۱۰۹
قسمت‌های مختلف نفرون ۱۱۶
غلظت ادراری: شیب اسمزی مدولاری ۱۲۷
مفاهیم کلیدی ۱۳۵
سؤالات مطالعه ۱۳۶
فصل هفتم: کنترل دفع سدیم و آب: تنظیم حجم پلاسما و اسمولالیته پلاسما و کنترل کلیوی فشار خون سیستمیک ۱۳۹
تنظیم فشار خون ۱۴۲
کمک کلیه به تنظیم دفع سدیم و فشار خون ۱۵۰
کنترل دفع آب ۱۷۳
مفاهیم کلیدی ۱۸۱
سؤالات مطالعه ۱۸۲
فصل هشتم: تنظیم کلیوی تعادل پتاسیم ۱۸۵
تنظیم پتاسیم بین اجزای داخل سلولی و خارج سلولی ۱۸۷
مدیریت کلیوی پتاسیم ۱۸۹
مفاهیم کلیدی ۲۰۱

www.takbook.com

فصل نهم: تنظیم تعادل یون هیدروژن ۲۰۳

رهنمودهایی برای مطالعه زیست شناسی اسید- باز ۲۰۵
مدیریت کلیوی اسیدها و بازها ۲۱۴
دفع کلیوی اسید و باز ۲۱۷
دفع یون هیدروژن در بافرهای ادراری ۲۲۰
فسفات و اسیدهای آلی به عنوان بافرها ۲۲۲
دفع یون هیدروژن با آمونیوم ۲۲۳
سنجش دفع کلیوی اسید- باز ۲۲۸
تنظیم مدیریت کلیوی اسیدها و بازها ۲۳۰
کنترل متابولیسم گلوتامین کلیوی و دفع ۲۳۲
تزریق محلول‌های داخل وریدی: رینگر لاکتاته ۲۳۳
گروه‌های مختص اختلالات اسید- باز ۲۳۴
پاسخ کلیوی به اسیدوز و آلکالوز متابولیک ۲۳۵
عوامل مسبب تولید یا حفظ آلکالوز متابولیک توسط کلیه‌ها ۲۳۶
مفاهیم کلیدی ۲۳۹
سؤالات مطالعه ۲۳۹

فصل دهم: تنظیم تعادل کلسیم و فسفات ۲۴۱

مکان‌های اجرایی برای تعادل کلسیم ۲۴۶
کنترل هورمونی مکان‌های اجرایی ۲۵۱
PTH ۲۵۳
مرور مدیریت کلیوی فسفات ۲۵۷
مفاهیم کلیدی ۲۵۸
سؤالات مطالعه ۲۵۹
ضمیمه (قسمت اول) ۲۶۱
ضمیمه (قسمت دوم) ۲۶۲

www.takbook.com

www.takbook.com

فصل اول

اعمال، آناتومی و فرآیندهای پایه‌ای کلیوی

اهداف

- دانشجو باید نقش متفاوت کلیه‌ها در حفظ سلامت را درک کند.
  - ۷ عملکرد مهم کلیه‌ها را بیان کند.
  - مفهوم تعادل را تعریف کند.
- دانشجو باید آرایش ساختاری کلیه‌ها، ذخیره خونی آنها و رابطه بین اجزای عملکردی مهم را درک کند.
  - ساختارهای عمده و روابط میانی آنها را تعریف کند: لگنچه کلیوی، کالیکس ها، هرم‌های کلیوی، مدولای کلیوی (نواحی داخلی و خارجی)، قشر کلیوی و پاپیلا.
  - اجزای نفرون و روابط میانی آنها را تعریف کند: جسمک کلیوی، گلومرول ها، نفرون و سیستم مجرای جمع کننده.
  - رابطه میان گلومرول ها، کپسول بومن و لوله نزدیک را رسم کند.
  - ۳ لایه جدا کننده مجرا و مویرگ‌های گلومرولی و فضای بومن را ترسیم کند؛ پودوسیت ها، فرآیندهای پایه‌ای و شکاف دیافراگم را تعریف کند.
  - بخش‌های لوله‌ای مستقل را به ترتیب فهرست کند؛ بخش‌های تشکیل دهنده لوله نزدیک، لوله هنله و سیستم مجرای جمع کننده را بیان کند؛ سلول‌های اصلی و سلول‌های اینترکاله را تعریف کند.

www.takbook.com

- به ترتیب عروقی که خون توسط آنها از شریان کلیوی به ورید کلیوی می‌رود را فهرست کند؛ خون رسانی در قشر و مدولا مقایسه کند؛ عروق مستقیم و توده‌های عروقی را تعریف کند.
- به صورت کلی تفاوت‌های میان نفرون های قشر سطحی، قشر میانی و مجاور مدولا را توصیف کند.
- دستگاه مجاور گلومرولی را تعریف کرده و ۳ نوع سلول آن را توصیف کند؛ عملکرد سلول‌های گرانولار را بیان کند.

➢ دانشجو نحوه مدیریت مواد توسط ۲ کلیه برای دستیابی هر یک به تعادل را درک کند.

- فرآیندهای پایه‌ای کلیوی را تعریف کند: فیلتراسیون گلومرولی، بازجذب لوله‌ای و ترشح لوله‌ای.
- متابولیسم کلیوی مواد را تعریف کند و مثال‌هایی ارائه دهد.

www.takbook.com

کلیه‌ها گستره وسیعی از اعمال را برای بدن انجام می‌دهند که اکثر آنها برای زندگی الزامی هستند. برخی اعمال کلیوی، ارتباطات منطقی و ضروری برای هم دارند. ظاهراً اعمال دیگر کاملاً مستقل هستند. اکثر آنها شامل تطابق دفع کلیوی مواد به خارج از بدن با ورودی‌ها به بدن می‌باشند (یعنی تأمین تعادلی بین ورودی و خروجی).

اعمال کلیه

دیدگاهی مشهور، کلیه را عمدتاً اندام مسئول برای حذف ضایعات متابولیک از بدن در نظر می‌گیرد. گرچه این قطعاً یک عملکرد مهم برای کلیه‌ها است، اما اعمال دیگری وجود دارند که اهمیت بیشتری دارند.

عملکرد ۱: تنظیم تعادل آب و الکترولیت

مفهوم تعادل بیان می‌کند که بدن ما هنگام انطباق ورودی و خروجی مواد، در تعادل می‌باشد. هر گونه تفاوت میان ورودی و خروجی منجر به افزایش یا کاهش میزان ماده در بدن می‌شود. ورودی آب و الکترولیت‌ها بسیار متنوع است و تنها گاهی در پاسخ به نیازهای بدن تحریک می‌شود. برای مثال، ما هنگام تشنگی آب می‌نوشیم، اما ما بسیار بیشتر می‌نوشیم زیرا آب جزئی از نوشیدنی‌هایی است که به دلایلی غیر از آب رسانی مصرف می‌کنیم. ما همچنین غذا را برای تأمین انرژی مصرف می‌کنیم، اما غذا اغلب حاوی مقدار زیادی آب است. کلیه‌ها با تغییر خروجی آب در ادرار پاسخ می‌دهند، بنابراین تعادل آب (یعنی محتوای ثابت کل آب بدن) را حفظ می‌کنند. مواد معدنی همچون سدیم، پتاسیم، منیزیم و موارد دیگر، اجزایی از مواد غذایی هستند و معمولاً بیش از نیاز بدن وجود دارند. در مورد آب، کلیه‌ها مواد معدنی را به نسبت بسیار متغیر دفع می‌کنند که در مجموع، برابر با ورودی هستند. یکی از اعمال برجسته کلیه‌ها، توانایی تنظیم هر یک از این مواد معدنی به صورت مستقل است (یعنی ما می‌توانیم بر یک رژیم غذایی سدیم بالا، پتاسیم پایین یا سدیم پایین، پتاسیم بالا باشیم و کلیه‌ها دفع هر یک از این مواد را به صورت مناسب تنظیم خواهند کرد).

عملکرد ۲: دفع ضایعات متابولیکی

بدن ما به صورت پیوسته محصولات نهایی فرآیندهای متابولیک را تشکیل می‌دهد. در اکثر موارد، آن محصولات نهایی کاربردی ندارند و در غلظت‌های بالا مضر هستند. برخی از این

www.takbook.com

محصولات زائد شامل اوره (از پروتئین)، اوریک اسید (از نوکلئیک اسیدها)، کراتینین (از کراتین عضله)، محصولات نهایی تجزیه هموگلوبین (که عمده رنگ ادرار را ایجاد می‌کنند) و متابولیت های هورمون‌های مختلف و بسیاری از موارد دیگر می‌باشند.

عملکرد ۳: دفع مواد فعال زیستی (هورمون‌ها و بسیاری از مواد خارجی به ویژه داروها) که بر عملکرد بدن تأثیر می‌گذارند

داروها و هورمون‌ها در خون به طرق مختلفی حذف می‌شوند که اکثر آنها در کبد هستند، اما تعدادی از آنها به صورت موازی توسط فرآیندهای کلیوی حذف می‌شوند. پزشکان باید از سرعت دفع داروها برای تجویز دزی که به سطوح مناسب بدن دست یابد، آگاه باشند.

عملکرد ٤: تنظیم فشار خون شریانی

گرچه بسیاری از افراد به صورت مبهم از دفع مواد زائد همچون اوره (نام ادرار را نیز گرفته) و املاح توسط کلیه‌ها آگاه هستند، تعداد کمی نقش حیاتی کلیه‌ها در کنترل فشار خون را می‌دانند. فشار خون نهایتاً به حجم خون بستگی دارد و حفظ تعادل سدیم و آب توسط کلیه‌ها به تنظیم حجم خون می‌پردازد. بنابراین با کنترل حجم، کلیه‌ها در کنترل فشار خون شرکت می‌کنند. آن‌ها همچنین از طریق تولید مواد فعال عروقی که ماهیچه صاف را در عروق محیطی تنظیم می‌کنند، در تنظیم فشار خون شرکت می‌کنند.

عملکرد ٥: تنظیم تولید گلبول‌های قرمز

اریتروپویتین یک هورمون پپتیدی است که در کنترل تولید اریتروسیت (گلبول قرمز) توسط مغز استخوان دخالت دارد. منبع اصلی آن کلیه‌ها هستند، گرچه کبد نیز مقادیر کمی ترشح می‌کند. سلول‌های کلیوی که آن را ترشح می‌کنند، گروه خاصی از سلول‌ها در فضای بینابینی هستند. محرک ترشح آن، کاهش فشار نسبی اکسیژن در کلیه‌ها، برای مثال در آنمی، هایپوکسی شریانی و جریان خون کلیوی ناکافی است. اریتروپویتین مغز استخوان را تحریک می‌کند تا تولید اریتروسیت ها را افزایش دهد. ممکن است بیماری کلیوی منجر به کاهش ترشح اریتروپویتین شود و کاهش فعالیت مغز استخوان پیرو، یک عامل معمول و مهم از آنمی بیماری مزمن کلیوی است.

www.takbook.com

عملکرد ٦: تنظیم تولید ویتامین D

هنگامی که درباره ویتامین D فکر می‌کنیم، اغلب به یاد نور خورشید یا افزودنی‌های شیر می افتیم. سنتز ویتامین D در بدن شامل یک سری تغییرات بیوشیمیایی می‌باشد، که آخرین مورد آنها در کلیه‌ها رخ می‌دهد. سنتز فرم فعال ویتامین D (۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D_3) به واقع در کلیه‌ها اتفاق می افتد و سرعت سنتز آن با هورمون‌های کنترل کننده تعادل کلسیم و فسفات تنظیم می‌شود.

عملکرد ۷: گلوکونئوژنز

سیستم عصبی مرکزی ما مصرف کننده عمده گلوکز خون است، چه اینکه ما تنقلات شکر دار خورده باشیم یا اینکه حتی یک هفته غذا نخورده باشیم. هنگامی که جذب کربوهیدرات برای بیش از نصف روز متوقف شود، بدن ما شروع به سنتز گلوکز جدید (فرآیند گلوکونئوژنز) از منابع غیر کربوهیدراته (آمینو اسیدها از پروتئین و گلیسرول از تری گلیسریدها) می‌کند. عمده گلوکونئوژنز در کبد رخ می‌دهد، اما کسر قابل توجهی در کلیه‌ها، به ویژه طی ناشتایی طولانی رخ می‌دهد.

عمده کار کلیه‌ها، شامل انتقال آب و مواد جامد بین خون در جریان از کلیه‌ها و مجاری لوله‌ها می‌باشد (نفرون ها و مجاری جمع کننده که حجم کاری کلیه‌ها را تشکیل می‌دهند). مجرای نفرون خارج از بدن قرار دارد و هر ماده‌ای در مجرا که به خون باز نگردد، نهایتاً به ادرار ترشح می‌شود. با بررسی دقیق‌تر عملکرد کلیوی، به صورت مداوم به ساختار لوله‌ای و عروق مجاور مراجعه می‌کنیم. بنابراین در بخش بعد، جوانب ضروری آناتومی کلیوی که برای درک عملکرد الزامی هستند را ارائه می‌کنیم.

آناتومی کلیه‌ها و سیستم ادراری

دو کلیه خارج از حفره صفاقی و نزدیک به دیواره خلفی شکمی، هر یک در سمت ستون مهره‌ها قرار دارند. هر یک از دو کلیه، ساختاری لوبیایی شکل دارد. سطح کروی و محدب خارجی، رو به روی کنار بدن است و سطح تو رفته به نام ناف کلیه، میانی است. به هر ناف کلیه، یک شریان کلیوی، یک ورید کلیوی، اعصاب و یک حالب که ادرار را از کلیه به مثانه می‌برد، وارد شده است. هر حالب درون کلیه از ساختارهای قیفی شکل به نام کالیکس های

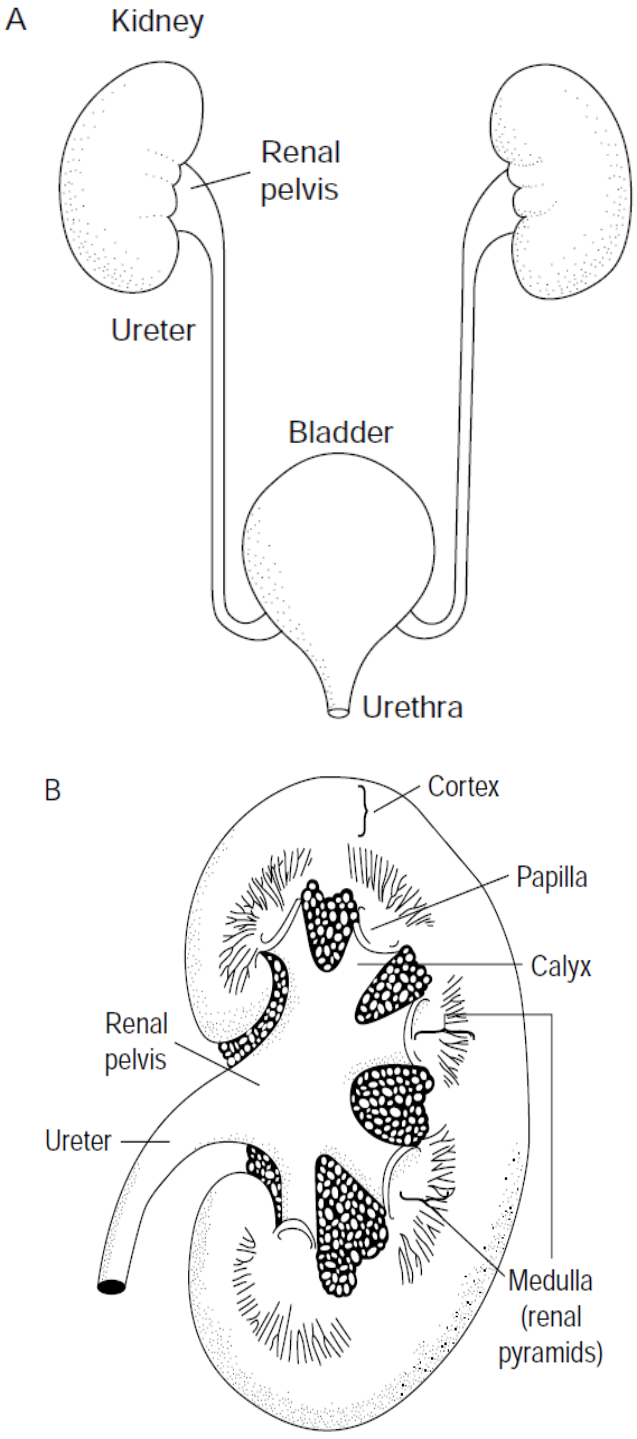
www.takbook.com

بزرگ تشکیل شده که خود از کالیکس های کوچک تشکیل شده‌اند. کالیکس های کوچک بر بافت کلیوی مخروطی شکل پایه به نام اهرام (پیرامیدها) قرار دارند. نوک هر هرم پاپیلا نام دارد و به کالیکس های کوچک برجسته شده است. کالیکس ها به عنوان فنجان‌های جمع آوری کننده برای ادرار تشکیل شده توسط بافت کلیوی در اهرام عمل می‌کنند. اهرام به صورت شعاعی حول ناف کلیه قرار گرفته‌اند و پاپیلا به سمت ناف کلیه قرار گرفته و قائده های گسترده اهرام به سمت خارج، بالا و قشر کلیه هستند (از موقعیت ساعت ۱۲ تا موقعیت ساعت ۶). اهرام، مدولای کلیه را تشکیل می‌دهند. بر بافت مدولاری یک قشر قرار گرفته و بر سطح خارجی بافت قشری کلیه، یک غلاف بافت پیوندی نازک قرار دارد (شکل ۱-۱).

بافت عملکردی قشر و مدولا تقریباً به صورت کامل از لوله‌ها (نفرون ها و لوله‌های جمع آوری کننده) و عروق خونی (مویرگ‌ها و عروق مویرگ مانند) ساخته شده است. لوله‌ها و عروق خونی به هم بافته شده (گاهی مانند یک بشقاب اسپاگتی) یا در گستره‌های موازی مرتب شده‌اند (مانند دسته‌ای از نی‌های نوشابه) و در هر دو صورت، همیشه نزدیک به هم هستند. بین لوله‌ها و عروق خونی یک فضای بینابینی وجود دارد که کمتر از ۱۰٪ حجم کلیوی را تشکیل می‌دهد. فضای بینابینی حاوی مایعات و سلول‌های بینابینی پراکنده (فیبروبلاست ها و مواد دیگر) است که یک ماتریکس خارج سلولی از کلاژن، پروتئوگلیکان ها و گلیکوپروتئین ها را تولید می‌کنند.

قشر و مدولا خصوصیات ساختاری و عملکردی بسیار متفاوتی دارند. هنگام بررسی نزدیک‌تر، می‌بینیم که (۱) قشر، ظاهری بسیار دانه‌ای دارد که در مدولا غایب است، و (۲) هر هرم مدولا در ناحیه‌ای خارجی (مجاور قشر) و ناحیه‌ای داخلی که شامل پاپیلا می‌باشد، مشخص است. تمام این تمایزات، آرایش لوله‌ها و عروق خونی مختلف را منعکس می‌کنند.

www.takbook.com

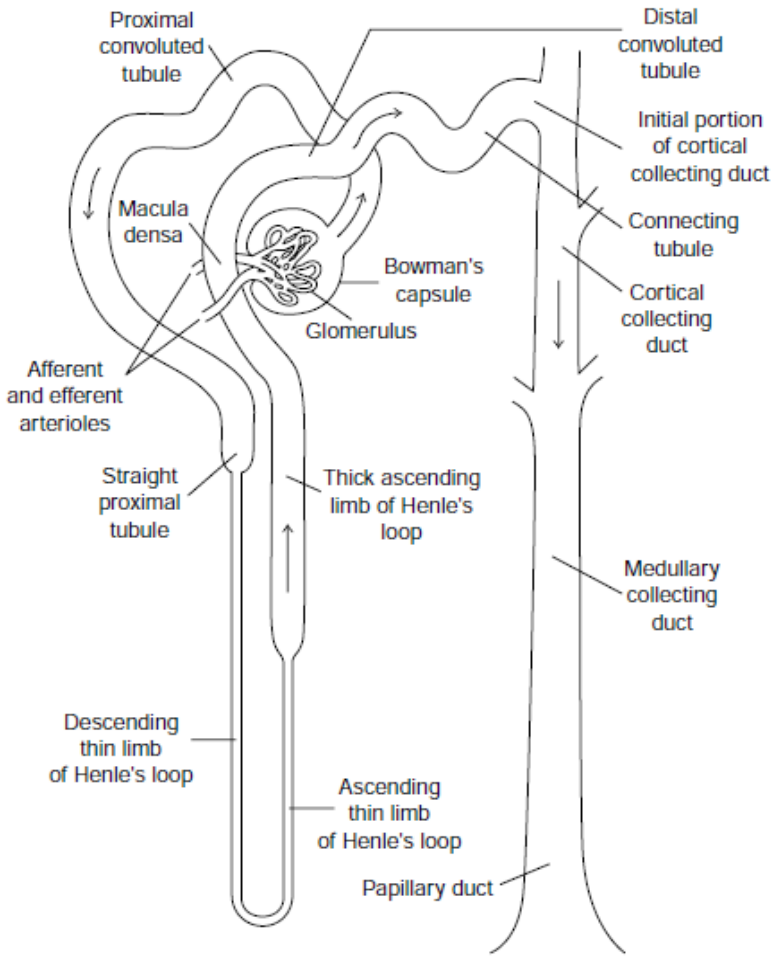


شکل ۱-۱- A، سیستم ادراری. ادرار تشکیل شده توسط کلیه در لگنچه کلیوی جمع می‌شود و سپس از طریق حالب به مثانه می‌رود و از طریق پیشابراه حذف می‌شود. B، بخشی از یک کلیه انسانی. نیمی از کلیه بریده شده است. دقت کنید که ساختار تفاوت‌های منطقه‌ای را نشان می‌دهد. بخش خارجی (قشر) حاوی تمام گلومرول ها می‌باشد. مجاری جمع کننده، بخش بزرگی از کلیه داخلی (مدولا) را تشکیل می‌دهند و به آن ظاهری راه راه و هرم مانند می‌بخشند و اینها به لگنچه کلیوی می‌ریزند. پاپیلا در بخش داخلی مدولا است.

www.takbook.com

نفرون

هر کلیه شامل حدود ۱ میلیون نفرون می‌باشد که یکی از آنها در شکل ۲-۱ نشان داده شده‌اند. هر نفرون متشکل از یک جزء فیلترینگ کروی، به نام جسمک کلیوی، و یک لوله گسترش یابنده از جسمک کلیوی می‌باشد. بگذارید با جسمک کلیوی آغاز کنیم که مسئول گام اول در تشکیل ادرار است: جداسازی یک مایع فیلتره ی فاقد پروتئین از پلاسما.



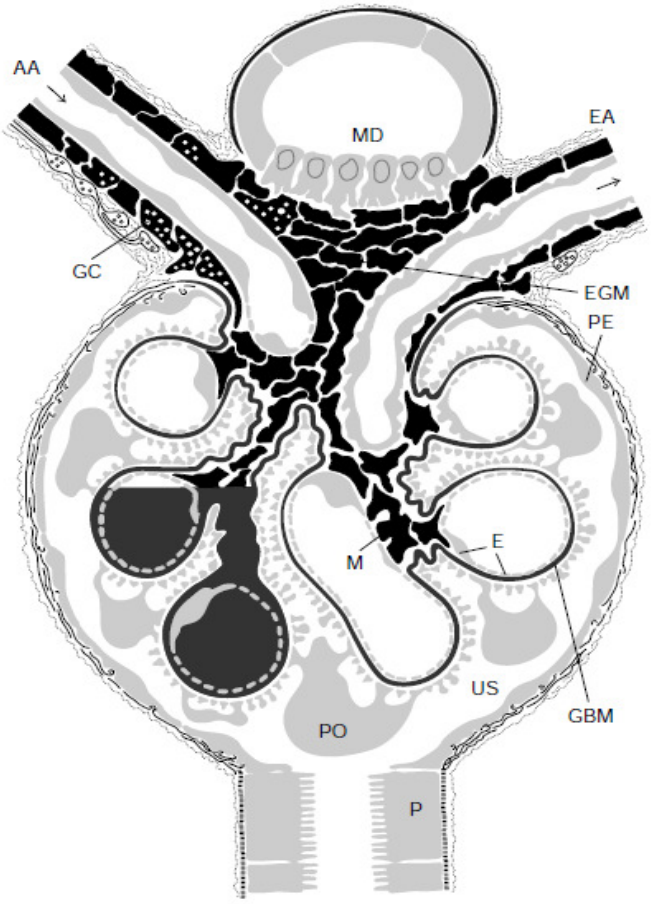
شکل ۱-۲- ارتباط بخش‌های یک نفرون حلقوی بلند که برای وضوح، 'پیچش آن باز شده است' (طول نسبی بخش‌های مختلف با این مقیاس نشان داده نشده است). ترکیب گلومرول و کپسول بومن، جسمک کلیوی است.

جسمک کلیوی

جسمک کلیوی متشکل از یک دسته فشرده حلقه‌های مویرگی متصل، یعنی گلومرول ها یا مویرگ‌های گلومرولی است که توسط یک کپسول تو خالی بالن مانند احاطه شده‌اند: کپسول بومن (شکل ۱-۳). خون از طریق شریانچه‌هایی که در قطب عروقی به سطح کپسول نفوذ

www.takbook.com

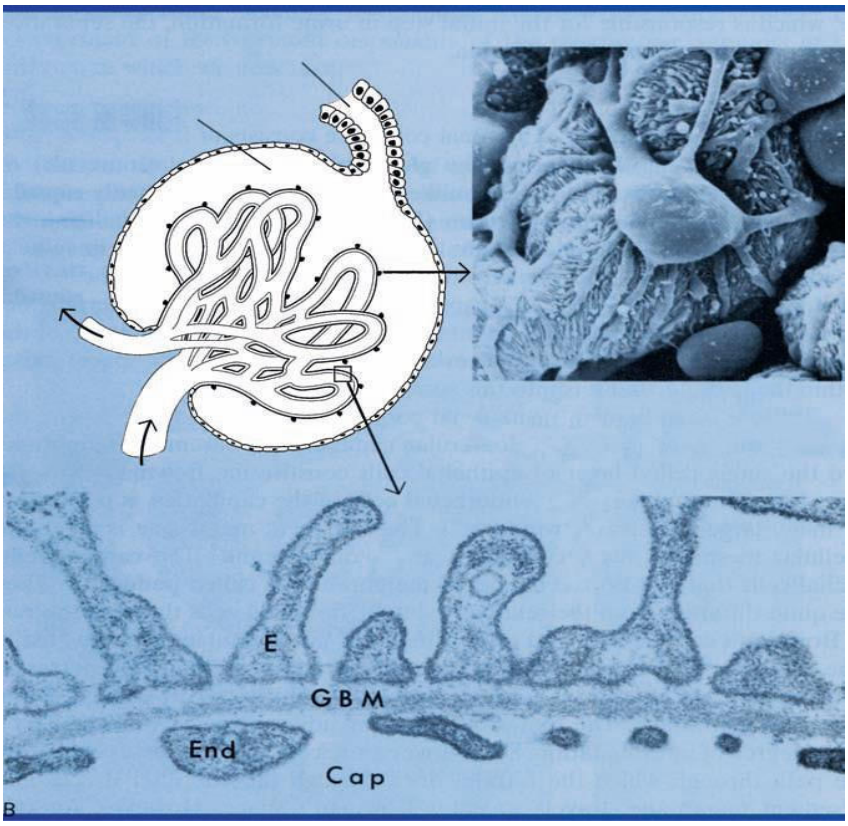
می‌کنند، وارد کپسول شده و از آن خارج می‌شود. یک فضای پر شده از مایع (فضای ادراری یا فضای بومن) در کپسول وجود دارد (در شکل ۳-۱ US نام گرفته) و مایع در این فضا تصفیه می‌شود. کپسول بومن در مقابل قطب عروقی دارای یک ورودی است که منتهی به اولین بخش از لوله می‌شود (در زیر، شکل ۳-۱ را ببینید).



شکل ۱-۳- تصویر بخشی طولی از گلومرول ها و دستگاه گلومرولی مجاور (JG) آن‌ها. دستگاه JG از سلول‌های گرانولار (GC) که رنین ترشح می‌کنند، ماکولا دنسا (MD) و سلول‌های مزانژیال خارج گلومرولی (EGM) تشکیل شده است. E، اندوتلیوم مویرگ‌ها؛ EA، شریانچه وابران؛ AA، شریانچه آوران، PE، اپیتلیوم جداری (خارجی) فضای بومن؛ PO، پودوسیت های کپسول بومن؛ GBM، غشای پایه گلومرولی؛ US، فضای "ادراری" (بومن).

سد فیلتراسیون در جسمک کلیوی که تمام مواد تصفیه شده باید از آن بگذرند، متشکل از ۳ لایه می‌باشد: اندوتلیوم مویرگی مویرگ‌های گلومرولی، یک غشای پایه نسبتاً ضخیم و یک لایه تک سلولی از سلول‌های اپیتلیال (شکل ۱-۴). به اولین لایه، سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها، قطعات بزرگ متعددی ("پنجره‌ها") همانند یک پنیر سوئیسی نفوذ شده و نفوذ پذیری آزادی به تمام اجزای خون، به غیر از گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها دارد.

www.takbook.com



شکل ۱-۴- A، آناتومی گلومرول ها. B، برش عرضی غشاهای گلومرولی. US، فضای "ادراری" (بومن)؛ E، فرآیندهای پایه اپیتلیال؛ GBM، غشاهای پایه گلومرولی؛ End؛ اندوتلیوم مویرگی؛ Cap، مجرای مویرگی. C، میکروگراف اسکن الکترونی پودوسیت های پوشاننده حلقه‌های مویرگی گلومرولی؛ نما از داخل فضای بومن است. توده بزرگ یک جسم سلولی است. به اتصالات قابل توجه فرآیندهای پایه‌ای از پودوسیت های مجاور و شکاف‌های بین آنها دقت کنید.

لایه میانی، غشای پایه مویرگی، یک غشا به معنی غشای دو لایه لیپیدی نیست، بلکه شبکه‌ای غیر سلولی و ژل مانند از گلیکوپروتئین ها و پروتئوگلیکان ها با ساختاری مانند اسفنج آشپزخانه است. لایه سوم متشکل از سلول‌های اپیتلیالی می‌باشد که بر غشای پایه قرار دارند و به سمت فضای بومن هستند. این سلول‌ها، پودوسیت نام دارند. کاملاً از سلول‌های اپیتلیالی نسبتاً ساده و صاف که خارج کپسول بومن را می‌پوشانند، متفاوت هستند. پودوسیت ها ساختار غیر عادی و هشت پا مانند دارند. "انگشتان" کوچک به نام پایک‌ها (یا زوائد پایه)، از هر بازوی پودوسیت گسترش می‌یابند و در غشای پایه قرار می‌گیرند. پایک‌های یک پودوسیت به پایک‌های پودوسیت های مجاور متصل می‌شوند. فضاهای میان پایک‌های مجاور، مسیری را تشکیل می‌دهند که ماده فیلتر شده، پس از عبور از سلول‌های اندوتلیال و غشای پایه، از آن برای ورود به فضای بومن می‌گذرد. زوائد پایه توسط لایه‌ای ضخیم از ماده خارج سلولی پوشیده شده‌اند که شکاف‌ها را تا بخشی می‌پوشاند و زوائد بسیار نازک به نام دیافراگم‌های شکافی،

www.takbook.com

درزهای بین پایک‌ها را می‌بندند. دیافراگم‌های شکافی نسخه‌های وسیعی از اتصالات محکم و چسبنده هستند که تمام سلول‌های اپیتلیال مجاور را به هم مرتبط می‌کنند. این‌ها مانند نردبان‌های کوچک هستند. پایک‌ها دو سمت نردبان را تشکیل می‌دهند و دیافراگم‌های شکافی، پله‌ها هستند.

اهمیت عملکردی این آرایش آناتومیک این است که امکان فیلتراسیون حجم‌های بالای مایعات از مویرگ‌ها به فضای بومن را فراهم می‌کند، اما از فیلتراسیون پروتئین‌های بزرگ پلاسما مانند آلبومین جلوگیری می‌کند.

یک نوع سلول دیگر— سلول مزانژیال — در بخش مرکزی گلومرول ها بین و درون حلقه‌های مویرگی یافت می‌شود (شکل ۱-۳ را ببینید). سلول‌های مزانژیال گلومرولی به عنوان فاگوسیت هایی عمل می‌کنند که مواد به دام افتاده را از غشای پایه حذف می‌کنند. آن‌ها همچنین حاوی تعداد زیادی میوفیلامانت می‌باشند و می‌توانند در پاسخ به گستره‌ای از محرک‌ها به شیوه‌ای مشابه سلول‌های ماهیچه صاف عروقی منقبض شوند. درباره نقش چنین انقباضی در تأثیر بر فیلتراسیون با جسمک کلیوی در فصل‌های ۲ و ۷ بحث می‌شود.

لوله

تمام طول لوله که در کپسول بومن آغاز می‌شود و از آن خارج می‌گردد، از یک لایه تک سلولی از سلول‌های اپیتلیال واقع بر یک غشای پایه ساخته شده است. خصوصیات ساختاری و ایمونوسایتوشیمیایی این سلول‌های اپیتلیال از یک بخش لوله تا بخش دیگر متفاوت است. یک ویژگی متداول، حضور اتصالات محکم بین سلول‌های مجاور است که آنها را به صورت فیزیکی به هم متصل می‌کند (مانند پلاستیکی که یک بسته ۶ تایی از نوشیدنی‌ها را به هم نگه می‌دارد).

جدول ۱-۱ اسامی و ترتیب بخش‌های لوله‌ای مختلف را که در اشکال ۲-۱ و ۵-۱ نشان داده شده، فهرست می‌کند. فیزیولوژیست ها و آناتومیست ها عرفاً دو یا چند بخش لوله‌ای مجاور را برای اهداف ارجاعی در یک گروه قرار می‌دهند، اما عناوین اختلاف قابل توجهی دارند. جدول ۱-۱ عناوین مرکب به کار رفته در این متن را نیز نشان می‌دهد.

لوله نزدیک که کپسول بومن را تخلیه می‌کند، از یک بخش حلقوی تشکیل شده — لوله حلقوی نزدیک — و سپس به بخش صاف قرار گرفته — لوله صاف نزدیک — که به سمت مدولا، عمود بر سطح قشری کلیه پایین می‌رود (۲ و ۳ در شکل ۵-۱).

www.takbook.com

جدول ۱-۱- عناوین برای بخش‌های لوله‌ای

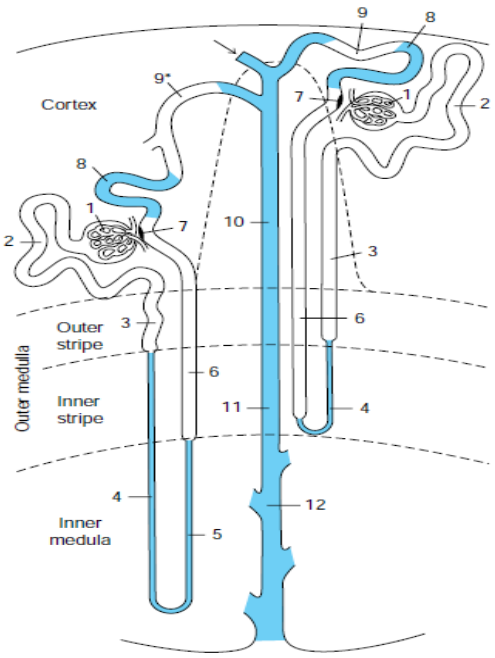
عناوین مرکب به کار رفته در این متن	ترتیب بخش‌ها
لوله نزدیک	لوله حلقوی نزدیک
	لوله صاف نزدیک
لوله هنله	بازوی نازک نزولی لوله هنله
	بازوی نازک صعودی لوله هنله
	بازوی ضخیم صعودی لوله هنله (نزدیک به انتها حاوی ماکولا دنسا است)
	لوله حلقوی دور
سیستم مجرای جمع کننده	لوله اتصالی
	مجرای جمع کننده قشری
	مجرای جمع کننده مدولاری خارجی
	مجرای جمع کننده مدولاری داخلی (بخش آخر، مجرای پاپیلاری است)

بخش بعدی که لوله صاف نزدیک به آن می‌ریزد، بازوی نازک نزولی لوله هنله است (یا بازوی نازک نزولی). بازوی نازک نزولی در مدولا است و در احاطه یک محیط درون شبکه‌ای قرار گرفته که از نوع مشابه در قشر بسیار متفاوت است. بازوی نازک نزولی در یک حلقه سنجاق سر پایان می‌یابد و سپس لوله شروع به صعود موازی به بازوی نزولی می‌کند. لوله‌ها به اعماق مختلف درون مدولا نفوذ می‌کنند. در حلقه‌های بلند (بحث بعدی را ببینید)، اپیتلیوم اولین بخش این بازوی صعودی نازک باقی می‌ماند، گرچه از بازوی نزولی متفاوت است. این بخش بازوی نازک صعودی لوله هنله (یا بازوی نازک صعودی) نام دارد (شکل ۱-۵ را ببینید). فراتر از این بخش، در این حلقه‌های بلند، اپیتلیوم ضخیم می‌شود و بخش بعدی بازوی ضخیم صعودی لوله هنله (یا بازوی ضخیم صعودی) نام دارد. در حلقه‌های کوتاه (بحث بعدی را ببینید)، بازوی نازک صعودی وجود ندارد و بازوی ضخیم صعودی در حلقه سنجاق سر آغاز می‌شود (شکل ۱-۵ را ببینید). بازوی ضخیم صعودی به قشر بازمی گردد. در انتهای پایان هر بازوی ضخیم صعودی، لوله به کپسول بومن که از آن نشأت گرفته بازمی گردد و مستقیماً از بین شریانچه‌های وابران و آوران با ورود و خروج آنها از جسمک کلیوی در قطب عروقی آن می‌گذرد (شکل ۱-۳ را ببینید). سلول‌های بازوی ضخیم صعودی نزدیک به کپسول بومن (بین شریانچه‌های وابران و آوران) سلول‌های تخصصی به نام ماکولا دنسا هستند. ماکولا دنسا پایان بازوی ضخیم صعودی و آغاز لوله حلقوی دور را مشخص می‌کند. سپس لوله اتصالی وجود

www.takbook.com

دارد که منتهی به لوله جمع کننده قشری می‌شود که اولین بخش آن، لوله جمع کننده اولیه نام دارد.

از کپسول بومن تا لوله هنله تا اولین لوله‌های جمع کننده، هر یک از ۱ میلیون نفرون در هر کلیه کاملاً جدا از مابقی است. اگرچه، لوله‌های جمع کننده از چند نفرون ادغام می‌شوند تا لوله‌های جمع کننده قشری را تشکیل دهند و سپس تعدادی از لوله‌های جمع کننده اولیه از طریق انتها یا کنار به هم متصل می‌شوند تا لوله‌های جمع کننده قشری بزرگتر را تشکیل دهند.



شکل ۱-۵- عناوین استاندارد برای ساختارهای کلیه (کمیسیون اتحادیه بین المللی علوم فیزیولوژیکی ۱۹۸۸). یک نفرون کوتاه حلقه و بلند حلقه (مجاور مدولاری) همراه با سیستم جمع کننده (با مقیاس رسم نشده) نشان داده شده‌اند. یک شعاع مدولاری قشری — بخشی از قشر که حاوی لوله‌های نزدیک صاف، بازوهای ضخیم صعودی قشری و مجاری جمع کننده قشری می‌باشد — با خط چین نشان داده شده است. ۱، جسمک کلیوی (کپسول بومن و گلومرول ها)؛ ۲، لوله حلقوی نزدیک؛ ۳، لوله نزدیک صاف؛ ۴، بازوی نازک نزولی؛ ۵، بازوی نازک صعودی؛ ۶، بازوی ضخیم صعودی؛ ۷، ماکولا دنسا (درون بخش نهایی بازوی ضخیم صعودی قرار دارد)؛ ۸، لوله حلقوی دور؛ ۹، لوله اتصالی؛ ۹*، لوله اتصالی نفرون مجاور مدولاری که به سمت بالا برای تشکیل یک طاق قوس می‌گیرد (تنها تعداد معدودی از اینها در کلیه انسان وجود دارد)؛ ۱۰، مجرای جمع کننده قشری؛ ۱۱. مجرای جمع کننده مدولاری خارجی؛ ۱۲، مجرای جمع کننده مدولاری داخلی.

سپس تمامی مجاری جمع کننده قشری به سمت پایین می‌روند تا وارد مدولا شوند و به مجاری جمع کننده مدولاری خارجی و سپس مجاری جمع کننده داخلی تبدیل شوند. مورد دوم ادغام می‌شود تا چند صد مجرای بزرگ را تشکیل دهد که بخش آخر آنها، مجاری جمع کننده پاپیلاری نامیده می‌شود که هر یک به یک کالیکس از لگنچه کلیوی تخلیه می‌شوند.

www.takbook.com

مسیر مایعات جاری در نفرون همیشه در قشر (در کپسول بومن) آغاز می‌شود، به مدولا پایین می‌ریزد (بازوی نزولی لوله هنله)، به قشر بازمی گردد (بازوی ضخیم صعودی لوله هنله)، دوباره به مدولا می‌رود (مجرای جمع کننده مدولاری) و در یک کالیکس کلیوی پایان می‌یابد. هر کالیکس کلیوی به حالب پیوسته است که به مثانه ادراری تخلیه می‌شود و در آن ادرار به صورت موقت ذخیره می‌شود و به صورت متناوب حذف می‌گردد. ادرار پس از ورود به کالیکس، تغییر نمی‌یابد. از این نقطه به بعد، مابقی سیستم تنها برای حفظ ترکیب مایعات معین شده توسط کلیه عمل می‌کند.

همان طور که پیش از این ذکر شد، اپیتلیوم مجرا تنها ضخامت تک سلولی دارد. پیش از لوله حلقوی دور، سلول‌های هر بخش همگن و مختص آن بخش هستند. بنابراین، برای مثال بازوی ضخیم صعودی تنها حاوی سلول‌های بازوی ضخیم صعودی است. اگرچه، با آغاز در نیمه دوم لوله حلقوی دور، ۲ نوع سلول شبیه به هم در اکثر بخش‌های باقی مانده یافت می‌شوند. یک نوع، اکثر سلول‌ها در یک بخش خاص را تشکیل می‌دهند، مختص آن بخش در نظر گرفته می‌شوند و بر طبق آن نامگذاری می‌گردند: سلول‌های لوله حلقوی دور، سلول‌های لوله اتصالی و سلول‌های لوله جمع کننده، مورد آخر عمدتاً به عنوان سلول‌های اصلی شناخته می‌شود. سلول‌های منفرد نوع دوم، در بین سلول‌های مختص بخش هر یک از این ۳ قسمت پراکنده شده‌اند و سلول‌های اینترکاله نام دارند. این‌ها در واقع چند نوع از سلول‌های اینترکاله هستند؛ ۲ مورد از آنها، نوع A و B خوانده می‌شوند. (بخش آخر لوله جمع کننده مدولاری حاوی سلول‌های اصلی یا سلول‌های اینترکاله نیست، بلکه کاملاً از یک نوع سلول مجزا به نام سلول‌های لوله جمع کننده مدولاری داخلی تشکیل شده است.)

خون رسانی نفرون‌ها

کلیه‌ها مقدار زیادی خون را نسبت به حجم خود دریافت می‌کنند. خون از طریق یک شریان کلیوی وارد کلیه می‌شود و سپس به انشعابات پیشرونده کوچک‌تر تبدیل می‌شود: شریان‌های میان لوبی، قوسی و در نهایت، میان قطعه‌ای (معمولاً به دلیل اینکه به خارج سطح کلیه منتشر می‌شوند، شریان‌های شعاعی قشری نیز خوانده می‌شوند). با حرکت هر یک از این شریان‌های میان قطعه‌ای به سطح خارجی کلیه، یک سری شریان‌های موازی در زوایای راست منشعب می‌شوند (شکل ۱-۶) که هر یک منتهی به گلومرول ها می‌شوند. این‌ها شریان‌های آوران نام

www.takbook.com

دارند. دقت کنید که این شریان‌ها و گلومرول ها تنها در قشر یافت می‌شوند و هیچ گاه در مدولا نیستند.

معمولاً حدود ۲۰٪ پلاسمای (بدون اریتروسیت ها) وارد شونده به گلومرول ها، از گلومرول ها به کپسول بومن فیلتر می‌شود و ۸۰٪ باقیمانده به بخش عروقی بعدی جاری می‌شود. در اکثر اندام‌ها، مویرگ‌ها دوباره ترکیب می‌شوند تا آغاز سیستم وریدی را تشکیل دهند، اما در عوض مویرگ‌های گلومرولی دوباره ترکیب می‌شوند تا مجموعه دیگری از شریان‌ها به نام شریان‌های وابران را تشکیل دهند. بنابراین، خون از طریق یک شریانچه آوران منفرد وارد هر گلومرول می‌شود و از طریق یک شریانچه وابران منفرد در قطب عروقی کپسول بومن خارج می‌شود (شکل ۱-۳ را ببینید). شریانچه‌های آوران و وابران هر دو از یک سمت وارد کپسول بومن می‌شوند و بازوی ضخیم صعودی هنله که از کپسول نشأت گرفته بود، بین و در تماس با هر شریانچه عبور می‌کند. شریانچه‌های وابران به زودی به مجموعه دوم از مویرگ‌ها تقسیم می‌شوند. این‌ها معمولاً مویرگ‌های اطراف لوله‌ای هستند که توزیع گسترده‌ای در قشر دارند. سپس مویرگ‌های اطراف لوله‌ای به هم متصل می‌شوند تا وریدهای هادی خون به کلیه را تشکیل دهند.

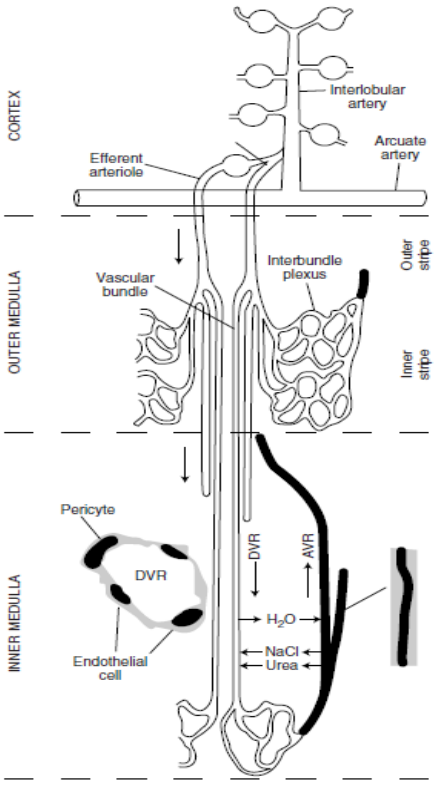
مدولا خون بسیار کمتری از قشر و به روشی بسیار متفاوت دریافت می‌کند. در مدولا گلومرول وجود ندارد. بر خلاف اکثر شریانچه‌های وابران در قشر، شریانچه‌های گلومرولی مجاور گلومرول ها به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای منشعب نمی‌شوند، بلکه به مدولای خارجی نزول می‌کنند و در آنجا چندین بار تقسیم می‌شوند تا دسته‌هایی از عروق موازی نفوذ کننده به مدولا را تشکیل دهند (شکل ۱-۶ را ببینید). این‌ها عروق مستقیم (وازا رِکتا) خوانده می‌شوند (رِکتا در لاتین به معنای "مستقیم" و وازا "عروق" است). گرچه هنوز مشخص نیست، اما ممکن است بخش کوچکی از عروق مستقیم نزولی از شریان‌های شعاعی قشری پیش از گلومرول ها منشعب شوند و نه پس از آنها. عروق مستقیم خارج از توده‌های عروقی "کنده می‌شوند" و شبکه‌ای از مویرگ‌های همبسته را پیرامون لوله هنله و لوله‌های جمع کننده در مدولای خارجی ایجاد می‌کنند. تنها عروق مستقیم مرکزی به مویرگ‌ها در مدولای داخلی می‌ریزند؛ بنابراین، خون محدودی وارد پاپیلا می‌شود. مویرگ‌های مدولای خارجی دوباره در عروق مستقیمی که رابطه نزدیکی با عروق مستقیم نزولی در دسته‌های عروقی دارند، شکل می‌گیرند. خصوصیات ساختاری و عملکردی عروق مستقیم، پیچیده هستند. ابتدای عروق مستقیم نزولی مانند شریانچه‌ها است و سلول‌های اطراف حاوی ماهیچه صاف در دیواره‌های خود می‌باشند، اما با

www.takbook.com

نزول، بیشتر مانند مویرگ می‌شوند (شکل ۱-۶ را ببینید). عروق مستقیم صعودی دارای اندوتلیوم پنجره دار هستند که در مویرگ‌های گلومرولی یافت می‌شوند. بنابراین، عروق مستقیم علاوه بر اینکه مجاری خون هستند، در تبادل آب و مواد محلول بین پلاسما و درون شبکه نیز شرکت می‌کنند. کل آرایش جریان خون نزولی و صعودی در جریان موازی، اهمیت بزرگی برای تشکیل ادرار غلیظ و رقیق دارد (در فصل ۶ توصیف شده است) زیرا ترکیبات درون شبکه‌ای پلاسما و مدولاری بین عروق نزولی و صعودی مبادله می‌شوند.

گروه‌های نفرون ها

تفاوت‌های منطقه‌ای مهمی در بخش‌های مختلف لوله‌ای نفرون وجود دارند. تمام جسمک های کلیوی (برای ظاهر دانه‌ای آن محسوب می‌شوند) و همچنین بخش‌های حلقوی لوله نزدیک، بخش‌های قشری لوله هنله، لوله‌های حلقوی دور، لوله‌های اتصالی و مجاری جمع کننده قشری در قشر وجود دارند. مدولا حاوی بخش‌های مدولاری لوله هنله و مجاری جمع کننده مدولاری می‌باشد.



شکل ۱-۶-گردش خون کوچک کلیوی. کلیه به قشر و مدولا تقسیم می‌شود. قشر شامل یک شبکه شریانی، گلومرول ها، یک شبکه مویرگی اطراف لوله‌ای متراکم و یک سیستم تخلیه وریدی می‌باشد. در قشر، شریان‌های قوسی که موازی با سطح هستند، منجر به شریان‌های شعاعی قشری (میان قطعه‌ای) منتشر شونده به سطح می‌شوند. شریانچه‌های آوران از شریان‌های شعاعی قشری در زاویه‌ای متفاوت با موقعیت قشری نشأت می‌گیرند. خون از جریان خروجی گلومرول های سطحی، وارد مویرگ‌های اطراف لوله‌ای قشر می‌شود. خون از جریان خروجی وابران گلومرول های مجاور مدولاری، وارد مدولا می‌شود. شریانچه‌های وابران گلومرول های مجاور مدولاری منجر به تشکیل دسته‌های عروق مستقیم نزولی در نوار خارجی مدولای خارجی می‌شوند. در نوار داخلی مدولای خارجی، عروق مستقیم نزولی و عروق مستقیم صعودی بازگشته از مدولای داخلی، کنار هم در دسته‌های عروقی حرکت می‌کنند و امکان تبادل مواد محلول و آب همان طور که در فصل ۶ توصیف شده را فراهم می‌کنند. عروق مستقیم نزولی از محیط دسته، شبکه مویرگی همبسته نوار داخلی را تأمین می‌کنند، در حالی که عروق مرکز، خون مویرگ‌های مدولای داخلی را تأمین می‌کنند. سلول‌های اطراف انقباضی در دیواره عروق مستقیم نزولی، جریان را تنظیم می‌کنند. DVR، عروق مستقیم نزولی. AVR، عروق مستقیم صعودی.

www.takbook.com

نفرون ها بر طبق موقعیت جسمک های کلیوی در قشر خود گروه بندی می‌شوند (شکل ۱-۵ را ببینید): (۱) در نفرون های قشری سطحی، جسمک های کلیوی در ۱ میلی متری سطح کپسولی کلیه‌ها قرار دارند؛ (۲) در نفرون های میان قشری، جسمک های کلیوی همان طور که از اسم آنها مشخص است، در میانه قشر، عمقی‌تر نسبت به نفرون های قشری سطحی خود اما در بالای (۳) نفرون های مجاور مدولاری قرار دارند که همان طور که پیش از این ذکر شد، جسمک های کلیوی آنها بالای اتصال میان قشر و مدولا قرار دارد. یک تمایز مهم میان این ۳ گروه نفرون، طول لوله هنله است. تمام نفرون های قشری سطحی، حلقه‌های کوتاهی دارند که پیچش سنجاق سر آنها را بالای مدولای خارجی و داخلی ایجاد می‌کنند. تمام نفرون های مجاور مدولاری، حلقه‌های بلندی دارند که در مدولای داخلی آنها اغلب تا نوک پاپیلا گسترش می‌یابند. ممکن است نفرون های میان قشری حلقه‌های کوتاه یا بلند داشته باشند. طول اضافی لوله هنله در نفرون های حلقه بلند به دلیل یک بازوی نازک نزولی و حضور یک بازوی نازک صعودی است. در نهایت، ابتدای بازوی ضخیم صعودی، مرز میان مدولای خارجی و داخلی را مشخص می‌کند؛ به بیان دیگر، بازوهای ضخیم صعودی تنها در مدولای خارجی و قشر یافت می‌شوند.

ناهمگنی نفرون

همان طور که پیش از این بیان شد، بیش از ۲ میلیون نفرون در ۲ کلیه انسان وجود دارد. این نفرون ها تفاوت‌های آناتومیکی، بیوشیمیایی و خصوصیات عملکردی فراتر از موارد توصیف شده در بخش قبلی دارند. اگرچه برای سادگی، ما معمولاً این پیچیدگی‌ها که در حال حاضر کاملاً شناخته نشده‌اند را نادیده می‌گیریم.

دستگاه مجاور گلومرولی

پیش از این به ماکولا دنسا، بخشی از انتهای بازوی ضخیم صعودی که در تمام نفرون ها بین شریانچه‌های آوران و وابران در قطب عروقی جسمک کلیوی که لوله از آن خارج می‌شود، اشاره شد. کل این ناحیه به عنوان دستگاه مجاور گلومرولی (JG) شناخته می‌شود (شکل ۱-۳ را ببینید). (واژه دستگاه مجاور گلومرولی را با نفرون مجاور مدولاری اشتباه نکنید.) هر دستگاه JG از ۳ نوع سلول تشکیل شده است: (۱) سلول‌های گرانولار که سلول‌های مجاور گلومرولی نیز نام دارند (GC در شکل ۱-۳)، و مجاور سلول‌های ماهیچه صاف در دیواره‌های

www.takbook.com

شریانچه‌های آوران هستند؛ (۲) سلول‌های مزانژیال خارج گلومرولی (EGM در شکل ۳-۱)؛ و (۳) سلول‌های ماکولا دنسا (MD در شکل ۱-۳) که سلول‌های اپیتلیال تخصصی بازوی ضخیم صعودی هستند.

سلول‌های گرانولار (به دلیل اینکه حاوی وزیکول ترشحی با ظاهری دانه‌ای در میکروگراف های نوری هستند، به این نام خوانده می‌شوند)، سلول‌هایی هستند که هورمون رنین را ترشح می‌کنند. همان طور که در فصل ۷ توصیف خواهیم کرد، رنین یک ماده حیاتی برای کنترل عملکرد کلیوی و فشار خون سیستمیک است. سلول‌های مزانژیال خارج گلومرولی، مورفولوژی مشابهی با سلول‌های مزانژیال گلومرولی دارند و پیوسته به آنها هستند، اما خارج از کپسول بومن قرار دارند. سلول‌های ماکولا دنسا شناساگرهای محتوای مجرای نفرون در انتهای بازوی ضخیم صعودی هستند و به کنترل میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و کنترل ترشح رنین، کمک می‌کنند.

عصب گیری کلیوی

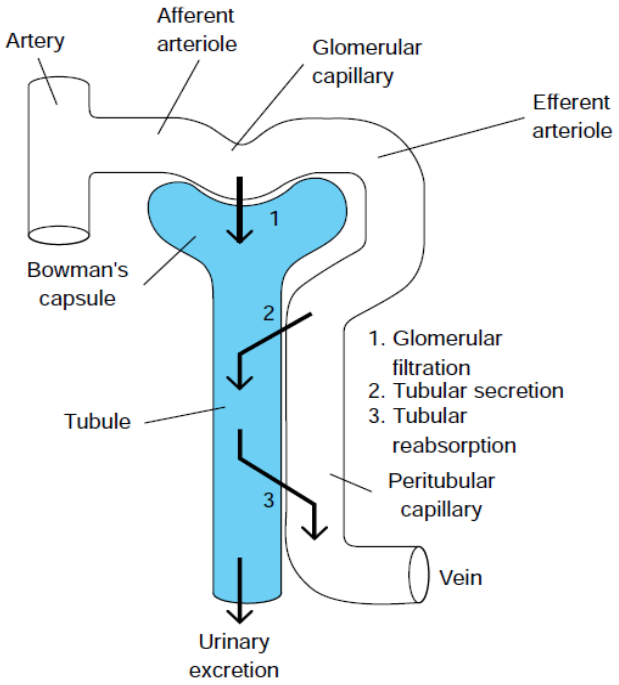
کلیه‌ها ذخیره‌ای غنی از نورون‌های سمپاتیک دریافت می‌کنند. این‌ها به شریانچه‌های آوران و وابران، دستگاه JG و بسیاری از بخش‌های دیگر لوله توزیع می‌شوند. عصب گیری پاراسمپاتیک چشمگیری وجود ندارد. پایانه‌های حسی بسیاری از نورون‌های آوران در طول کلیه‌ها نیز توزیع شده‌اند که به مراکز عصبی تنظیم کننده جریان خروجی سمپاتیک بازخورد می‌دهند.

فرآیندهای پایه‌ای کلیوی

ساختارهای کارکردی کلیه، نفرون ها و لوله‌های جمع کننده هستند که نورون‌ها به آنها تخلیه می‌رسند. شکل ۱-۷ معنای چند کلمه کلیدی که برای توصیف نحوه عملکرد کلیه‌ها به کار می‌بریم را نشان می‌دهد. لازم است که هر دانشجو، معنای آن را درک کند.

فیلتراسیون فرآیندی است که توسط آن آب و مواد محلول در خون، سیستم عروقی را از طریق سد فیلتراسیونی رد می‌کنند و وارد فضای بومن می‌شوند (فضایی که از لحاظ توپولوژیکی، خارج از بدن قرار دارد). ترشح فرآیند حرکت مواد از سیتوزول سلول‌های اپیتلیال که دیواره‌های نفرون را تشکیل می‌دهند، به مجرای لوله‌ای است.

www.takbook.com



شکل ۱-۷- ۳ فرآیندهای پایه‌ای کلیوی. تنها جهات بازجذب و ترشح و نه مکان‌های مختص یا ترتیب وقوع، نشان داده شده‌اند. بسته به مواد خاص، بازجذب و ترشح می‌توانند در مکان‌های مختلف لوله رخ دهند.

ممکن است مواد ترشح شده از سنتز در سلول‌های اپیتلیال، یا اغلب با عبور از اطراف درون شبکه کلیوی لایه اپیتلیال، نشأت گیرند. بازجذب فرآیند حرکت مواد از داخل مجرای نفرونی از لایه اپیتلیال به درون شبکه مویرگی اطراف توبولی است. در اکثر موارد، سپس مواد بازجذب شده از درون شبکه به عروق خونی اطراف حرکت می‌کنند، پس واژه بازجذب به یک فرآیند ۲ مرحله‌ای حذف از مجرا و سپس حرکت به خون اشاره دارد. دفع به معنای خروج مواد از بدن است (یعنی مواد حاضر در ادرار نهایی تولید شده توسط کلیه‌ها). سنتز یعنی یک ماده از پیش سازهای مولکولی ساخته می‌شود و کاتابولیسم یعنی ماده به مولکول‌های کوچکتر تجزیه می‌شود.

مدیریت کلیوی هر ماده‌ای شامل نوعی ترکیب از فرآیندهای مذکور می‌باشد. اگر بتوانیم به سؤالات متعاقب پاسخ دهیم، می‌توانیم بفهمیم که کلیه با یک ماده مشخص چه می‌کند. آیا تصفیه می‌شود؟ آیا ترشح می‌شود؟ بازجذب می‌شود؟ سنتز می‌شود؟ کاتابولیز می‌شود؟

فیلتراسیون گلومرولی

تشکیل ادرار با فیلتراسیون گلومرولی، یعنی جریان توده مایعات از مویرگ‌های گلومرولی به کپسول بومن آغاز می‌شود. مایع تصفیه شده گلومرولی (یعنی مایع درون کپسول بومن) بسیار مانند پلاسمای خون است. اگرچه پروتئین کلی کمی دارد. پروتئین‌های بزرگ پلاسما همچون آلبومین و گلوبولین ها عملاً با عبور از سد فیلتراسیونی حذف می‌شوند. پروتئین‌های کوچکتر مانند بسیاری از هورمون‌های پپتیدی، در مایع تصفیه شده حضور دارند، اما حجم کلی آنها در مقایسه با حجم پروتئین‌های بزرگ پلاسما در خون بسیار کم است. مایع تصفیه شده حاوی

www.takbook.com

اکثر یون‌های غیر آلی و مواد محلول آلی با وزن مولکولی پایین در غلظت‌های مشابه پلاسما می‌باشد. مواد موجود در مایع تصفیه شده که در غلظت مشابه پلاسما یافت می‌شوند، فیلتر آزاد نام دارند (دقت کنید که فیلتر آزاد به معنای فیلتر همه نمی‌باشد. مقدار فیلتر شده نسبتی دقیق با کسری از حجم پلاسما که فیلتر شده دارد.) بسیاری از اجزای خون با وزن مولکولی پایین، فیلتر آزاد هستند. در بین متداول‌ترین مواد مشمول در گروه فیلتر آزاد، یون‌های سدیم، پتاسیم، کلرید و بی کربنات؛ گلوکز و اوره، مواد آلی خنثی؛ آمینو اسیدها و پپتیدهایی مانند انسولین و هورمون ضد ادراری (ADH) قرار دارند.

حجم مایع تصفیه شده در واحد زمانی، به عنوان GFR شناخته می‌شود. در یک فرد بالغ و طبیعی، GFR ۱۸۰ لیتر در روز است (۱۲۵ mL/min)! این مقدار را با فیلتراسیون خالص مایعات در تمام مویرگ‌های دیگر بدن مقایسه کنید: تقریباً ۴ لیتر در روز. دلالت‌های این GFR بزرگ بسیار مهم هستند. هنگامی که میانگین حجم کلی پلاسما در انسان‌ها را به یاد می‌آوریم، حدود ۳ لیتر است که کل حجم پلاسما توسط کلیه‌ها حدود ۶۰ مرتبه در روز فیلتر می‌شود. فرصت تصفیه چنین حجم‌های بزرگی از پلاسما، امکان دفع مقادیر زیاد ضایعات و تنظیم بسیار دقیق ترکیبات محیط داخلی را فراهم می‌کند. یکی از پیامدهای عمومی افزایش سن و بسیاری از پاتولوژی‌های کلیوی، کاهش GFR است.

نیروهایی که GFR و کنترل فیزیولوژیکی آنها را تعیین می‌کنند، در فصل‌های ۲ و ۷ توصیف شده‌اند.

بازجذب لوله‌ای و ترشح لوله‌ای

حجم و محتوای مایعات تصفیه شده ادرار نهایی که وارد لگنچه کلیوی می‌شود، بسیار متفاوت از مایع تصفیه شده گلومرولی است. مشخصاً تقریباً تمام حجم تصفیه شده باید بازجذب شود؛ در غیر این صورت، با میزان تصفیه ۱۸۰ لیتر در روز، ما با ادرار به سرعت دهیدراته می‌شویم. با جاری شدن مایع تصفیه شده از کپسول بومن به بخش‌های مختلف لوله، ترکیب آن عمدتاً با حذف مواد (بازجذب لوله‌ای) و همچنین با افزودن مواد (ترشح لوله‌ای) تغییر می‌یابد. همان طور که پیش از این توصیف شد، لوله در تمام نقاط، رابطه نزدیکی با مویرگ‌های اطراف لوله‌ای در قشر یا عروق مویرگ مانند در مدولا دارد، رابطه‌ای که اجازه انتقال سریع مواد بین پلاسمای مویرگ و مجرای لوله از طریق فضای درون شبکه‌ای را می‌دهد.

www.takbook.com

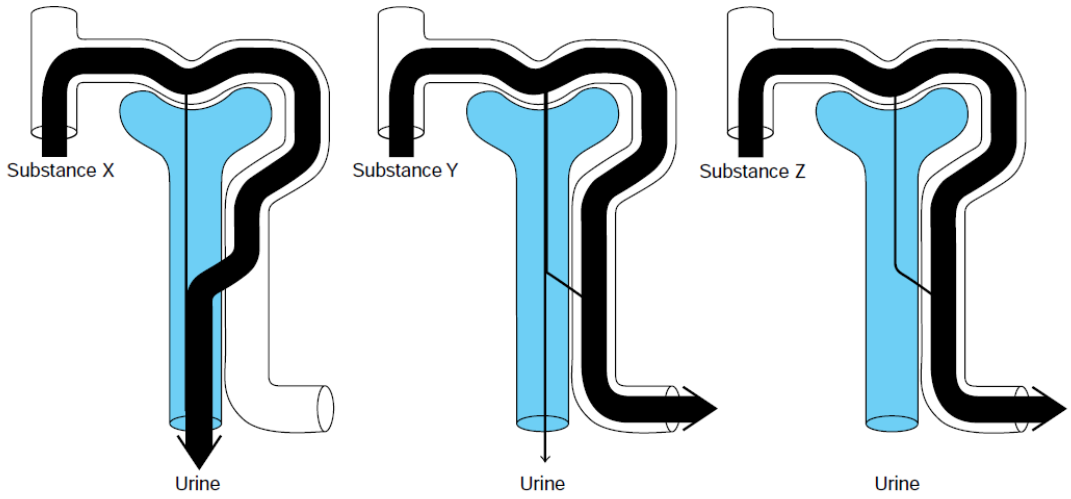
متداول‌ترین روابط میان این فرآیندهای پایه‌ای کلیوی، فیلتراسیون گلومرولی، بازجذب لوله‌ای و ترشح لوله‌ای در مثال‌های فرضی شکل ۱-۸ نشان داده شده‌اند. پلاسما، حاوی ۳ ماده با وزن مولکولی پایین (X, Y و Z) وارد مویرگ‌های گلومرولی می‌شود و حدود ۲۰٪ از پلاسما به کپسول بومن تصفیه می‌شود. مایع تصفیه شده حاوی مواد X، Y و Z در غلظت‌های مشابه پلاسما است (یعنی هر یک به صورت آزاد فیلتر می‌شود). مایع تصفیه شده وارد لوله حلقوی نزدیک می‌شود و در مابقی طول لوله جاری می‌شود. همزمان، ۸۰٪ باقی مانده پلاسما با مواد X, Y و Z در غلظت‌های مشابه هنگام ورود به کلیه، مویرگ‌های گلومرولی را از طریق شریانچه‌های وابران ترک می‌کند و وارد مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شود.

فرض کنید که سلول‌های اپیتلیوم لوله‌ای می‌توانند تمام مواد X مویرگی اطراف لوله‌ای را به مجرای لوله‌ای ترشح کنند، اما نمی‌توانند مواد X را بازجذب کنند. بنابراین با ترکیب تصفیه و ترشح لوله‌ای، تمام پلاسمایی که ابتدا وارد شریان کلیوی می‌شود، فاقد ماده X است که بدن را از طریق ادرار ترک می‌کند. حال فرض کنید که لوله بتواند مقداری از ماده Y را بازجذب کند. مقدار ماده Y بازجذب شده کم است، پس عمده ماده Y فیلتر شده بدن را از طریق ادرار ترک می‌کند. در مقابل، اجازه می‌دهد ماده Z کاملاً بازجذب شود. بنابراین ماده Z از بدن خارج نمی‌شود. بنابراین فرآیند تصفیه و بازجذب، یکدیگر را خنثی کرده‌اند و نتایج خالص به گونه‌ای هستند که ماده Z هیچ گاه وارد کلیه نشده‌اند.

همان طور که خواهیم دید، اکثر انتقالات لوله‌ای شامل بازجذب می‌باشد و نه ترشح لوله‌ای. می‌توان از جدول ۲-۱ که اطلاعات چند جزء پلاسما که بازجذب می‌شوند را خلاصه می‌کند، ایده‌ای با وسعت و اهمیت بازجذب لوله‌ای کسب کرد. مقادیر جدول ۱-۲ برای فردی عادی با رژیم غذایی متوسط، معمول هستند. حداقل ۳ تعمیم مهم وجود دارد که می‌توان از این جدول کسب کرد:

۱. به دلیل GFR بزرگ، مقادیر تصفیه شده در روز بالا هستند که معمولاً بیش از مقادیر موجود در بدن می‌باشند. برای مثال، بدن حاوی حدود ۴۰ لیتر آب می‌باشد، اما حجم آب تصفیه شده هر روز می‌تواند تا ۱۸۰ لیتر باشد. اگر بازجذب آب متوقف شود، اما تصفیه ادامه یابد، کل آب پلاسما طی ۳۰ دقیقه از طریق ادرار دفع می‌شود.

www.takbook.com



شکل ۱-۸- عملکرد کلیوی ۳ ماده فرضی X, Y و Z. ماده X تصفیه شده و ترشح می‌شود، اما بازجذب نمی‌شود. ماده Z تصفیه می‌شود، اما کاملاً بازجذب می‌گردد.

جدول ۱-۲- مقادیر میانگین برای چند ماده که با تصفیه و بازجذب مدیریت می‌شوند.

ماده	میزان تصفیه شده در روز	میزان دفع شده	٪ بازجذب
(لیتر) آب	۱۸۰	۱/۸	۹۹/۰
(گرم) سدیم	۶۳۰	۳/۲	۹۹/۵
(گرم) گلوکز	۱۸۰	۰	۱۰۰
(گرم) اوره	۵۶	۲۸	۵۰

۲. بازجذب ضایعاتی همچون اوره ناکامل است، پس بخش‌های بزرگتری از مقادیر تصفیه شده مانند ماده Y در مثال فرضی ما، در اوره دفع می‌شوند.

۳. بازجذب عمده اجزای "مفید" پلاسما (مانند آب، الکترولیت‌ها و گلوکز) کاملاً متفاوت است، پس غلظت‌های ادراری آنها باید معمولاً غیر قابل تشخیص (مانند گلوکز) تا تقریباً کامل باشند (مانند آب و اکثر الکترولیت‌ها) تا مقادیر دفع شده در ادرار تنها نماینده کسرهای بسیار کوچکی از مقادیر تصفیه شده باشند.

برای هر ماده پلاسما، یک ترکیب ویژه از فیلتراسیون، بازجذب و ترشح اعمال می‌شود. سپس نسبت‌های نسبی این فرآیندها، مقدار دفع شده را تعیین می‌کنند. نکته‌ای مهم این است که میزان پردازش بسیاری از این مواد در معرض کنترل فیزیولوژیکی است. با تحریک تغییرات در میزان فیلتراسیون، بازجذب یا ترشح هنگامی که محتوای بدنی ماده بالاتر یا پایین‌تر از حد عادی می‌رود، این مکانیسم‌ها می‌توانند دفع را برای حفظ تعادل بدن کنترل کنند. برای مثال، اتفاقی که هنگام نوشیدن مقدار زیادی آب برای فرد می افتد را در نظر بگیرید: طی ۲-۱

www.takbook.com

ساعت، تمام آب اضافی تا بخشی در اثر افزایش GFR، اما عمدتاً در نتیجه کاهش بازجذب لوله‌ای آب، در ادرار دفع شده است. آب بدن با افزایش دفع متعادل می‌شود. با حفظ تعادل بدن، کلیه اندام مجری رفلکسی است که غلظت آب بدن را در محدوده‌های معدودی نگه می‌دارد.

متابولیسم توسط لوله‌ها

گرچه فیزیولوژیست های کلیه عمدتاً فیلتراسیون گلومرولی، بازجذب لوله‌ای و ترشح لوله‌ای را به عنوان ۳ فرآیند کلیوی پایه در نظر می‌گیرند، ما نمی‌توانیم متابولیسم توسط سلول‌های لوله‌ای را نادیده بگیریم. برای مثال، ممکن است سلول‌های لوله‌ای مواد غذایی آلی را از مایع تصفیه شده گلومرولی یا مویرگ‌های اطراف لوله‌ای خارج کنند و آنها را بر طبق نیاز غذایی خود سلول اداره کنند. در این کار، سلول‌های کلیوی متفاوت از سلول‌های دیگر بدن عمل نمی‌کنند. در مقابل، دیگر تغییرات متابولیکی انجام شده توسط کلیه‌ها بر طبق نیاز غذایی خود مدیریت نمی‌شوند، بلکه به سمت تغییر ترکیب ادرار و پلاسما اداره می‌شوند. مهم‌تر اینکه، سنتز آمونیوم از گلوتامین و تولید بی کربنات است که هر دو در فصل ۹ توضیح داده شده‌اند.

تنظیم عملکرد کلیوی

تا اینجا دشوارترین وجه فیزیولوژی کلیوی برای دانشجویان (و نویسندگان)، تنظیم عملکرد کلیوی است. پیام‌های عصبی، پیام‌های هورمونی و ناقلین شیمیایی درون کلیه ترکیب می‌شوند تا فرآیندهای پایه‌ای کلیوی مذکور را به شیوه‌ای تنظیم کنند تا به رسیدن کلیه‌ها به نیازهای بدن کمک کنند. متأسفانه، دانش کلی ما در این باره، هنوز ناکامل است. از روی التزام، عمده پوشش این کتاب تلاش می‌کند تا بدون تأکید بر نکات و جزئیاتی که مناسب متون پیشرفته و حرفه‌ای هستند، مروری بر عملکرد کلیوی داشته باشد.

همانند بسیاری از اندام‌های دیگر، پیام‌های تنظیم کننده کلیه از ورودی عصبی و هورمونی ایجاد می‌شوند. پیام‌های عصبی نشأت در شبکه عصبی سمپاتیک شکمی دارند. پیام‌های سمپاتیک کنترل قابل توجهی بر جریان خون کلیوی، فیلتراسیون گلومرولی و رهاسازی مواد فعال عروقی دارند (سیستم رنین-آنژیوتنسین، در بخش‌های بعدی توصیف می‌شود). پیام‌های هورمونی نشأت در غده آدرنال، غده هیپوفیز و قلب دارند. قشر آدرنال، هورمون‌های استروئیدی آلدوسترون و کورتیزول را ترشح می‌کند و مدولای آدرنال، کاتکول آمین‌های اپی نفرین و نور

www.takbook.com

اپی نفرین را ترشح می‌کنند. تمام این هورمون‌ها، اما عمدتاً آلدوسترون، تنظیم کنندگان دفع سدیم و پتاسیم توسط کلیه‌ها هستند. غده هیپوفیز هورمون آرژینین وازوپرسین (ADH نیز نام دارد) را ترشح می‌کند. ADH یک تنظیم کننده مهم دفع آب است و از طریق تأثیر بر عروق کلیوی و سلول‌های اصلی مجرای جمع کننده و همچنین احتمالاً دفع سدیم این کار را انجام می‌دهد. قلب هورمون‌هایی نظیر پپتیدهای ناتریورتیک را ترشح می‌کند که به دفع افزایش یافته سدیم در اثر پیام دهی کلیه‌ها کمک می‌کنند. سخت‌ترین وجه تنظیم در حوزه ناقلین شیمیایی درون کلیه قرار دارد (یعنی ناقلینی که نشأت در یک بخش از کلیه دارند و در بخش دیگر عمل می‌کنند). مشخص است که گستره‌ای از مواد (مانند نیتریک اکسید، آگونیست های پورینرژیک، سوپر اکسید، ایکوزانوئیدهای مختلف) بر فرآیندهای پایه‌ای کلیوی تأثیر می‌گذارند، اما برای بخش عمده، نقش این مواد فراتر از حوزه این متن است.

مروری بر عملکرد منطقه‌ای

ما این بخش را با مروری گسترده بر وظایف انجام شده توسط بخش‌های مختلف نفرون نتیجه گیری می‌کنیم. سپس عملکرد کلیوی را ماده به ماده بررسی می‌کنیم و می‌بینیم که چگونه این اعمال انجام شده در بخش‌های مختلف ترکیب می‌شوند تا نتیجه‌ای کلی و مفید برای بدن تولید کنند.

گلومرول ها محل تصفیه هستند — حدود ۱۸۰ لیتر در روز حجم و مقادیر نسبی مواد محلول با فیلتر آزاد که برای اکثر مواد محلول صادق هستند (پروتئین‌های بزرگ پلاسما استثناء هستند). گلومرول ها جایی هستند که بیشترین توده مواد دفعی وارد نفرون می‌شود. لوله نزدیک (بخش‌های حلقوی و صاف) حدود دو سوم از آب، سدیم و کلرید تصفیه شده را بازجذب می‌کند. لوله حلقوی نزدیک تمام مولکول‌های آلی که بدن تمایل به حفظ آنها را دارد (مانند گلوکز، آمینو اسیدها) بازجذب می‌کند. کسرهای چشمگیری از بسیاری از یون‌های مهم همچون پتاسیم، فسفات و بی کربنات را بازجذب می‌کند. محل ترشح تعدادی از مواد آلی است که محصولات زائد متابولیک (مانند اورات، کراتینین) یا داروهایی (مانند پنی سیلین) هستند که پزشکان باید جایگزین کنند تا دفع کلیوی را جبران کنند.

لوله هنله حاوی بخش‌های مختلفی می‌باشد که اعمال متفاوتی انجام می‌دهد، اما عملکردهای کلیدی در بازوی ضخیم صعودی رخ می‌دهند (ناحیه‌ای که برای تمام نفرون ها در مدولای خارجی آغاز می‌شود و به قشر کلیوی تا زمان رسیدن به جسمک کلیوی ادامه می‌یابد و از آن

www.takbook.com

لوله برمی خیزد (که بسته به نفرون می‌تواند نزدیک مرز قشری مدولاری یا نزدیک به سطح قشری باشد)). در کل، لوله هنله حدود ۲۰٪ از سدیم و کلرید تصفیه شده و ۱۰٪ آب تصفیه شده را بازجذب می‌کند. پیامد مهم از این نسبت‌های متفاوت این است که با بازجذب نسبتاً بیشتر نمک نسبت به آب، مایع مجرایی نسبت به پلاسمای عادی و درون شبکه اطراف رقیق می‌شود. طی دوره‌هایی که کلیه‌ها ادرار رقیق نهایی دفع می‌کنند، نقش لوله هنله در رقیق سازی مایع لوله‌ای حیاتی است.

انتهای لوله هنله حاوی سلول‌های ماکولا دنسا است که محتوای سدیم و کلرید لوله را حس و ارزیابی می‌کنند و پیام‌های مؤثر بر جوانب دیگر عملکرد کلیوی، به ویژه سیستم رنین-آنژیوتانسین را تولید می‌کنند (در فصل ۷ درباره این بحث می‌شود).

لوله دور و لوله اتصالی همراه با هم، مقداری از نمک و آب اضافی، شاید ۵٪ از هر یک را بازجذب می‌کنند.

لوله جمع کننده قشری جایی است که چند لوله اتصالی (۱۰-۶) به هم می‌پیوندند تا لوله ۱ را تشکیل دهند. سلول‌های لوله جمع کننده قشری بسیار به هورمون‌های آلدوسترون و ADH پاسخ می‌دهند و توسط آنها تنظیم می‌شوند. آلدوسترون با اثر بر این بخش بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم را افزایش می‌دهد و ADH بازجذب آب را افزایش می‌دهد. درجه تحریک یا عدم تحریک این فرآیندها، نقش مهمی در تنظیم میزان مواد محلول و آب موجود در ادرار نهایی بازی می‌کند. با حضور مقادیر بالای ADH، عمده آب باقی مانده در مجرا بازجذب می‌شود و منتهی به ادرار غلیظ و کم حجم می‌گردد. با حضور ADH کم، عمده آب به ادرار نهایی می‌رود و ادرار رقیق و پر حجم تولید می‌کند.

لوله جمع کننده مدولاری، عملکردهای لوله جمع کننده قشری در بازجذب نمک و آب را ادامه می‌دهد. به علاوه، نقش مهمی در تنظیم بازجذب اوره و تعادل اسید-باز (ترشح یون هیدروژن یا بی کربنات) بازی می‌کند.

مفاهیم کلیدی

۱- یک عملکرد مهم کلیه‌ها تنظیم ترشح مواد به میزانی است که به طور متوسط، تعادل ورود و خروج به بدن را حفظ می‌کند و بنابراین تعادل هموستاتیک را برای بسیاری از مواد حفظ می‌کند.

www.takbook.com

۲- دومین عملکرد مهم کلیه‌ها تنظیم حجم خون، اسمولاریته خون و محتوای سدیم کل بدن به شیوه‌ای است که فشار خون متوسط را تعیین می‌کند.
۳- بافت‌های عملکردی کلیه به قشر خارجی و مدولای داخلی تقسیم می‌شوند.
۴- هر واحد عملکردی کلیوی از یک جزء تصفیه کننده (گلومرول ها) و یک جزء لوله‌ای انتقالی (نفرون و مجرای جمع کننده) تشکیل شده است.
۵- قشر، حجم بالایی از خون را دریافت می‌کند که به صورت سری از طریق مویرگ‌های گلومرولی و سپس مویرگ‌های اطراف لوله‌ای جریان می‌یابد، در حالی که جریان خون به مدولا بسیار محدود است.
۶- مدیریت کلیوی هر ماده‌ای با میزان تصفیه، بازجذب، ترشح و گاهی متابولیسم آن تعریف می‌شود.

سؤالات مطالعه

۱-۱. آیا این بیانیه درست است یا غلط؟ تفاوت میان نفرون های سطحی و مجاور مدولاری این است که گلومرول های نفرون های سطحی در قشر است، در حالی که گلومرول های نفرون های مجاور مدولاری در مدولا است.
۱-۲. چه درصدی از خون ورودی به کلیه، مستقیماً بدون عبور از قشر، وارد مدولا می‌شود؟
۱-۳. ماده T در ادرار وجود دارد. آیا این ثابت می‌کند که با تصفیه در گلومرول ها وارد لوله کلیوی شده است؟
۱-۴. ماده V معمولاً در ادرار وجود ندارد. آیا این یعنی اصلاً وارد کلیه نمی‌شود (در خون) یا تصفیه یا ترشح نمی‌شود؟
۱-۵. ماده‌ای به فضای بومن تصفیه می‌شود و از ادرار دفع می‌گردد. باید از چند مانع غشای پلاسمای سلول عبور کند تا از خون به خارج بدن برسد؟
۱-۶. یک ماده به صورت آزاد فیلتر شده است. آیا این یعنی تمام آن تصفیه شده است؟
۱-۷. اگر سلول‌های ماکولا دنسا را به صورت ایمونولوژیکی با نشان X و سلول‌های بازوی ضخیم صعودی را با نشان Y علامت گذاری کنید، نشانه‌های X و Y را در قشر، مدولا یا هر دو می‌یابید؟
۱-۸. با توجه به تعمیمات درباره رویدادهای انتقال در مدولا (ترشح، بازجذب) آیا می‌توانید بگویید که جریان خون به مدولا حجم متفاوتی از جریان خون به خارج از مدولا دارد؟

www.takbook.com

فصل دوم

جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی

اهداف

- دانشجو، باید همودینامیک جریان خون کلیوی را درک کند.
- جریان خون کلیوی، جریان پلاسمای کلیوی، میزان تصفیه گلومرولی و بخش فیلتراسیون را تعریف کند و مقادیر طبیعی آنها را بیان کند.
- فرمول مربوط به جریان، فشار و مقاومت در یک اندام را بیان کند.
- مقاومت نسبی شریانچه‌های آوران و وابران را توصیف کند.
- آثار تغییرات در مقاومت‌های شریانچه‌های آوران و وابران بر جریان خون کلیوی را توصیف کند.
- دانشجو باید نحوه تشکیل مایع تصفیه شده گلومرولی و نیروهای تعیین کننده میزان تشکیل آن را درک کند.
- نحوه تعیین قابلیت تصفیه مایعات محلول پلاسما توسط اندازه مولکولی و بار الکتریکی را توصیف کند؛ نحوه تأثیرگذاری اتصال پروتئینی یک ماده با وزن مولکولی پایین بر قابلیت تصفیه آن را بیان کند.
- فرمول عوامل تعیین کننده میزان فیلتراسیون گلومرولی را بیان کند و از لحاظ کمی، علت مثبت بودن فشار خالص تصفیه را بیان کند.
- ضریب تصفیه و نحوه تغییر آن توسط سلول‌های مزانشیال را تعریف کند؛ علت بالا بودن میزان تصفیه گلومرولی نسبت به تصفیه در مویرگ‌های دیگر بدن را بیان کند.

www.takbook.com

- توصیف کند که چگونه فشار شریانی، مقاومت شریانچه آوران و وابران بر فشار مویرگی گلومرولی تأثیر می‌گذارند.
- توصیف کند که چگونه تغییرات در جریان پلاسمای کلیوی بر میانگین فشار انکوتیک مویرگ گلومرولی تأثیر می‌گذارند.

➢ دانشجو باید کنترل‌های عادی جریان خون کلیوی و میزان تصفیه گلومرولی را درک کند.

- نیروهای دخیل در تصفیه گلومرولی را بیان کند.
- بیان کند که چگونه تغییرات در هر نیرو بر میزان تصفیه گلومرولی اثر می‌گذارند.
- تنظیم خودکار جریان خون کلیوی و میزان تصفیه گلومرولی را تعریف کند.
- مکانیسم‌های بازخورد میوژنیک و توبولوگلومرولار تنظیم خودکار را توصیف کند.

www.takbook.com

تصفیه گلومرولی و جریان خون کلیوی

کلیه‌ها جریان خون چشم گیری را دریافت می‌کنند: بیش از ۱ لیتر در دقیقه یا حدود ۲۰٪ از برون ده قلبی. این جریان خون بسیار بیش از نیاز متابولیک کلیه است و انعطافی برای تغییر جریان خون کلیه‌ها در پاسخ به نیاز فیزیولوژیکی فراهم می‌کند. تمام این خون از طریق گلومرول به قشر حرکت می‌کند. اکثر آن (از طریق شریانچه‌های وابران) به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای در قشر ادامه می‌یابد و سپس وارد سیستم وریدی کلیوی می‌شود. بخش بسیار کوچکتری، حدود ۱۰-۵٪ از شریانچه‌های وابران به مدولا می‌رود. این خون مدولاری از گلومرول های مجاور مدولاری مشتق می‌شود که نزدیک به مرز قشری مدولاری قرار دارند. برخی ارقام طبیعی را در نظر بگیرید. هماتوکریت طبیعی ۰/۴۵ است، یعنی ۴۵٪ حجم خون از گلبول‌های قرمز تشکیل شده و ۵۵٪ باقیمانده تقریباً به صورت کامل پلاسما است. جریان خون معمول کلیوی (RBF) ۱/۱ لیتر در دقیقه است. جریان پلاسمای کلیوی (RPF)= 0.55 =× 1.1 L/min 605 mL/min است. همان طور که در فصل ۱ بیان شد، میزان تصفیه گلومرولی معمول (GFR) حدود ۱۲۵ میلی لیتر در دقیقه است. بنابراین، از ۶۰۵ mL پلاسما که از طریق شریانچه‌های آوران وارد گلومرول ها می‌شود، ۱۲۵ mL، یا ۲۰٪ به فضای بومن تصفیه می‌شود. ۴۸۰ mL باقیمانده از طریق شریانچه‌های وابران وارد مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شود. این نسبت — GFR/RPF — به عنوان کسر تصفیه شناخته می‌شود. به دلیل اینکه مواد آزاد تصفیه شده همراه با آب وارد فضای بومن می‌شوند، حدود ۲۰٪ کل مواد آزاد فیلتر شده (مانند سدیم) که وارد کلیه می‌شود نیز به فضای بومن می‌رود.

جریان، مقاومت و فشار در کلیه‌ها

معادله پایه برای جریان خون در هر اندامی به شکل زیر است:

$$Q = \Delta P/R$$

که در آن Q جریان خون اندام، ΔP میانگین فشار در شریان تأمین کننده اندام منهای میانگین فشار ورید تخلیه کننده آن اندام و R مقاومت عروقی کلی در آن اندام است. مقاومت با ویسکوزیته خون و طول و شعاع عروق خونی اندام تعیین می‌شود و شعاع شریانچه‌ای، عامل کمک کننده اصلی است. همان طور که توسط قانون پوآزی توصیف شد، مقاومت عروق

www.takbook.com

استوانه‌ای با توان چهارم شعاع عروقی تفاوت گسترده‌ای دارد. تنها به کاهش یا افزایش ۱۹ درصدی در شعاع عروقی تا دو برابر یا نصف مقاومت عروق نیاز است. شعاع شریانچه‌ها با وضعیت انقباض شریانچه ماهیچه صاف تنظیم می‌شود.

حضور دو مجموعه شریانچه (آوران و وابران) و دو مجموعه مویرگ (گلومرولی و اطراف لوله‌ای) عروق قشر را غیرعادی می‌کند. (عروق مدولا غیرعادی‌تر است، اما ما بیشتر بر قشر تمرکز می‌کنیم.) معمولاً مقاومت‌های شریانچه‌های آوران و وابران نسبتاً برابر است و مسئول عمده مقاومت عروق کلیوی است. مقاومت در شریان‌های قبل از شریانچه‌های آوران (مانند شریان‌های شعاعی قشری) نیز نقش دارد، اما ما بر شریانچه‌ها تمرکز می‌کنیم. فشارهای عروقی (مانند فشار هیدروستاتیک یا هیدرولیک) در دو بستر مویرگی بسیار متفاوت است. مویرگ‌های اطراف لوله‌ای پایین دست شریانچه وابران قرار دارند و دارای فشار هیدرولیک می‌باشند. فشارهای گلومرولی معمول در یک فرد بدون استرس عادی، نزدیک به ۶۰ mm Hg هستند، در حالی که فشارهای اطراف لوله‌ای به ۲۰ mm Hg نزدیک‌تر هستند. فشار گلومرولی بالا برای تصفیه گلومرولی حیاتی است، در حالی که فشار مویرگی اطراف لوله‌ای اهمیتی برابر برای بازجذب لوله‌ای مایعات دارد.

برای تکرار، RBF کلی عمدتاً با میانگین فشار در شریان کلیوی و حالت انقباضی ماهیچه صاف شریانچه‌های کلیوی قشر تعیین می‌شود. حال برای یک نکته ساده اما بسیار مهم: تغییر در مقاومت شریانچه‌ای علی رغم وقوع در شریانچه آوران یا وابران، اثر یکسانی بر RBF دارد. به دلیل اینکه این عروق حالت سِری باهم دارند، تغییر در یکی از آنها اثر مشابهی بر کل آنها دارد. هنگامی که دو مقاومت هر دو در یک جهت تغییر کنند، معمول‌ترین حالت، یعنی آثار آنها بر RBF افزوده خواهد بود. هنگامی که در جهات مختلف تغییر می‌کنند — یک مقاومت افزایش و دیگری کاهش می‌یابد — آثار مخالف بر RBF می‌گذارند. در بخش بعد می‌بینیم که این داستان برای GFR کاملاً متفاوت است.

www.takbook.com

تصفیه گلومرولی

تشکیل مایع تصفیه شده گلومرولی

همان طور که در فصل ۱ بیان شد، مایع تصفیه شده گلومرولی تقریباً عاری از پروتئین است و حاوی اکثر یون‌های غیر آلی و مواد آلی با وزن مولکولی پایین عملاً در غلظتی مشابه پلاسما می‌باشد.

برای تشکیل مایع تصفیه شده گلومرولی، مایع تصفیه شده باید از سد فیلتراسیون گلومرولی بگذرد. همان طور که به صورت آناتومیکی در فصل ۱ توصیف شد (شکل ۱-۴ را ببینید)، سد فیلتراسیون موجب جداسازی خون از فضای ادراری می‌شود که به صورت توپولوژیکی از طریق لوله‌های کلیوی، حالب ها، مثانه و پیشابراه به بیرون از بدن متصل می‌شود. مسیری که ماده تصفیه شده از خون تا سد فیلتراسیون جسمک کلیوی به داخل فضای بومن طی می‌کند، یک فرآیند ۳ مرحله‌ای است: از طریق منفذی در لایه اندوتلیال گلومرولی-مویرگی، از طریق غشای پایه و نهایتاً از طریق دیافراگم شکافی میان زوائد پایه پودوسیت. بخشی از ناحیه سطحی اندوتلیال که با منافذ اشغال شده، حدود ۱۰٪ است. هر دو دیافراگم شکافی و غشای پایه از آرایه‌ای از پروتئین‌ها تشکیل شده‌اند و در حالی که ممکن است غشای پایه به انتخابی بودن مانع تصفیه کمک کند، یکپارچگی دیافراگم برای پیشگیری از نشتی اضافی پروتئین پلاسما (آلبومین) الزامی است. برخی بیماری‌های از بین برنده پروتئین، با ساختار دیافراگم شکافی غیر عادی همراه هستند. انتخابی بودن مانع برای مواد محلول بر اساس اندازه مولکولی و بار الکتریکی است. بیایید ابتدا به اندازه نگاه کنیم.

مانع تصفیه جسمک کلیوی، سدی برای حرکت مولکول‌هایی با وزن مولکولی زیر ۷۰۰۰ Da ایجاد نمی‌کند (مواد محلول همه به صورت آزاد تصفیه می‌شوند). این شامل تمام یون‌های کوچک، گلوکز، اوره، آمینو اسیدها و بسیاری از هورمون‌ها می‌باشد. مانع تصفیه تقریباً به صورت کامل آلبومین پلاسما را حذف می‌کند (وزن مولکولی حدود ۶۶۰۰۰ Da). (ما برای سادگی از وزن مولکولی به عنوان مرجع اندازه استفاده می‌کنیم؛ در واقعیت، شعاع و شکل مولکولی است که مهم است.) اگرچه مانع آلبومین پلاسما ۱۰۰٪ نیست و بنابراین مایع تصفیه شده گلومرولی حاوی مقادیر بسیار کمی از آلبومین به میزان ۱۰ mg/L یا کمتر می‌باشد. این تنها حدود ۰/۰۲٪ غلظت آلبومین در پلاسما است و دلیل استفاده از عبارت "تقریباً عاری از

www.takbook.com

پروتئین" است. (نکته: برخی مواد کوچک تا قسمتی یا به صورت عمده به پروتئین‌های بزرگ پلاسما متصل هستند و بنابراین آزاد نیستند تا تصفیه شوند، در حالی که هنگامی که به پروتئین‌های پلاسما متصل نیستند، می‌توانند به سادگی از مانع تصفیه عبور کنند. این شامل هورمون‌های آب گریز گروه‌های استروئیدی و تیروئیدی و حدود ۴۰٪ از کلسیم در خون می‌باشد.)

برای مولکول‌هایی با وزن مولکولی ۷۰۰۰ تا ۷۰۰۰۰ Da، مقدار تصفیه شده به صورت پیشرونده و با بزرگتر شدن مولکول، کمتر می‌شود. بنابراین، بسیاری از پپتیدهای عادی پلاسما و پروتئین‌های کوچک، تا درجه چشمگیری تصفیه می‌شوند. به علاوه، هنگامی که برخی پروتئین‌های کوچک به دلیل بیماری به صورت عادی در پلاسما حضور ندارند (مانند هموگلوبین که از اریتروسیت های آسیب دیده آزاد می‌شود یا میوگلوبین که از عضلات آسیب دیده رها می‌شود)، ممکن است تصفیه قابل توجه اینها نیز رخ دهد.

بار الکتریکی دومین متغیر تعیین کننده قابلیت تصفیه ماکرومولکول ها است. برای هر اندازه، ماکرو مولکول‌های بار منفی تا حد کمتری و ماکرو مولکول‌های بار مثبت تا حد بیشتری از مولکول‌های خنثی تصفیه می‌شوند. این به دلیل این است که سطوح تمام اجزای سد تصفیه‌ای (پوشش سلول اندوتلیوم، غشای پایه و پوشش سلول پودوسیت ها) حاوی پلی آنیون‌های ثابت می‌باشند که ماکرو مولکول‌های بار منفی را طی تصفیه دفع می‌کنند. به دلیل اینکه تقریباً تمام پروتئین‌های پلاسمای حاوی بارهای منفی خالص هستند، این دافعه الکتریکی نقش محدود کننده بسیار مهمی بازی می‌کند و نقش مانع اندازه خالص را افزایش می‌دهد. (برای مثال، هنگامی که دکستران های خنثی، با اندازه مشابه آلبومین پلاسما، به حیوانات آزمایشگاهی تزریق می‌شوند، ۱۰-۵٪ در مقایسه با ۰/۰۲٪ آلبومین، قابل تصفیه هستند.) به بیان دیگر، اگر آلبومین یا مانع تصفیه باردار نبود، حتی آلبومین نیز تا حد بالایی تصفیه می‌شد. بیماری‌هایی خاص که منجر به "نشتی" پروتئین از مویرگ‌های گلومرولی می‌شوند، این کار را با حذف بارهای منفی در غشا انجام می‌دهند.

باید تأکید کرد که بارهای منفی در غشاهای تصفیه کننده به عنوان مانع تنها برای ماکرو مولکول‌ها عمل می‌کنند و نه برای یون‌های معدنی یا مواد محلول آلی با وزن مولکولی پایین. بنابراین، یون‌های کلرید و بی کربنات علی رغم بار منفی خود، به صورت آزاد تصفیه می‌شوند.

www.takbook.com

عوامل تعیین کننده مستقیم بر GFR

تنوع در GFR یک عامل تعیین کننده حیاتی از عملکرد کلیوی است.

با برابر بودن مابقی موارد، GFR بالاتر به معنی دفع بیشتر نمک و آب است. تنظیم GFR از لحاظ اصول فیزیکی مستقیم است، اما از لحاظ عملکردی بسیار پیچیده است، زیرا متغیرهای تنظیمی بسیاری وجود دارند. میزان تصفیه در هر مویرگ بدن، از جمله گلومرول ها، با نفوذپذیری هیدرولیک مویرگ‌ها، ناحیه سطحی آنها و فشار تصفیه خالص (NFP) تعیین می‌شود که در طول آنها عمل می‌کند.

میزان تصفیه = نفوذپذیری هیدرولیک × ناحیه سطحی × NFP

به دلیل دشواری برآورد ناحیه بستر مویرگی، پارامتری به نام ضریب تصفیه (K_f) برای نشان دادن محصول نفوذپذیری هیدرولیک و ناحیه سطحی به کار می‌رود.

فشار تصفیه خالص، مجموع جبری فشارهای هیدروستاتیک و اسموتیک حاصل از پروتئین — فشارهای انکوتیک و کلوئید (برای توصیف بیشتر اهمیت فشار انکوتیک، فصل ۴ را ببینید) — بر دو سمت دیواره مویرگی است. ۴ فشار برای مخالفت وجود دارند: ۲ فشار هیدروستاتیک و ۲ فشار انکوتیک. این‌ها نیروهای استارلینگ هستند که به نام فیزیولوژیستی که اولین بار آنها را توصیف کرد، نامگذاری شده‌اند. با اعمال این بر مویرگ‌های گلومرولی داریم:

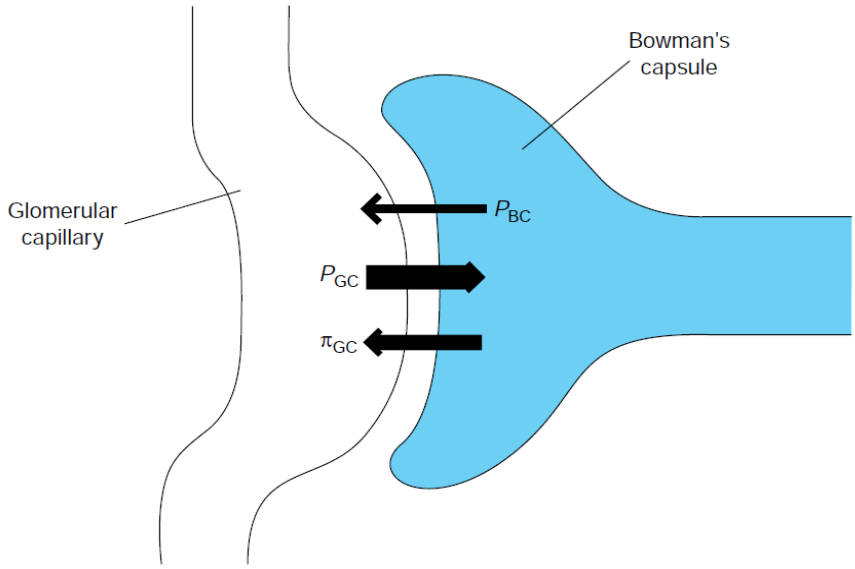
$$NFP = (P_{GC} - \pi_{GC}) - (P_{BC} - \pi_{BC}),$$

که در آن P_{GC} فشار هیدرولیک مویرگ گلومرولی است، π_{BC} فشار انکوتیک مایع در کپسول بومن است، P_{BC} فشار هیدرولیک در کپسول بومن است و π_{GC} فشار انکوتیک در پلاسمای مویرگ گلومرولی است که در شکل ۱-۲ نشان داده شده است.

به دلیل اینکه معمولاً پروتئین کمی در کپسول بومن وجود دارد، π_{BC} ممکن است صفر در نظر گرفته شود و در تحلیل ما محسوب نشود. بر این طبق، معادله کلی برای GFR به صورت زیر می‌شود:

$$GFR = K_f (P_{GC} - P_{BC} - \pi_{GC}).$$

www.takbook.com



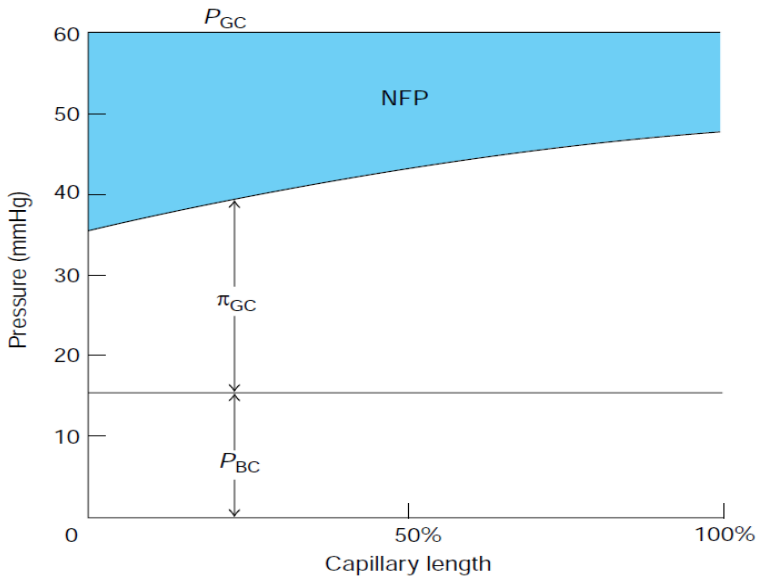
شکل ۲-۱- فشار تصفیه خالص در جسمک کلیوی معادل فشار هیدرولیک مویرگ گلومرولی P_{GC} منهای فشار هیدرولیک کپسول بومن P_{BC} منهای فشار انکوتیک مویرگ گلومرولی π_{GC} است.

جدول ۲-۱- نیروهای برآوردی دخیل در تصفیه گلومرولی در انسان‌ها

نیروها	انتهای آوران مویرگ گلومرولی (mm Hg)	انتهای وابران مویرگ گلومرولی (mm Hg)
۱. به نفع تصفیه فشار هیدرولیک مویرگی-گلومرولی	۶۰	۵۸
۲. بر ضد تصفیه الف. فشار هیدرولیک در کپسول بومن	۱۵	۱۵
ب. فشار انکوتیک در مویرگ گلومرولی	۲۱	۳۳
۳. فشار تصفیه خالص (۲-۱)	۲۴	۱۰

فشارهای هیدروستاتیک در مویرگ‌های گلومرولی و کپسول بومن مستقیماً در انسان‌ها سنجیده نشده‌اند. اگرچه، چند راستا از شواهد غیر مستقیم نشان می‌دهند که مقادیر انسانی احتمالاً مشابه سگ‌ها هستند و این مقادیر در جدول ۲-۱ و شکل ۲-۲ همراه با فشار انکوتیک مویرگ گلومرولی نشان داده شده‌اند.

www.takbook.com



شکل ۲-۲- نیروهای برآوردی دخیل در تصفیه گلومرولی در انسان‌ها (این مقادیر مشابه مقادیر نشان داده شده در جدول ۱-۲ هستند). فشار تصفیه خالص $(NFP) = P_{GC} - \pi_{GC} - P_{BC}$.

دقت کنید که فشار هیدرولیک تنها کمی در راستای گلومرول ها تغییر می‌کند؛ این به دلیل این است که ناحیه بسیار بزرگ مقطع کلی گلومرول ها، مجموعاً تنها مقاومت کمی به جریان فراهم می‌کنند. مهم این است که به تغییر اساسی فشار انکوتیک در مویرگ‌های گلومرولی دقت کنید. آب از فضای عروقی حرکت کرده و پروتئین را رها می‌کند، بنابراین غلظت پروتئین و فشار انکوتیک پلاسمای تصفیه نشده باقی مانده در مویرگ‌های گلومرولی را بالا می‌برد. عمدتاً به دلیل این افزایش بزرگ در فشار انکوتیک، فشار تصفیه خالص از ابتدا تا انتهای مویرگ‌های گلومرولی کاهش می‌یابد. میانگین فشار فیلتراسیون خالص در کل طول گلومرول ها حدود ۱۷ mm Hg است. این میانگین فشار تصفیه خالص بالاتر از مقداری است که در اکثر بسترهای مویرگی غیر کلیوی یافت می‌شود. همراه با مقداری بالا برای Kf، مسئول تصفیه قابل توجه ۱۸۰ لیتر مایعات در روز می‌باشد (در مقایسه با ۳ لیتر در روز یا مقداری مشابه در مجموع بسترهای مویرگی دیگر).

همان طور که ذکر کردیم، GFR ثابت نیست، اما نوسانات مشخصی را در حالات فیزیولوژیکی مختلف و در بیماری نشان می‌دهد.

اگر تمام عوامل دیگر ثابت باقی بمانند، هر تغییری در K_f ، P_{BC}،P_{GC} یا π_{GC} موجب تغییر GFR خواهد شد. اگرچه، "تمام عوامل دیگر" همیشه ثابت باقی نمی‌مانند و بنابراین ممکن است دیگر رویدادهای همزمان، مخالف اثر هر یک از عوامل باشند. برای درک این موقعیت،

www.takbook.com

لازم است ببینیم یک تغییر در هر عامل، چگونه بر GFR تحت فرض ثابت بودن تمام عوامل دیگر، تغییر می‌یابد.

جدول ۲-۲ خلاصه‌ای از این عوامل را ارائه می‌کند. در واقع، فهرستی برای مرور در زمان تلاش برای درک نحوه تغییر GFR توسط بیماری‌ها یا ناقلین شیمیایی فعال کننده عروق را فراهم می‌کند. در این رابطه، باید دقت کرد که علت اصلی کاهش GFR در بیماری کلیوی، تغییر در این پارامترها در نفرون های فردی نیست، بلکه تنها کاهش تعداد نفرون های عملکردی است.

جدول ۲-۲- خلاصه عوامل تعیین کننده مستقیم GFR و عوامل مؤثر بر آنها

عوامل اصلی که دامنه عوامل تعیین کننده مستقیم را افزایش می‌دهند	افزایش یا کاهش	تعیین کننده مستقیم $GFR = K_f (P_{GC} - P_{BC} - \pi_{GC})$
ناحیه سطحی گلومرولی (به دلیل استراحت سلول‌های مزانشیال) نتیجه: افزایش GFR	افزایش	K_f
فشار شریانی کلیوی نتیجه: افزایش GFR	افزایش	P_{GC}
مقاومت شریانی-آورانی (اتساع آوران) نتیجه: افزایش GFR	کاهش	
مقاومت شریانی-وابرانی (انقباض وابران) نتیجه: افزایش GFR	افزایش	
فشار درون لوله‌ای به دلیل انسداد لوله یا سیستم ادراری خارج کلیوی نتیجه: کاهش GFR	افزایش	P_{BC}
فشار انکوتیک سیستمیک-پلاسما (π_{GC} را در آغاز مویرگ‌های گلومرولی تنظیم می‌کند) نتیجه: کاهش GFR	افزایش	π_{GC}
جریان پلاسمای کلیوی (موجب افزایش π_{GC} در مویرگ‌های گلومرولی می‌شود) نتیجه: کاهش GFR	کاهش	

K_f

تغییرات در K_f می‌توانند در اثر بیماری گلومرولی و داروها ایجاد شوند، اما این متغیر تحت کنترل فیزیولوژیکی عادی گستره‌ای از ناقلین شیمیایی نیز قرار دارد. جزئیات هنوز کاملاً واضح نیستند، اما این ناقلین موجب انقباض سلول‌های مزانشیال گلومرولی می‌شوند. چنین انقباضی

www.takbook.com

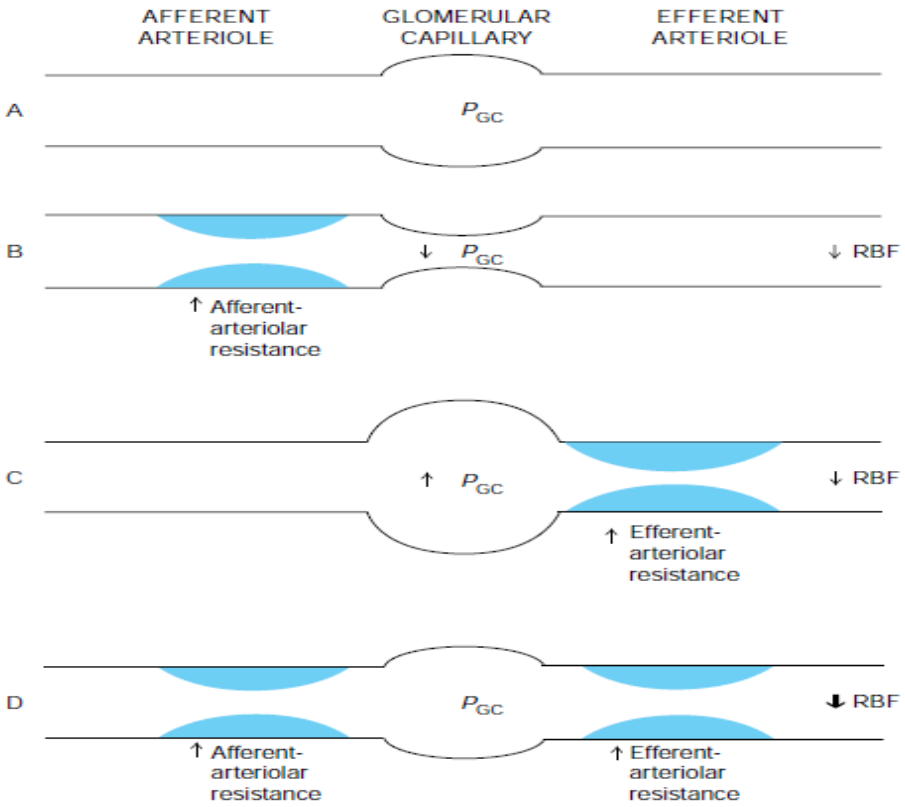
می‌تواند جریان را از طریق برخی حلقه‌های مویرگی محدود کند و به صورت مؤثر ناحیه موجود برای تصفیه را و بنابراین، K_f را کاهش دهد. این کاهش در K_f موجب کاهش GFR می‌شود.

P_{GC}

فشار هیدرولیک در مویرگ‌های گلومرولی P_{GC} پیچیده‌ترین متغیر در معادله تصفیه پایه است، زیرا خود تحت تأثیر عوامل متعددی قرار می‌گیرد. ما می‌توانیم با استفاده از تشبیه آن به شلنگ باغچه، موقعیت را نشان دهیم. اگر فشار مغذی شلنگ (فشار در لوله‌ها که به شیر منتهی می‌شود) بالا یا پایین رود، مستقیماً بر فشار در شلنگ و بنابراین میزان نشتی، تأثیر می‌گذارد. مقاومت در شلنگ نیز بر نشتی تأثیر می‌گذارد. اگر شلنگ را از محل نشتی به بالا پیچ دهیم، فشار در ناحیه نشتی کم می‌شود و آب کمتری نشت می‌کند. با این وجود اگر شلنگ را بیش از نشتی پیچ دهیم، این فشار را در ناحیه نشتی افزایش می‌دهد و موجب افزایش میزان نشتی می‌شود. این اصول مشابه بر P_{GC} و GFR نیز اعمال می‌شوند. ابتدا، تغییری در فشار شریانی کلیوی موجب تغییر P_{GC} در همان جهت می‌شود. اگر مقاومت ثابت باقی بماند، P_{GC} با افزایش و کاهش فشار شریان کلیوی، افزایش و کاهش می‌یابد. این نقطه‌ای حیاتی است، زیرا یکی از تنظیم کنندگان اصلی عملکرد کلیوی، فشار خون شریانی است. دوم، تغییرات در مقاومت شریانچه‌های آوران و وابران، آثار مخالفی بر P_{GC} دارند. افزایش مقاومت جریان بالادست از گلومرول ها در شریانچه آوران (مانند پیچش شلنگ به سمت بالای نشتی)، P_{GC} را کاهش خواهد داد، در حالی که افزایش مقاومت جریان پایین دست از گلومرول ها در شریانچه وابران (مانند پیچش شلنگ به سمت پایین نشتی)، P_{GC} را افزایش خواهد داد. در مقابل، کاهش مقاومت آوران R_A (حاصل از اتساع شریانچه آوران)، P_{GC} را افزایش می‌دهد. همین طور کاهش مقاومت وابران R_E (در اثر اتساع شریانچه وابران) P_{GC} را کاهش می‌دهد. همچنین باید مشخص باشد که هنگامی که R_A و R_E به صورت همزمان در یک جهت تغییر می‌کنند (یعنی هر دو افزایش یا کاهش می‌یابند)، آثار مختلفی بر P_{GC} می‌گذارند.

امکان دارد که هر دو مقاومت به یک میزان افزایش یابند و تأثیری بر P_{GC} نگذارند (گرچه در این مورد، RBF کاهش خواهد یافت). در مقابل، هنگامی که در جهات مختلف تغییر می‌یابند، موجب اثر افزوده بر P_{GC} می‌شوند (و می‌توانند تأثیری بر RBF نداشته باشند). اهمیت کلیوی این، این است که کلیه می‌تواند P_{GC} و بنابراین GFR را مستقل از RBF تنظیم کند. تأثیر تغییرات در R_A و R_E در شکل ۳-۲ خلاصه شده است.

www.takbook.com



شکل ۲-۳- آثار انقباض آوران-و/یا وابران- شریان بر فشار مویرگی گلومرولی P_{GC} و جریان خون کلیوی (RBF). تغییرات RBF، تغییرات در مقاومت کلی شریانچه کلیوی را منعکس می‌کنند و با محل تغییر نامربوط است. در مقابل، تغییرات در P_{GC} در مجموعه شریانچه‌هایی که تغییر مقاومت در آنها رخ می‌دهد، منعکس می‌شوند. انقباض خالص آوران موجب کاهش P_{GC} و RBF می‌شود، در حالی که انقباض خالص وابران موجب افزایش P_{GC} و کاهش RBF می‌شود. انقباض همزمان شریانچه‌های آوران و وابران، آثار متضاد بر P_{GC} اما اثر کاهنده بر RBF دارد؛ ممکن است تأثیر بر P_{GC}، افزایش کم، کاهش کم یا عدم تغییر باشد. اتساع عروقی تنها ۱ مجموعه از شریانچه‌ها، بر P_{GC} و RBF آثاری مخالف آنچه در بخش‌های B و C نشان داده شده می‌گذارد. اتساع عروقی هر دو مجموعه موجب تغییر کم یا عدم تغییر P_{GC}، می‌شود، نتیجه‌ای مشابه انقباض هر دو مجموعه، اما موجب افزایش بزرگ در RBF می‌شود. انقباض ۱ مجموعه از شریانچه‌ها و اتساع دیگری، حداکثر تأثیر را بر P_{GC} اما اثر کمی بر RBF می‌گذارد.

P_{BC}

تغییرات در این متغیر معمولاً اهمیت فیزیولوژیکی بسیار کمی دارند. علت پاتولوژیکی اصلی افزایش فشار هیدرولیک در کپسول بومن، انسداد در هر جایی از لوله یا در بخش‌های خارجی سیستم ادراری است (مانند حالب). تأثیر چنین انسدادی، افزایش فشار لوله‌ای در هر جای نزدیک به انسداد و تا کپسول بومن است. نتیجه کاهش GFR است.

www.takbook.com

π_{GC}

فشار انکوتیک پلاسما در ابتدای مویرگ‌های گلومرولی، قطعاً تنها فشار انکوتیک پلاسمای شریانی سیستمیک است. بر این طبق، کاهش غلظت پروتئین پلاسمای شریانی برای مثال در بیماری کبد، فشار انکوتیک شریانی را کاهش و GFR را افزایش خواهد داد، در حالی که افزایش فشار انکوتیک شریانی، GFR را کاهش خواهد داد.

اگرچه حال به یاد بیاورید که πGC تنها در ابتدای مویرگ‌های گلومرولی مشابه فشار انکوتیک شریانی است؛ πGC سپس به صورت پیشرونده با تصفیه مایع عاری از پروتئین به بیرون مویرگ، در مویرگ‌های گلومرولی افزایش خواهد یافت و پروتئین باقی مانده را غلیظ خواهد کرد. این یعنی فشار تصفیه خالص و بنابراین تصفیه به صورت پیشرونده در طول مویرگ کاهش می‌یابد. بر این طبق، هر عاملی که موجب افزایش تندتر πGC شود، میانگین فشار تصفیه خالص و بنابراین GFR را کاهش می‌دهد.

این افزایش مرحله‌ای در فشار انکوتیک، هنگامی رخ می‌دهد که RPF پایین است. نباید تجسم اینکه تصفیه حجم مشخصی از یک حجم کلی کم پلاسمای جاری در گلومرول ها موجب غلیظ شدن پروتئین باقی مانده نسبت به بالا بودن حجم کلی پلاسما می‌شود، سخت باشد. به بیان دیگر، RPF پایین با ثابت بودن مابقی عوامل، موجب افزایش تندتر π_{GC} و رسیدن به مقدار نهایی بیشتر از حد عادی در پایان مویرگ‌های گلومرولی خواهد شد. این افزایش در میانگین π_{GC} در طول مویرگ‌ها، میانگین فشار تصفیه خالص و بنابراین GFR را کاهش می‌دهد. در مقابل، RPF بالا با ثابت ماندن مابقی عوامل، موجب افزایش π_{GC} با شیب کمتر و رسیدن به مقدار نهایی کمتر از حد عادی در انتهای مویرگ‌ها شده و GFR را افزایش می‌دهد.

روش دیگری برای فکر کردن درباره این، از لحاظ کسر تصفیه است: نسبت GFR/RPF. افزایش π_{GC} در مویرگ‌های گلومرولی نسبت مستقیمی با کسر تصفیه دارد (یعنی هر چه حجم بیشتری از پلاسما تصفیه شود، افزایش π_{GC} بیشتر است). بنابراین، اگر بدانید که کسر تصفیه تغییر یافته، می‌توانید مطمئن باشید که تغییری نسبی در π_{GC} رخ داده و این در تغییر GFR نقش داشته است.

بار تصفیه شده

عنوانی که در فصل‌های دیگر به کار می‌بریم، بار تصفیه شده است. میزان ماده‌ای است که در هر واحد زمانی تصفیه می‌شود. برای مواد فیلتر آزاد، بار تصفیه شده تنها محصول GFR و

www.takbook.com

غلظت پلاسما است. سدیم را در نظر بگیرید. غلظت پلاسمای عادی آن ۱۴۰ mEq/L یا ۰/۱۴ mEq/mL است. (نکته: mEq ۱ از سدیم، mmol ۱ است). GFR عادی ۱۲۵ mL/min است، پس بار تصفیه شده سدیم 0.14 mEq/mL × 125 mL/min = 17.5 mEq/min است. می‌توانیم این محاسبه را برای هر ماده دیگری انجام دهیم و باید مراقب باشیم که در هر مورد از واحد سنجش بیان غلظت آگاه باشیم. بار تصفیه شده به مابقی نفرون ها می‌رود تا مدیریت شود. بار تصفیه شده بالا یعنی میزان قابل توجهی از مواد باید بازجذب شوند. بار تصفیه شده بسته به غلظت پلاسما و GFR متفاوت است. افزایش GFR در غلظت پلاسمای ثابت، همانند افزایش غلظت پلاسما در GFR ثابت، بار تصفیه شده را افزایش می‌دهد.

تنظیم خودکار

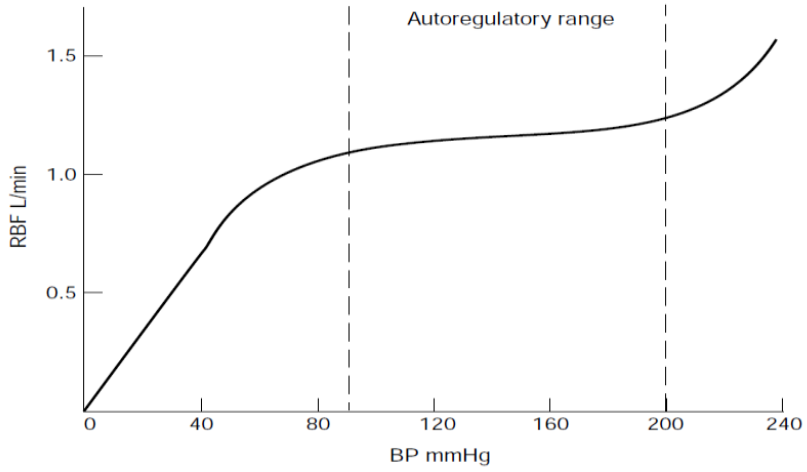
بسیار مهم است که کلیه‌ها GFR را در سطح مناسب برای بدن حفظ کنند، زیرا همان طور که تأکید کردیم، دفع نمک و آب به شدت تحت تأثیر GFR قرار دارد. همچنین تأکید کردیم که GFR به شدت تحت تأثیر فشار شریانی کلیوی قرار دارد. افزایش فشار خون موجب افزایش دفع نمک و آب می‌شود و این فرآیند، فشار ناتریورزیس در ادرار نام دارد (فصل ۷ را ببینید)، در حالی که افت فشار خون، دفع را کاهش می‌دهد. این تغییرات در دفع تا بخشی به واسطه تغییرات در GFR رخ می‌دهند. اثر به قدری قوی است که دفع ادراری تفاوت گسترده‌ای با سیر روزانه فشار شریانی دارد. همچنین، فشار عروقی در مویرگ‌های گلومرولی دیواره نازک، بالاتر از مویرگ‌های مکان‌های دیگر بدن است و اگر این فشار بسیار بالا باشد، آسیب فزون تنشی رخ می‌دهد.

بنابراین، برای حفاظت از مویرگ‌های گلومرولی در برابر آسیب فزون تنش و حفظ GFR سالم، تغییرات در GFR و RBF به شدت توسط مکانیسم‌هایی که مجموعاً تنظیم خودکار نامیده می‌شوند، کند می‌گردند. ابتدا وضعیتی را در نظر بگیرید که در آن میانگین فشار شریانی ۲۰٪ افزایش می‌یابد. چنین افزایش متوسطی چندین بار در روز همراه با تغییرات در سطح برانگیختگی و فعالیت، رخ می‌دهد. لحظه‌ای تصور کنید که تمام مقاومت‌های عروق کلیوی ثابت می‌مانند. بر طبق معادله جریان پایه $Q = \Delta P/R$، RBF نیز ۲۰٪ افزایش خواهد یافت (در واقع اگر فشار ورید کلیوی تأثیر نپذیرد، کمی بیشتر افزایش خواهد یافت). این چه تأثیری بر GFR دارد؟ بسیار بیشتر از ۲۰٪ و در واقع، ۵۰٪ بالا می‌رود. این به دلیل این است که فشار تصفیه خالص نیز حدود ۵۰٪ افزایش می‌یابد. در نتیجه، تغییرات کسری در فشار جریان

www.takbook.com

بالا دست (در شریان کلیوی) از لحاظ فشار تصفیه خالص بزرگ هستند. چرا این گونه است؟ در ابتدای گلومرول ها، فشار هیدروستاتیک مویرگی حدود ۶۰ mm Hg است و فشارهای مخالف تصفیه، در مجموع ۳۶ mm Hg هستند و فشار تصفیه خالص حدود ۲۴ mm Hg را ایجاد می‌کنند (جدول ۲-۱). با افزایش فشار شریانی تا ۱۲۰ mm Hg، فشار مویرگی تا حدود ۷۱ mm Hg افزایش می‌یابد، اما فشار تصفیه-پلاسمای مخالف و فشار کپسول بومن افزایش نمی‌یابد. بنابراین، فشار تصفیه خالص تا 71 – 36 = 35 mm Hg افزایش می‌یابد (افزایش حدود ۵۰ درصدی). فشار تصفیه خالص بالاتر منجر به افزایش همراستا در GFR می‌شود. (در مقابل، این فشار انکوتیک پلاسما را در انتهای دور گلومرول ها افزایش می‌دهد و موجب کاهش جزئی تصفیه می‌شود، اما اثر کلی هنوز افزایش چشمگیر در GFR است.) این بر نقش حیاتی فشار مویرگ گلومرولی در تصفیه گلومرولی تأکید می‌کند.

حال با وقوع تغییرات در میانگین فشار شریانی، چه اتفاقی می افتد؟ همانند بسیاری از اندام‌ها، جریان خون متناسب با تغییرات در فشار شریانی تغییر نمی‌کند. تغییرات کند هستند. افزایش مقاومت عروقی با افزایش فشار رانشی مقابله کرده و تقریباً افزایش فشار را متوقف می‌کند. کلمه "تقریباً" در اینجا مهم است. فشارهای رانشی بالاتر منجر به جریان بالاتر اما نامتناسب می‌شوند. شکل ۲-۴ را در نظر بگیرید. در محدوده میانگین فشارهای شریانی که معمولاً در بدن انسان یافت می‌شوند (بین خط‌های عمودی خط چین در شکل ۲-۴)، RBF هنگامی که میانگین فشارهای شریانی تغییر می‌کند، تنها کمی تفاوت پیدا می‌کند.



شکل ۲-۴- تنظیم خودکار جریان خون کلیوی (RBF). الگویی مشابه برای میزان تصفیه گلومرولی صادق است.

www.takbook.com

این تا بخشی حاصل از واکنش مستقیم ماهیچه صاف عروقی به کشش یا آرامش است — یا پاسخ میوژنیک — و تا بخشی حاصل از پیام‌های درون کلیوی است که توصیف خواهیم کرد. پاسخ میوژنیک عمل بسیار سریعی دارد و از گلومرول ها در برابر نوسانات کوتاه مدت در فشار خون حفاظت می‌کند. فرآیندهای تنظیم خودکار علاوه بر حفظ نسبتاً کم تغییرات در RBF، تغییرات در GFR را نیز نسبتاً کم نگه می‌دارند. دوباره، GFR با افزایش فشار شریانی افزایش می‌یابد، اما نه به میزان قابل توجهی.

فرآیندهای درون کلیوی چگونه عمل می‌کنند؟ عمده آن با فرآیندی به نام بازخورد لوله ای-گلومرولی است. بازخورد لوله ای-گلومرولی، بازخورد از لوله‌ها به گلومرول ها است (یعنی تأثیر رویدادها در لوله‌ها که بر رویدادها در گلومرول ها اعمال می‌شود). ما در فصل ۷ به مکانیسم برمی گردیم، اما حال می‌توانیم اساس بازخورد لوله ای-گلومرولی را به این شرح خلاصه کنیم: با افزایش یا کاهش میزان تصفیه در یک نفرون، میزان سدیمی که در لوله نزدیک و لوله هنله از بازجذب فرار می‌کند نیز افزایش یا کاهش می‌یابد. سدیم بیشتر تصفیه شده به این معنا است که سدیم بیشتری در مجرای نفرون باقی مانده و سدیم بیشتری از بازوی ضخیم صعودی به لوله دور جریان می‌یابد. به یاد داشته باشید که در تقسیم میان این بخش‌های نفرون، ماکولا دنسا قرار دارد، گروه ویژه‌ای از سلول‌ها در دیواره نفرون که در آن نفرون بین شریانچه‌های آوران و وابران حرکت می‌کند (شکل ۱-۷ را ببینید). سلول‌های ماکولا دنسا، میزان سدیم و کلرید در مجرا را حس می‌کنند. آن‌ها تا بخشی به عنوان شناساگرهای نمک عمل می‌کنند. یک نتیجه سطوح متغیر سدیم کلرید مجرایی، افزایش یا کاهش ترشح عوامل انتقالی به فضای میان شبکه‌ای است که بر تصفیه در گلومرول های مجاور تأثیر می‌گذارد. سطوح بالای سدیم جاری در ماکولا دنسا، موجب کاهش میزان تصفیه می‌شوند؛ سطوح پایین سدیم جاری اجازه میزان تصفیه بالاتر را می‌دهد. طوری است که گویی هر نفرون تصفیه خود را تنظیم می‌کند تا مقدار سدیم صحیحی در مجرا برای جریان یافتن در ماکولا دنسا باقی بماند. چگونه می‌تواند تصفیه خود را تنظیم کند؟ عوامل ناقل رها شده توسط سلول‌های ماکولا دنسا که نمک را حس می‌کنند، موجب انقباض عروقی شریانچه آوران و بنابراین کاهش فشار هیدروستاتیک در مویرگ‌های گلومرولی می‌شوند. همین عوامل منجر به انقباض سلول‌های مزانشیال گلومرولی و بنابراین کاهش ضریب تصفیه مؤثر نیز می‌شوند. هر دو فرآیند، میزان تصفیه تک نفرونی را کاهش می‌دهند و آن را در سطحی مناسب برای مابقی نفرون حفظ می‌کنند.

www.takbook.com

در نتیجه، ما تأکید می‌کنیم که تنظیم خودکار موجب کندی یا کاهش پاسخ‌های RBF و GFR به تغییرات در فشار شریانی می‌شود، اما کاملاً از آن تغییرات پیشگیری نمی‌کند.

مفاهیم کلیدی

۱-RBF بسیار بیشتر از میزان مورد نیاز برای تقاضای متابولیک است و به دلایل عملکردی تنظیم می‌شود و نه به دلیل تقاضای متابولیک.

۲-RBF بسته به فشار رانشی متغیر است و عکس مجموع مقاومت در عروق کلیوی تغییر می‌کند.

۳-GFR بسته به فشار تصفیه خالص و ضریب تصفیه مویرگی متفاوت است.

۴-فشار تصفیه خالص با فشار شریان کلیوی، مقاومت‌ها در شریانچه‌های آوران و وابران و فشار انکوتیک پلاسما تعیین می‌شود.

۵-کلیه مکانیسم تنظیم خودکاری دارد که موجب تغییر کندی در جریان خون و GFR در پاسخ به تغییرات در فشار شریان کلیوی می‌شود.

سؤالات مطالعه

۲-۱. ماده X تصفیه آزاد دارد. بنابراین تمام X که وارد مویرگ‌های گلومرولی می‌شود، تصفیه می‌گردد. این درست است یا غلط؟

۲-۲. غلظت گلوکز در پلاسما ۱۰۰ mg/dL و GFR برابر ۱۲۵ mL/min است. چه میزان گلوکزی در هر دقیقه تصفیه می‌شود؟

۲-۳. غلظت کلسیم در کپسول بومن ۳ mEq/L است، در حالی که غلظت آن در پلاسما ۵ mEq/L است. چرا غلظت متفاوت است؟

۲-۴. یک پروتئین وزن مولکولی ۳۰۰۰۰ و غلظت پلاسمای ۱۰۰ mg/L دارد. GFR ۱۰۰ لیتر در روز است. چه میزان از این پروتئین در روز تصفیه می‌شود؟

۲-۵. یک دارو موجب کاهش GFR می‌شود. ۴ عمل احتمالی دارو که ممکن است موجب کاهش GFR شود را شناسایی کنید.

۲-۶. دارویی موجب افزایش GFR بدون تغییر در فشار تصفیه خالص می‌شود. دارو چه کاری می‌کند؟

www.takbook.com

۲-۷. به فردی دارویی داده می‌شود که شریانچه آوران را متسع کرده و شریانچه وابران را به همان میزان منقبض می‌کند. با فرض بر عدم عمل دیگر دارو، چه اتفاقی برای GFR, RBF و کسر تصفیه این فرد می افتد؟

۲-۸. مهاری دور شریان کلیوی تا بخشی سفت می‌شود تا فشار شریان کلیوی را از میانگین ۱۲۰ mm Hg به ۸۰ کاهش دهد. پیش بینی می‌کنید که RBF چگونه تغییر کند؟

الف. کاهش ۳۳ درصدی

ب. عدم تغییر

ج. کاهش ۱۰-۵ درصدی

د. افزایش ۳۳ درصدی

www.takbook.com

فصل سوم

کلیرانس کلیوی

اهداف

- دانشجو باید اصول و کاربردهای تکنیک پاکسازی کلیوی را بشناسد.
- عناوین پاکسازی و میزان پاکسازی متابولیک را تعریف کند و تفاوت میان پاکسازی عمومی و پاکسازی کلیوی را بشناسد.
- اطلاعات لازم برای محاسبه پاکسازی را فهرست کند.
- معیارهایی که ماده باید با آنها مطابقت کند تا بتوان پاکسازی آن را به عنوان معیاری از میزان تصفیه گلومرولی به کار برد را بیان کند؛ بیان کند که کدام مواد برای سنجش میزان تصفیه گلومرولی و جریان پلاسمای کلیوی مؤثر، به کار می‌روند.
- با توجه به داده‌ها، CIn, CPAH, Curea, Cglucose, CNa را محاسبه کند.
- با مقایسه پاکسازی یک ماده با اینولین یا با مقایسه میزان تصفیه آن با میزان دفع، پیش بینی کند که آن ماده تحت بازجذب خالص یا ترشح خالص قرار می‌گیرد یا خیر.
- با توجه به داده‌ها، میزان بازجذب یا ترشح خالص برای هر ماده‌ای را محاسبه کند.
- با توجه به داده‌ها، دفع کسری هر ماده‌ای محاسبه کند.
- نحوه برآورد میزان تصفیه گلومرولی از C_{Cr} را توصیف کند و محدودیت‌های آن را شرح دهد.
- نحوه استفاده از غلظت‌های اوره و کراتینین در پلاسما را به عنوان شاخص‌هایی از تغییرات در میزان تصفیه گلومرولی توصیف کند.

www.takbook.com

www.takbook.com

یکی از اعمال حیاتی کلیه‌ها، حذف ضایعات متابولیک و مقادیر اضافی مواد جذب شده از خون می‌باشد. ضایعات نیتروژن زا مانند اوره و کراتینین با متابولیسم تولید می‌شوند و از بدن توسط کلیه‌ها حذف می‌گردند. میزان دفع متوسط معمولاً منعکس کننده میزانی است که این مواد با فرآیندهای متابولیک به خون افزوده شده‌اند و بنابراین بدن را برای این مواد در تعادل نگه می‌دارد. مواد دیگر، از جمله سدیم و پتاسیم که برای عملکرد طبیعی حیاتی هستند، با جذب وارد بدن می‌شوند و توسط کلیه‌ها از بدن حذف می‌گردند. این مقادیر دفع، در طولانی مدت موازی مقادیر جذب هستند، اما به صورت موقت تغییر می‌یابند تا نیازهای دیگر، همچون تنظیم فشار خون یا اسمولاریته پلاسما را منعکس کنند.

حذف یک ماده از بدن، اغلب پاکسازی نام دارد. این واژه در زمینه زیست پزشکی دارای معنای عمومی و معنای مختص کلیوی است. معنای عمومی پاکسازی، این است که یک ماده از خون توسط یکی از چند مکانیسم موجود، حذف می‌شود. برای مثال، ممکن است یک دارو با دفع در ادرار یا مدفوع پاک شود، یا به کبد و دیگر بافت‌های محیطی و به یک شکل غیر فعال منتقل شود. از طرف دیگر پاکسازی کلیوی، یعنی ماده از خون حذف شده و در ادرار دفع می‌شود.

میزان پاکسازی یک ماده را می‌توان به چند طریق بیان کرد. واضح‌ترین آنها، میزان دفع است. اگر یک ماده بدن را به میزان خاصی در هر ساعت ترک کند، این یک روش سنجش پاکسازی است. واحدهای میزان دفع، مقادیر ترک کننده بدن در هر دقیقه هستند. روش دیگری برای سنجش پاکسازی یک ماده، با نیمه عمر پلاسمای ماده است. زمانی که طول می‌کشد تا غلظت پلاسما به نیمی از مقدار جاری خود افت کند، نیمه عمر پلاسما یا $t_{½}$ است. واحدها زمان هستند. باز هم روشی دیگر که در اینجا آن را توسعه می‌دهیم، معنای دقیق‌تری به کلمه پاکسازی می‌دهد. می‌توان هر دو پاکسازی عمومی و پاکسازی مختص کلیوی را به صورت حجمی از پلاسما در واحد زمان که تمام ماده در آن حذف می‌شود، بیان کرد. پاکسازی عمومی از کل بدن، اغلب میزان پاکسازی متابولیک نام دارد، اما پاکسازی که به صورت ویژه توسط کلیه‌ها انجام می‌شود، پاکسازی کلیوی نام دارد.

واحدهای پاکسازی

خوانندگان برای اولین بار واحدهای پاکسازی را اشتباه می‌فهمند، پس بگذارید از معنای آن مطمئن شویم. ابتدا، واحدها حجم در زمان هستند (نه میزان در زمان). ساده‌ترین راه برای

www.takbook.com

فکر کردن در این باره، این است که بپرسیم چه حجمی از پلاسما حاوی مقدار دفع شده در یک زمان مشخص می‌باشد. فرض کنید ۵ mg از یک ماده در ساعت دفع می‌شود و ۲۰۰ mL پلاسما حاوی ۵ mg می‌باشد. پس پاکسازی ماده ۲۰۰ mL/h است، یعنی ۲۰۰ mL از حجم کاملاً از ماده پاک شده است. دوباره به واحدها دقت کنید: حجم در زمان (یعنی حجم پلاسمایی که ماده کاملاً از آن حذف شده [پاک شده]).

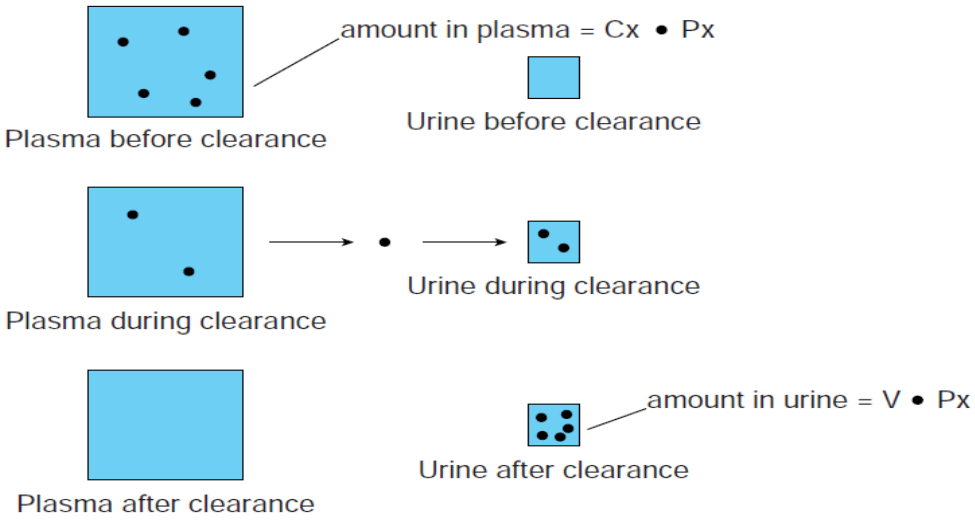
می‌توان معنای عمومی و معنای مختص کلیوی را با مقایسه نحوه مدیریت ۲ ماده توسط بدن با اسامی مشابه اما خصوصیات بسیار متفاوت نمایش داد: انسولین و اینولین. انسولین هورمون پانکراسی آشنا و دخیل در تنظیم قند خون (گلوکز) است. یک پروتئین با وزن مولکولی *kDa* ۵/۸ است و به قدری کوچک است که می‌تواند به صورت آزاد توسط گلومرول ها تصفیه شود. پس از ورود به فضای بومن، همراه با مواد تصفیه شده دیگر به لوله حلقوی نزدیک می‌رود و در آن جا به میزان زیادی با اندوسیتوز گرفته می‌شود و به آمینو اسیدهای تشکیل دهنده خود تجزیه می‌شود. انسولین بسیار کمی از این جذب فرار می‌کند و انسولین تصفیه شده بسیار کمی باقی می‌ماند تا در ادرار دفع شود. بنابراین، کلیه در پاکسازی انسولین از خون نقش دارد؛ اگرچه به دلیل اینکه مقدار بسیار کمی در ادرار ظاهر می‌شود، پاکسازی مختص کلیوی بسیار پایین است (<*mL/min* ۱). با این وجود، بدن مکانیسم‌های اضافی برای پاکسازی انسولین دارد و میزان پاکسازی متابولیک آن بسیار بالا است (نیمه عمر کمتر از ۱۰ دقیقه). بیایید این را با اینولین مقایسه کنیم. اینولین یک ترکیب پلی ساکاریدی با وزن مولکولی حدود *kDa* ۵ است. همانند انسولین به صورت آزاد توسط گلومرول ها تصفیه می‌شود، اما توسط نفرون بازجذب یا ترشح نمی‌شود. تمام اینولینی که تصفیه می‌شود، در نفرون جریان می‌یابد و در ادرار ظاهر می‌شود. بنابراین، پاکسازی کلیوی اینولین نسبتاً بالا است. اینولین در خون توسط بافت‌ها جذب نمی‌شود و کلیه‌ها تنها مسیر دفع هستند. همان طور که خواهیم دید، این اینولین را به ماده‌ای بسیار ویژه با توجه به ارزیابی عملکرد کلیوی تبدیل می‌کند.

اندازه گیری پاکسازی

دوباره ماده X را در نظر بگیرید که در ادرار دفع شده است. چگونه پاکسازی حقیقی را در واحدهای مناسب اندازه گیری می‌کنیم؟ مقدار دفع شده در یک حجم نسبی از ادرار موجود است و آن مقدار باید در حجمی از پلاسما حفظ شود. این در شکل ۱-۳ نشان داده شده است. جعبه‌های بزرگ در سمت چپ، پلاسما را قبل، در طول و پس از پاکسازی ماده X (نقطه‌ها)

www.takbook.com

نشان می‌دهند، در حالی که جعبه‌های کوچکتر در سمت راست، کسب X توسط ادرار با حذف آن از پلاسما را نشان می‌دهند. میزان پاکسازی شده در واحد زمان، محصول حجم پلاسمای پاکسازی شده در واحد زمان (C_x) و غلظت پلاسما (P_x) است. مقدار پاکسازی شده برابر C_x $P_x \times$ است. مقداری که در طول این زمان در ادرار ظاهر می‌شود، محصول میزان جریان ادرار (V) و غلظت X در ادرار (U_x) است. مقدار در ادرار برابر $V \times U_x$ است. مقدار حذف شده از پلاسما باید برابر مقدار ظاهر شده در ادرار باشد. این معادله در معادلات ۳-۱ و ۳-۲ نشان داده شده است. در نهایت با تغییر ترتیب، ما پاکسازی (C_x) را همان طور که در معادله ۳-۳ نشان داده شده، حل می‌کنیم. بنابراین، ما مقادیر را به ازای واحد زمانی محاسبه کرده‌ایم، اما با تغییر ترتیب، به پاکسازی در واحدهای مناسب آن — یعنی حجم در زمان — می‌رسیم.



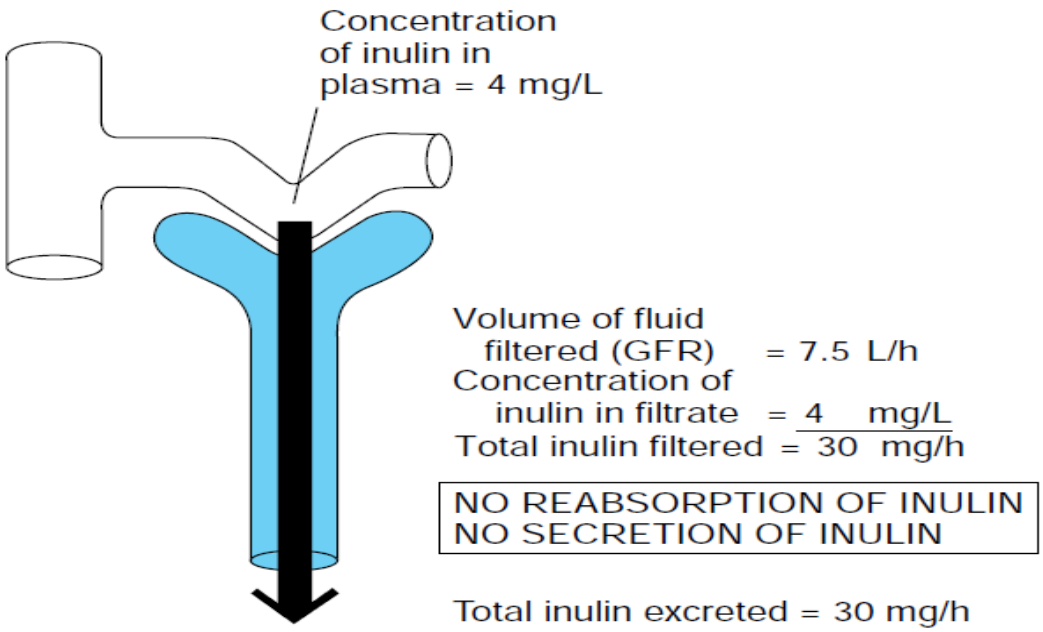
$$\text{amount in plasma} = \text{amount in urine} \quad (3\text{-}1)$$

$$Cx \bullet Px = V \bullet Ux \quad (3\text{-}2)$$

$$Cx = \frac{V \bullet Ux}{Px} \quad (3\text{-}3)$$

شکل ۳-۱- مشتق گیری از فرمول پایه پاکسازی. ماده X (نقطه‌ها) از پلاسما حذف می‌شود (جعبه‌های بزرگ) و در ادرار دفع می‌گردد (جعبه‌های کوچک). مقدار حذف شده از پلاسما در یک زمان مشخص، مطابق با مقدار دفع شده در ادرار در همان زمان است. با تغییر ترتیب (معادله ۳-۳) ما حجم پلاسمای حاوی مقدار X دفع شده در واحد زمانی را که پاکسازی کلیوی X است، حل می‌کنیم. Cx = پاکسازی X؛ Px = غلظت X در پلاسما؛ V = میزان جریان ادرار؛ UX = غلظت X در ادرار.

www.takbook.com



شکل ۳-۲- . مدیریت کلیوی اینولین، ماده‌ای که قابل تصفیه است، اما قابل جذب یا ترشح نیست. بنابراین، حجم اینولین دفع شده در واحد زمان برابر حجم تصفیه شده طی همان دوره زمانی است. بنابراین همان طور که در متن توضیح داده شده، پاکسازی اینولین برابر با میزان تصفیه گلومرولی آن است.

در حالی که به اندازه گیری پاکسازی می‌پردازیم، دقت کنید که محصول میزان جریان ادرار و غلظت ادرار (صورت کسر در سمت راست معادله ۳-۳) میزان دفع است. بنابراین می‌توانیم بیان کنیم که پاکسازی ماده X، میزان دفع تقسیم بر غلظت پلاسما است.

حال بیایید پاکسازی چند ماده مهم برای سنجش عملکرد کلیوی را بررسی کنیم و با اینولین آغاز کنیم. اینولین همان طور که توصیف شد، یک پلی ساکارید است که به صورت آزاد تصفیه می‌شود و بازجذب یا ترشح نمی‌شود. تمام آنچه تصفیه می‌شود، دفع می‌گردد. بنابراین حجم پلاسمای پاکسازی شده در واحد زمانی، مشابه میزان تصفیه گلومرولی (GFR) است (شکل ۳-۲). پاکسازی اینولین در واقع روش معیار برای سنجی GFR است. چرا اینولین در این رابطه بسیار خوب است؟ اولین ویژگی، قابلیت تصفیه بودن آن است. دوم، نمی‌تواند در هر جهت با مسیر اطراف سلولی دور اپیتلیوم لوله‌ای حرکت کند. اتصالات محکم بسیار محدود کننده هستند و اجازه عبور ساکاریدها را نمی‌دهند. سوم، مکانیسم ناقلی در سطح رأسی یا اساسی-جانبی اپیتلیوم لوله‌ای برای جذب اینولین وجود ندارد. در نهایت، آنزیمی (آمیلازها) در مجرای لوله‌ای برای تجزیه اینولین وجود ندارد. بنابراین به صورت آزاد تصفیه می‌شود و تمام آنچه تصفیه شده، از نفرون به ادرار می‌رود.

www.takbook.com

آیا ماده‌ای می‌تواند پاکسازی بیشتر از GFR داشته باشد؟ در واقع بله. یک نمونه از این مواد، پارا-آمینوهیپورات (PAH) است.

این یک آنیون آلی حلال در آب کوچک (وزن مولکولی ۱۹۴ Da) است که به صورت آزاد تصفیه می‌شود و به میزان زیادی توسط اپیتلیوم لوله نزدیک ترشح می‌شود (از طریق مسیر ترانس سلولی). میزان ترشح قابل اشباع است. (یعنی حداکثر میزان ترشح PAH به لوله وجود دارد. چنین سیستم‌های انتقال حداکثر لوله‌ای، یا Tm ، متداول هستند؛ فصل ۴ را ببینید.) اگرچه در غلظت‌های پایین پلاسما، حدود ۹۰٪ از PAH که وارد کلیه می‌شود، از پلاسما حذف شده و در ادرار دفع می‌گردد. بنابراین پاکسازی آن برابر با جریان پلاسمای کلیوی است. در واقع، پاکسازی PAH به عنوان معیاری از جریان پلاسمای کلیوی به کار می‌رود که معمولاً جریان پلاسمای کلیوی مؤثر نام دارد تا نشان دهد میزان آن کمی کمتر از جریان پلاسمای کلیوی حقیقی است.

تا به اینجا، مواد تصفیه شده آزادی که درباره آنها صحبت کرده‌ایم، مقادیر پاکسازی بین GFR و جریان پلاسمای کلیوی دارند. آیا یک ماده با تصفیه آزاد می‌تواند مقدار پاکسازی کمتر از GFR داشته باشد؟ بله. در واقع بسیاری از مواد تصفیه شده به صورت آزاد، مقادیر پاکسازی صفر دارند! اگر یک ماده تصفیه شده کاملاً توسط بازجذب یا تجزیه از نفرون حذف شود، پس هیچ ماده‌ای در ادرار ظاهر نمی‌شود و پاکسازی صفر است. ما یک مثال از این دیده‌ایم: انسولین، که تمام آن تجزیه می‌شود. مثالی دیگر گلوکز است که معمولاً کل آن بازجذب می‌شود.

بسیاری از مواد تصفیه شده آزاد، مقادیر پاکسازی زیر GFR اما بالاتر از صفر دارند (مانند سدیم، کلرید و اوره). گاهی برخی از مواد تصفیه شده آزاد، پاکسازی بیش از GFR دارند (مانند PAH و پتاسیم). پاکسازی یک ماده چه چیزی می‌تواند به ما بگوید؟ اگر GFR (همان طور که از پاکسازی انسولین ارزیابی شد) و پاکسازی یک ماده مشخص را بدانیم، پس هر تفاوتی میان پاکسازی و GFR نشان دهنده دفع یا بازجذب خالص (یا در موارد نادری، سنتز کلیوی) خواهد بود. اگر پاکسازی یک ماده دقیقاً معادل GFR باشد، پس بازجذب یا ترشح خالصی وجود نداشته است. نهایتاً اگر پاکسازی کمتر از GFR باشد، حتماً بازجذب خالصی وجود داشته است. کلمه خالص در این توصیف مهم است. همان طور که خواهیم دید، چند ماده در نواحی خاصی از نفرون بازجذب شده و در نواحی دیگر ترشح می‌شوند. نتیجه خالص این فرآیندها، مجموع تمام اتفاقاتی است که در نفرون می افتد.

www.takbook.com

برای نمایش این مفاهیم، پاکسازی پتاسیم را در نظر بگیرید. پتاسیم یک یون کوچک با تصفیه آزاد است. حدود ۷۰٪ بار تصفیه شده در لوله نزدیک بازجذب می‌شود و ۲۰٪ دیگر در لوله هنله بازجذب می‌گردد. مابقی نفرون مکانیسم‌های ترشح و بازجذب پتاسیم را دارد. تحت برخی شرایط (برای مثال هنگامی که مصرف پتاسیم پایین است)، بازجذب غالب است و میزان دفع پتاسیم را کاهش می‌دهد و بنابراین منجر به پاکسازی کمتر از GFR می‌شود. در شرایط دیگر (برای مثال پس از مصرف مقادیر بالای پتاسیم در مرکبات)، ترشح غالب است. در این مورد، نه تنها مقدار بازجذب شده پیشین به لوله ترشح می‌شود، بلکه پتاسیم اضافی نیز ترشح می‌گردد. نتیجه این است که پتاسیم بیشتری از آنچه تصفیه می‌شود، دفع می‌گردد و پاکسازی پتاسیم بیشتر از GFR است.

روشی کاربردی برای سنجش GFR: پاکسازی کراتینین

استاندارد طلایی برای سنجش GFR، پاکسازی اینولین است که پیش از این توصیف شد و این روش در مطالعات تحقیقاتی و برخی موقعیت‌های بالینی که به مقدار بسیار صحیحی نیاز است، به کار می‌رود. اگرچه این روش طاقت فرسا است، زیرا اینولین باید برانگیخته شود و با سرعتی برانگیخته شود که برای حفظ ثابت غلظت پلاسما طی دوره تشکیل و جمع آوری اوره، کافی باشد. اگر GFR عادی باشد، بین ۲/۵٪ و ۳/۵٪ اینولین پلاسما در هر دقیقه حذف می‌شود و برای تعیین صحیح GFR، باید با برانگیختگی جایگزین شود. برای ارزیابی روتین GFR در بیماران بستری، روش ساده‌تری وجود دارد: پاکسازی کراتینین. کراتینین محصول نهایی متابولیسم کراتین است و توسط عضله اسکلتی به صورت پیوسته وارد خون ما می‌شود. میزان آن متناسب با حجم عضله اسکلتی است و تا حدی که حجم عضله در یک فرد ثابت باشد، تولید کراتینین ثابت باقی می‌ماند. کراتینین به صورت آزاد تصفیه می‌شود و بازجذب نمی‌شود. اگرچه مقدار کمی توسط لوله نزدیک ترشح می‌شود. بنابراین، کراتینینی که در ادرار ظاهر می‌شود، نماینده جزئی تصفیه شده و جزئی ترشح شده است. به دلیل ترشح، پاکسازی کراتینین کمی بیشتر از GFR است. کسر ترشح شده معمولاً حدود ۲۰-۱۰٪ از آنچه دفع می‌گردد است، پس پاکسازی کراتینین سنجیده شده، GFR را با همین درصد بیش از حد برآورد می‌کند. برای ارزیابی روتین GFR، این درجه از خطا قابل قبول است. چگونه می‌توان پاکسازی کراتینین را اندازه گیری کرد؟ معمولاً ادرار یک بیمار برای ۲۴ ساعت جمع می‌شود و یک نمونه خون طی دوره جمع آوری گرفته می‌شود. خون و ادرار برای غلظت کراتینین

www.takbook.com

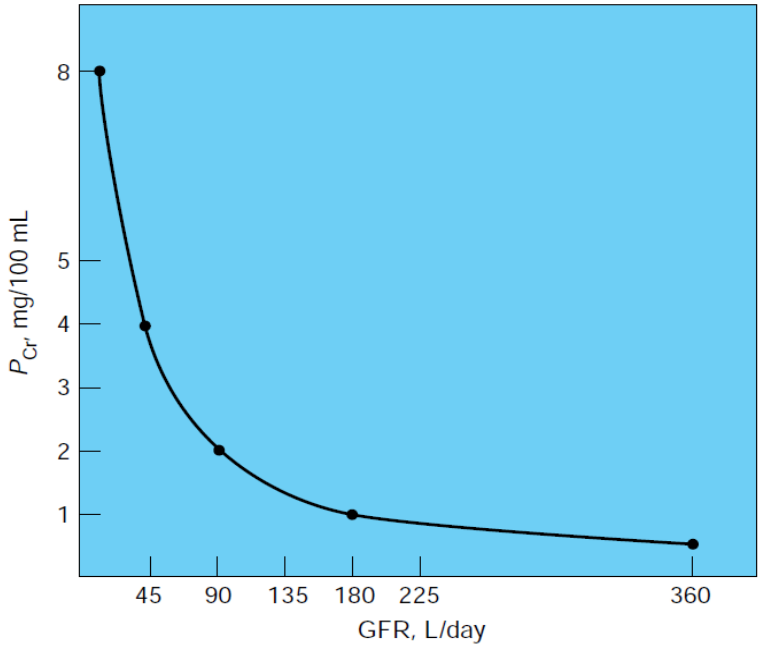
ارزیابی می‌شوند و ما فرمول پاکسازی را به کار می‌بریم (شکل ۳-۱، معادله ۳-۳) تا پاکسازی کراتینین را محاسبه کنیم. خطاهای اضافی، مشکل را مبهم می‌کنند (مانند خطاها در ارزیابی‌ها برای غلظت کراتینین در پلاسما و ادرار یا تغییرات ترشح کراتینین در اثر دارو)، پس این روش عالی نیست. برای بیماری با GFR بسیار پایین، جزء ترشحی کسر نسبتاً بزرگی از کل میزان دفع شده است؛ بنابراین پاکسازی کراتینین بسیار بیشتر از GFR در بیمارانی با GFR بسیار پایین نسبت به افرادی با مقادیر GFR عادی برآورد می‌شود. با این وجود، به دلیل هزینه پایین و سهولت، پاکسازی کراتینین هنوز هم یکی از متداول‌ترین روش‌ها برای ارزیابی روتین GFR بیمار و یکپارچگی تصفیه کلیوی است.

غلظت‌های کراتینین و ادرار در پلاسما به عنوان شاخص‌هایی از تغییرات GFR

گرچه پاکسازی کراتینین یک معیار بالینی ارزشمند از GFR است، اما در عمل سنجش کراتینین پلاسما به تنهایی و استفاده از آن به عنوان شاخصی از GFR بسیار متداول‌تر است. این نگرش با این واقعیت که عمده کراتینین دفع شده با تصفیه وارد لوله می‌شود، توجیه می‌گردد. اگر مقدار کم ترشح شده را نادیده بگیریم، باید همبستگی معکوس و خوبی بین غلظت کراتینین در پلاسما و GFR وجود داشته باشد (شکل ۳-۳).

غلظت کراتینین پلاسمای یک فرد عادی حدود ۱ mg/dL است. ثابت باقی می‌ماند، زیرا هر روز میزان کراتینین دفع شده برابر میزان کراتینین تولیدی است. فرض کنید یک روز GFR فرد ناگهان ۵۰٪ به دلیل یک لخته خون در شریان کلیوی کاهش یابد. در آن روز، فرد تنها ۵۰٪ کراتینین میزان عادی را تصفیه می‌کند، پس دفع کراتینین نیز ۵۰٪ کاهش می‌یابد (ما سهم کم کراتینین ترشح شده را نادیده می‌گیریم.) بنابراین با فرض بر عدم تغییر تولید کراتینین، فرد موقتاً در تعادل مثبت کراتینین قرار می‌گیرد و کراتینین پلاسما افزایش می‌یابد. اگرچه، علی رغم کاهش پیوسته ۵۰ درصدی GFR، کراتینین پلاسما بی وقفه افزایش نمی‌یابد، بلکه در ۲ mg/dL ثابت می‌شود (یعنی پس از اینکه دو برابر شده است). در این نقطه، فرد دوباره می‌تواند کراتینین به میزان عادی دفع کند و به تعادل با سطح پلاسمای ثابت بازمی گردد. دلیل این است که کاهش ۵۰ درصدی GFR با مضاعف شدن غلظت کراتینین پلاسما متعادل شده و بار تصفیه شده کراتینین به میزان عادی بازگشته است. برای درک این نکته، حجم تصفیه روزانه اصلی ۱۸۰ L (۱۸۰۰ dL) را تصور کنید.

www.takbook.com



شکل ۳-۳- رابطه وضعیت ثابت بین GFR و کراتینین پلاسما با فرض بر ترشح کراتینین.

وضعیت عادی اصلی:

$$\text{کراتینین تصفیه شده} = 1\ \text{mg/dL} \times 1800\ \text{dL/day} = 1800\ \text{mg/day}$$

وضعیت ثابت - ثابت جدید:

$$\text{کراتینین تصفیه شده} = 2\ \text{mg/dL} \times 900\ \text{dL/day} = 1800\ \text{mg/day}$$

این یک نکته بسیار مهم است: در وضعیت ثابت جدید، دفع کراتینین به دلیل مضاعف شدن غلظت کراتینین در پلاسما، عادی است (فرد در تعادل است). به بیان دیگر، دفع کراتینین تنها به صورت موقت کمتر از حد عادی است، تا زمانی که کراتینین پلاسما متناسب با افت GFR، افزایش یابد.

اگر GFR تا ۳۰۰ dL/day کاهش یابد چطور؟ دوباره، حفظ کراتینین رخ می‌دهد تا زمانی که یک وضعیت ثابت جدید ایجاد شود (یعنی تا زمانی که فرد دوباره ۱۸۰۰ mg/day تصفیه کند). کراتینین پلاسمای جدید چقدر خواهد بود؟

$$1800\ \text{mg/day} = P_{Cr} \times 300\ \text{dL/day}$$

$$P_{Cr} = 6\ \text{mg/dL}$$

www.takbook.com

افزایش کراتینین پلاسما مستقیماً در اثر کاهش GFR رخ می‌دهد. بنابراین، سنجش کراتینین پلاسمای منفرد، شاخصی منطقی از GFR است. اگرچه به چند دلیل کاملاً صحیح نیست: (۱) همانند قبل، مقداری کراتینین ترشح می‌شود؛ (۲) روشی برای آگاهی از کراتینین اصلی فرد هنگام عادی بودن GFR وجود ندارد؛ (۳) ممکن است تولید کراتینین کاملاً بدون تغییر باقی نماند. اگرچه، افزایش کراتینین پلاسما یک پرچم قرمز مبنی بر وجود مشکل کلیوی است.
به دلیل اینکه اوره نیز با تصفیه مدیریت می‌شود، همین نوع تحلیل نشان می‌دهد که سنجش غلظت اوره پلاسما نیز می‌تواند به عنوان شاخصی از GFR عمل کند. اگرچه صحت بسیار کمتری از کراتینین پلاسما دارد، زیرا گستره غلظت اوره پلاسمای عادی بسته به جذب پروتئین و تغییرات در کاتابولیسم بافت و به دلیل اینکه دفع اوره تحت تنظیم هورمونی نسبی است، بسیار متفاوت است.

مفاهیم کلیدی

۱- پاکسازی یک معنای عمومی دارد که کاهش ماده از بدن را توصیف می‌کند و یک معنای مختص کلیوی دارد که شامل توانایی کلیه‌ها در حذف مواد از خون می‌باشد. پاکسازی کلیوی همیشه در واحد حجم در زمان بیان می‌شود.
۲- پاکسازی کلیوی هر ماده X با فرمول پاکسازی عمومی سنجیده می‌شود که جریان ادرار را به غلظت‌های ادرار و پلاسما ارتباط می‌دهد:

$$C_X = \frac{U_X}{P_X} \cdot V$$

۳- پاکسازی اینولین برای سنجش GFR به کار می‌رود، زیرا اینولین به صورت آزاد تصفیه می‌شود و ترشح یا بازجذب نمی‌شود.
۴- پاکسازی پارا-آمینوهیپورات به عنوان برآوردی کاربردی از جریان خون کلیوی به کار می‌رود.
۵- پاکسازی کراتینین به عنوان برآوردی کاربردی از GFR به کار می‌رود.

www.takbook.com

سؤالات مطالعه

۳-۱. آزمایشگاه بیمارستان گزارش می‌کند که پاکسازی کراتینین کلیوی بیمار شما، ۱۲۰ گرم در روز است. این مقدار ...

الف. عادی است

ب. بسیار بالاتر از حد عادی است

ج. مقدار قابل تفسیری نیست

۳-۲. ماده‌ای توسط دفع کلیوی و مکانیسم‌های غیر کلیوی از بدن پاکسازی می‌شود. آیا پاکسازی کلیوی بالاتر، پایین‌تر یا برابر میزان پاکسازی متابولیک است؟

۳-۳. پاکسازی اینولین دو مرتبه سنجیده می‌شود؛ اولین بار در میزان القای اینولین پایین و دومین بار در میزان القای بالاتر که منجر به غلظت بالاتر اینولین در پلاسما طی آزمایش می‌شود. با فرض بر اینکه کلیه‌ها در هر دو مورد رفتار مشابهی دارند، کدام اندازه گیری منجر به پاکسازی اینولین بیشتر می‌شود؟

الف. اولی

ب. دومی

ج. هر دو اندازه گیری یکی هستند.

۳-۴. پاکسازی ماده A کمتر از پاکسازی اینولین است. ۳ توضیح احتمالی را رائه دهید.

www.takbook.com

فصل چهارم

مکانیسم‌های پایه‌ای نقل و انتقال

اهداف

- دانشجو باید مکانیسم‌های پایه‌ای بازجذب و ترشح لوله‌ای را درک کند:
- خصوصیات اصلی انتشار، یونی پورت (انتشار تسهیل شده)، انتقال فعال اولیه، انتقال فعال ثانویه (شامل سیمپورت و آنتی پورت) و اندوسیتوز.
- ورود به کانال را تعریف کند و سه راه معمول برای این کار را بیان کند.
- اجزای مورفولوژیکی اصلی بافت اپیتلیال، از جمله مجرا، درون شبکه، غشاهای رأسی و پایه-جانبی (قاعده‌ای)، اتصالات محکم و فضاهای جانبی را توصیف کند.
- بیان کند که چگونه می‌توان مکانیسم‌های انتقال را برای دستیابی به بازجذب فعال ترانس سلولی در بافت‌های اپیتلیال ترکیب کرد.
- انتقال بین سلولی و تفاوت‌های میان انتقال ترانس سلولی و بین سلولی را تعریف کند.
- اسمولالیته و اسمولاریته را تعریف کند و بیان کند چرا اسمولاریته معمولاً برای برآورد اسمولالیته به کار می‌رود.
- معنای عبارت "آب اسمول ها را دنبال می‌کند" را شرح دهد.
- نیروهای تعیین کننده حرکت مایعات بازجذب شده از درون شبکه به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای را به صورت کیفی توصیف کند.
- نیروهای استارلینگ حاکم بر تصفیه گلومرولی را با نیروهای حاکم بر جذب مویرگی اطراف لوله‌ای مقایسه کند.

www.takbook.com

- مفاهیم Tm و انتقال محدود به شیب را مقایسه کند.
- پیامدهای سیستم پمپ - نشتی را بیان کند.
- اپیتلیای "محکم" و " نشتی" را مقایسه کند.

www.takbook.com

عبور از موانع اپیتلیالی

فرآیندهای پایه‌ای حرکت مواد بین خون و مجرای لوله‌ای (ترشح و بازجذب) به عبور مواد محلول و آب از لایه‌های سلول نیاز دارند: اپیتلیوم لوله‌ای و اندوتلیوم عروقی، به علاوه یک لایه نازک از مایعات درون شبکه‌ای بین آنها. در قشر، که تراوش بسیاری از مواد تصفیه شده قابل توجه است، اندوتلیوم عروقی (مویرگ‌های اطراف لوله‌ای) رخنه دار می‌شود. این رسوخ و غشای پایه‌ای شُل، عملاً مقاومتی برای حرکت غیر فعال آب و مواد محلول کوچک فراهم نمی‌کنند. این نفوذ روان دو پیامد دارد. اول، انتقال کلی تقریباً به صورت اختصاصی توسط رویدادها در اپیتلیوم لوله‌ای مدیریت می‌شود و نه با اندوتلیوم عروقی؛ دوم، درون شبکه قشری که محیط مواجه غشاهای پایه-جانبی اپیتلیای لوله‌ای است، اسمولالیته ای ندارد و غلظت مواد محلول کوچک نزدیک به غلظت در پلاسما است. ترکیب فضای بینابینی (اینترستیشیوم) هنگامی تغییر می‌کند که ترکیب پلاسما تغییر کند. در مدولا، که جریان خون و رویدادهای انتقال از لحاظ کمی پایین هستند، وقایع بسیار پیچیده‌تر هستند. تنها برخی نواحی عروقی رخنه دار می‌شوند، پس (۱) انتقال کلی به خصوصیات اندوتلیوم عروقی و اپیتلیوم لوله‌ای بستگی دارد، و (۲) درون شبکه مدولاری قطعاً ترکیب پلاسما گونه‌ای ندارد. ما در بخش‌های بعدی به اهمیت این خصوصیات مدولاری می‌پردازیم. حال به مابقی این فصل و انتقال اپیتلیالی توجه می‌کنیم.

عبور از اپیتلیوم لوله‌ای می‌تواند در یک مرحله یا دو مرحله انجام شود. مسیر بین سلولی (یک مرحله‌ای) هنگامی است که مواد سلول را دور می‌زنند (یعنی از طریق ماتریکس اتصالات محکم که هر سلول اپیتلیال را به سلول مجاور مرتبط می‌کنند). اگرچه اغلب ماده از سلول‌ها می‌گذرد و این یک فرآیند دو مرحله‌ای است: در غشای رأسی رو به روی مجرای لوله‌ای و در غشای پایه-جانبی رو به روی فضای بینابینی. این مسیر ترانس سلولی نام دارد. این ساختارها و مسیرها در اشکال ۴-A۱ و B نشان داده شده‌اند.

گستره‌ای از مکانیسم‌ها وجود دارند که مواد توسط آنها از موانع مختلف عبور می‌کنند. گروه‌های کلی مکانیسم‌های متفاوت از موارد مورد استفاده در مکان‌های دیگر بدن برای انتقال مواد در غشاهای سلول نیستند. ما می‌توانیم این مکانیسم‌ها را به عنوان یک جعبه ابزار فیزیولوژیکی ببینیم. سلول‌های کلیوی از مجموعه ابزارهای مناسب برای این کار استفاده می‌کنند. گروه‌های کلی مکانیسم‌ها برای عبور از موانع در شکل ۴-۲ نشان داده شده‌اند.

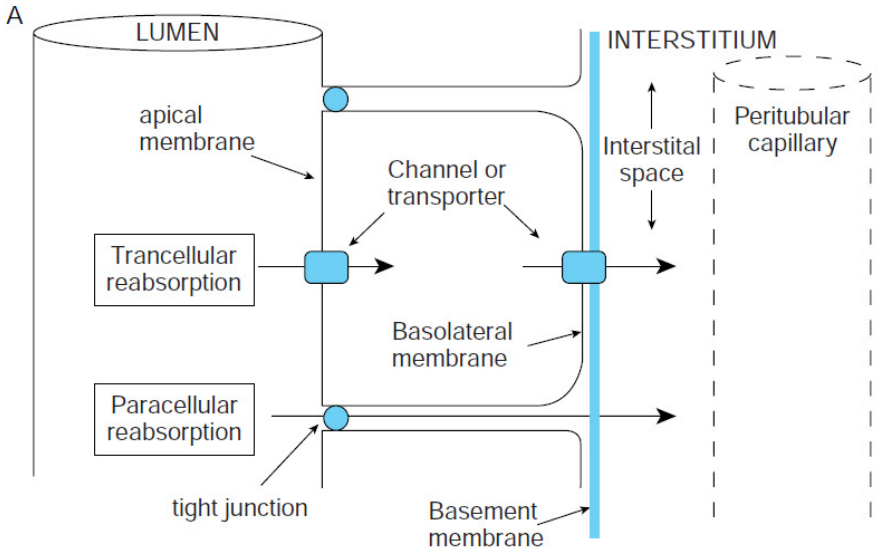
www.takbook.com

حرکت با انتشار

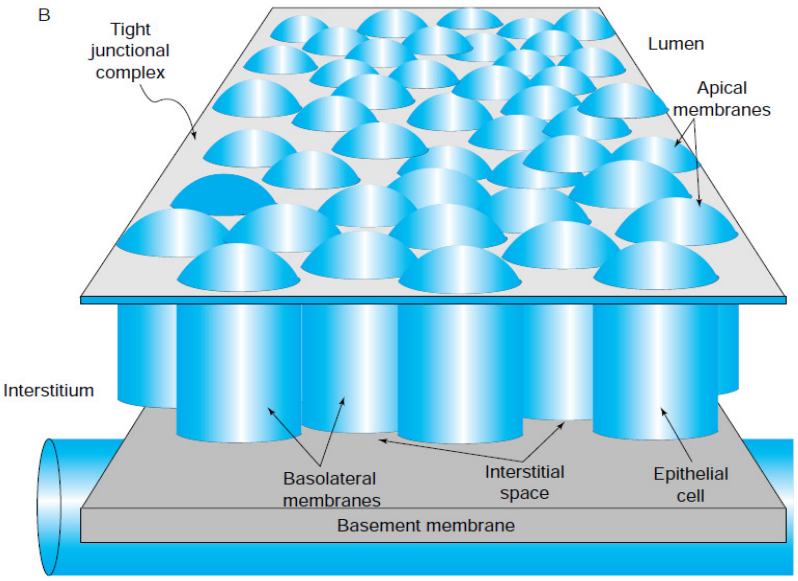
انتشار، حرکت تصادفی آشفته مولکول‌های آزاد در محلول است (مانند توپ‌های پینگ پنگ در یک مسابقه بخت آزمایی). اگر نیروی راننده وجود داشته باشد (شیب غلظت یا برای مولکول‌های باردار، شیب احتمالی) و مانع نفوذپذیر باشد، انتشار خالص در طول مانع رخ می‌دهد (یعنی مولکول‌های بیشتری در یک مسیر بیش از دیگری حرکت می‌کنند). این تقریباً برای تمام موادی که از سد اپیتلیالی مویرگ‌های اطراف لوله‌ای عبور می‌کنند، اعمال می‌شود. برای موادی که مسیر بین سلولی دور اپیتلیوم لوله‌ای را طی می‌کنند و برخی مواد که مسیر ترانس سلولی از طریق غشاها را می‌گذرانند، اعمال می‌شود. مواد محلول در آب مانند گازهای خونی یا استروئیدها، می‌توانند مستقیماً از طریق دو لایه لیپیدی پخش شوند.

حرکت از طریق کانال‌ها

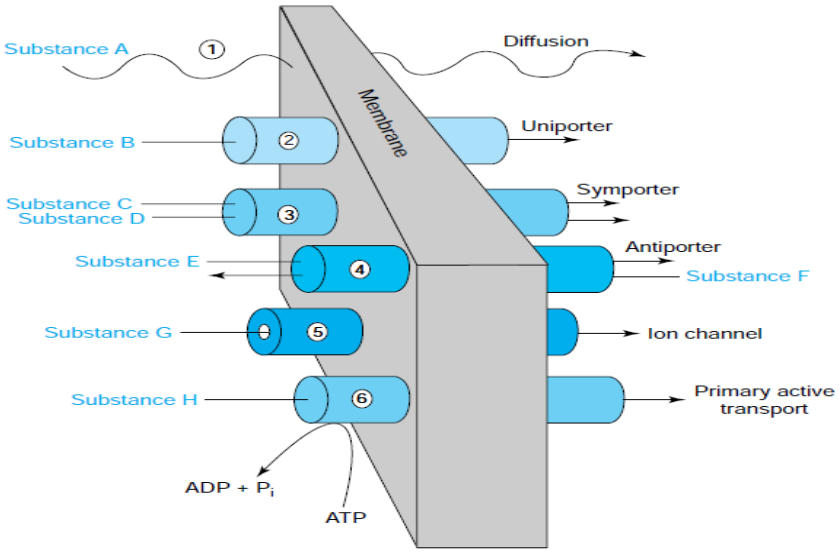
اکثر موادی که اهمیت زیستی دارند، نمی‌توانند از غشاهای لیپیدی عبور کنند. برای عبور از غشا، باید از پروتئین‌های درون غشایی خاصی بگذرند که به گروه‌های کانال‌ها و ناقلین تقسیم می‌شوند (شکل ۴-۲ را ببینید). کانال‌ها منافذ کوچکی هستند (پروتئین‌هایی با یک "کانال" یا مسیری از درون پروتئین) که بسته به ساختار خود، به آب یا مواد محلول خاص اجازه پخش از طریق خود را می‌دهند. بنابراین ما از عناوین کانال سدیمی و کانال پتاسیمی برای تعیین کانال‌هایی که اجازه عبور این گونه مولکول‌ها را می‌دهند، استفاده می‌کنیم.



www.takbook.com



شکل ۴-۱- A. بازجذب ترانس سلولی و بین سلولی. بازجذب ترانس سلولی شامل مراحل جریان ورودی و خروجی جدا می‌باشد و در اکثر موارد از ناقلان یا کانال‌ها استفاده می‌کند. انتقال بین سلولی همیشه یک فرآیند غیر فعال از طریق اتصالات محکم است که با شیب‌های الکتروشیمیایی بین مجرا و فضای بینابینی رانده می‌شود. B. تصویر اپیتلیوم مجرایی. می‌توان اتصالات محکم را به صورت سه بعدی با صفحاتی از پلاستیک نگهدارنده یک بسته نوشابه ۶ تایی که هر سلول نماینده یک قوطی است، به تصویر کشید.



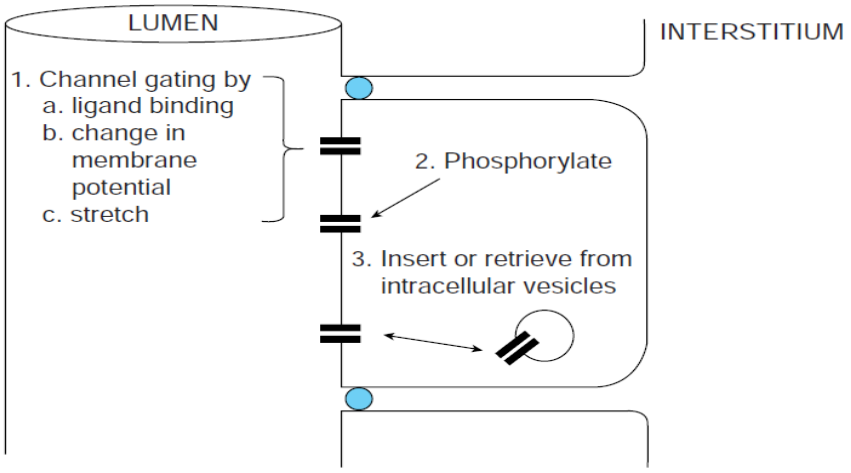
شکل ۴-۲- مکانیسم‌های پایه‌ای انتقال غشایی مواد محلول. متن را برای جزئیات ببینید.

آکواپورین ها کانال‌هایی با نفوذپذیری انتخابی به آب هستند. کانال‌هایی که معمولاً مانند لنز دوربین باز و بسته می‌شوند، پس نفوذپذیری غشای حاوی بسیاری از کانال‌ها متناسب است با احتمال باز بودن آنها. حرکت از طریق کانال‌ها غیر فعال است (یعنی به انرژی خارجی نیاز

www.takbook.com

نیست). انرژی برای راندن انتشار در بنیاد شیب غلظت یا شیب الکتروشیمیایی قرار دارد، زیرا یون‌های باردار از طریق مسیر بین سلولی در کانال‌ها و دور سلول‌ها و نه تنها با شیب غلظت، بلکه همچنین با شیب ولتاژ حرکت می‌کنند. کانال‌ها نشان دهنده مکانیسمی برای حرکت سریع مقادیر بالای مواد خاص در طول غشاها هستند که در غیر این صورت، انتشار کندی خواهند داشت یا اصلاً منتشر نخواهند شد.

یک ویژگی مهم کانال‌ها برای عملکرد کلیوی، تنظیم نفوذپذیری آنها توسط چند عامل محیطی و سلسله سیگنال دهی است (شکل ۴-۳). ابتدا می‌توان وارد بسیاری از انواع کانال‌ها شد، یعنی می‌توان احتمال باز بودن کانال را افزایش یا کاهش داد. موضوع ورود به کانال یک داستان کاملاً مجزا است، اما چند روش ورود به کانال‌ها به این شرح می‌باشد (۱) اتصال قابل عکس مولکول‌های کوچکی که اجزای سلسله سیگنال دهی هستند (کانال‌های لیگاندی)، (۲) تغییرات در پتانسیل غشا (کانال‌های ولتاژی) و (۳) تحریف مکانیکی (کانال‌های گسترده). دوم، بسیاری از انواع کانال‌ها دارای مکان‌های فسفریلاسیون هستند، به گونه‌ای که فسفریلاسیون موجب قفل شدن کانال می‌شود یا اجازه می‌دهد توسط یکی از مکانیسم‌های بالا باز شود. همچنین می‌توان برخی از انواع کانال‌ها را بین غشای سطح و وزیکول‌های درون سلولی عقب و جلو برد و بنابراین تعداد کانال‌های موجود و عمل کننده به عنوان مسیرهای نفوذپذیر را تنظیم کرد. سوم و در یک مقیاس زمانی کندتر، بیان ژنومیک کانال‌ها به گونه‌ای تنظیم می‌شود تا تعداد کلی کانال‌ها، در غشا یا در وزیکول‌ها، بالا یا پایین می‌رود.



شکل ۴-۳- تنظیم نفوذپذیری کانال. (۱) ممکن است کانال‌ها به این طرق باز شوند (a) اتصال لیگاند، (b) تغییرات در پتانسیل غشا یا با (c) تحریف مکانیکی. (۲) کانال‌های موجود می‌توانند فسفریله شوند که این آنها را قفل می‌کند یا اجازه باز شدن را به آن‌ها می‌دهد. (۳) ممکن است کانال‌ها بین غشای سطح و وزیکول‌های ذخیره درون سلولی، عقب و جلو برده شوند.

www.takbook.com

حرکت توسط ناقلین

ژنوم ما گستره بزرگی از پروتئین‌ها را کد می‌کند که به عنوان ناقلین عمل می‌کنند و همه اسامی و اختصاراتی دارند که در حیطه فیزیولوژیکی خود هستند. ناقلین مانند کانال‌ها، اجازه جریان ترا غشایی یک ماده محلول که در حالت عادی قادر به نفوذپذیری در دو لایه لیپیدی نیست را می‌دهند. کانال‌ها می‌توانند مقادیر بالایی از مواد را در دوره زمانی کوتاه در غشا منتقل کنند، اما بسیاری از ناقلین میزان انتقال پایین‌تری دارند، زیرا مواد محلول منتقل شده، اتصال بسیار محکم‌تری به پروتئین ناقل دارند. به علاوه، پروتئین باید تحت چرخه تغییر ساختاری وسیع‌تری قرار گیرد تا ماده محلول از یک سمت غشا به سمت دیگر رود. ما می‌توانیم ناقلین را بر اساس خصوصیات عملکردی پایه‌ای، در چند گروه قرار دهیم. همانند کانال‌ها، مقدار ماده عبور داده شده از طریق ناقلین بسیار تنظیم شده است. تنظیم شامل تغییرات فسفریلاسیون ناقل (بنابراین روشن یا خاموش کردن فعالیت آن)، تجزیه به وزیکول‌ها و البته تغییرات در بیان ژنومیک می‌باشد.

یونی پورترها

یونی پورترها اجازه حرکت یک نوع ماده محلول در غشا را می‌دهند. تفاوت اساسی بین یک کانال و یونی پورتر این است که کانال یک سوراخ کوچک است، در حالی که یک یونی پورتر به اتصال ماده محلول به مکان متناوب موجود به یک سمت و سپس به سمت دیگر غشا نیاز دارد (مانند ورود به یک راهرو از طریق در خارجی و سپس ترک راهرو برای ورود به تالار ورودی از طریق یک در داخلی). حرکت از طریق یونی پورتر، اغلب انتشار تسهیل شده نام دارد، زیرا مانند انتشار، با شیب غلظت رانده می‌شود، اما ماده منتقل شده به جای غشا، از پروتئین یونی پورتر می‌گذرد. مجموعه‌ای از یونی پورترهای مهم برای تمام سلول‌ها شامل مواردی می‌باشند که حرکت گلوکز در طول غشاهای سلول را آسان می‌کنند. این‌ها اعضای خانواده پروتئین‌های GLUT در سلول‌های اپیتلیال لوله نزدیک کلیه هستند که به گلوکز اجازه حرکت از سیتوسل در طول غشای بازولترال و به داخل فضای بینابینی را می‌دهند.

www.takbook.com

سیمپورترها و آنتی پورترها

سیمپورترها و آنتی پورترها ۲ یا چند نوع ماده محلول را در یک جهت در طول غشا (سیمپورتر) یا در جهات مخالف در طول غشا (آنتی پورترها) حرکت می‌دهند. در آثار علمی، انتقال توسط سیمپورتر گاهی هم انتقالی خوانده می‌شود، در حالی که انتقال توسط آنتی پورتر، تبادل یا انتقال متقابل خوانده می‌شود. بنابراین، سیمپورترهایی وجود دارند که سدیم و گلوکز را با هم وارد سلول می‌کنند (اعضای خانواده پروتئین SGLT) و سیمپورترهایی وجود دارند که سدیم، پتاسیم و کلرید را را با هم وارد یک سلول می‌کنند. در مورد خانواده SGLT، هر چرخه انتقال ۱ مولکول گلوکز و یا ۱ یا ۲ یون سدیم را بسته به SGLT خاص، حرکت می‌دهد. آنتی پورترهایی وجود دارند که سدیم را وارد سلول می‌کنند و پروتون را از سلول خارج می‌کنند (اغلب تبادل کنندگان سدیم-هیدروژن نام دارند، اعضای خانواده پروتئین NHE). یک آنتی پورتر کلیدی دیگر در بسیاری از سلول‌ها، از جمله در کلیه، کلرید را در یک جهت و بی کربنات را در جهت مختلف حرکت می‌دهد.

تمام ناقلین مولکولی به انرژی نیاز دارند. در مورد انتشار از طریق یک کانال یا حرکت از طریق یونی پورتر، انرژی در شیب الکتروشیمیایی برای ماده محلول قرار دارد. با سیمپورترها و آنتی پورترها، حداقل ۱ ماده محلول در شیب الکتروشیمیایی حرکت کرده و انرژی برای حرکت ۱ ماده محلول دیگر یا تعداد بیشتر مواد بر خلاف شیب الکتروشیمیایی خود را فراهم می‌کند. حرکت هر ماده محلول بر خلاف شیب الکتروشیمیایی، انتقال فعال نام دارد. در مورد سیمپورترها و آنتی پورترهایی که آدنوزین تری فسفات (ATP) را هیدرولیز نمی‌کنند، انتقال فعال انتقال فعال ثانویه خوانده می‌شود، زیرا انرژی به صورت غیر مستقیم از انتقال یک ماده محلول دیگر به جای مستقیماً از یک واکنش شیمیایی فراهم می‌شود. در تعداد زیادی از موارد، سدیم یکی از مواد محلولی است که توسط سیمپورتر یا آنتی پورتر برای تأمین انرژی حرکت داده می‌شود.

انرژی توزیع سدیم همیشه به نفع ورود است (برای مثال اگر مسیر غشایی نفوذپذیر برای سدیم وجود داشته باشد، سدیم وارد می‌شود و سلول را ترک نمی‌کند). هنگامی که حرکت سدیم با حرکت یک ماده محلول دیگر همراه باشد، مانند آنتی پورت سدیم-پروتون (تبادل)، سدیم به صورت غیر فعال وارد می‌شود و ماده محلول دیگر اگر انرژی به دست آمده از حرکت سدیم بر پایین شیب غلظت خود بیشتر از انرژی لازم برای حرکت ماده محلول دیگر بر بالای

www.takbook.com

شیب غلظت خود باشد، به صورت فعال و در جهت مخالف حرکت می‌کند. در اینجا استوکیومتری مهم است. انرژی موجود از شیب ضربدر تعداد مولکول‌های انتقالی به ازای هر چرخه انتقال می‌شود.

برای مثال، برخی پروتئین‌های SGLT، ۲ یون سدیم را در هر چرخه انتقال می‌دهند؛ پروتئین‌های دیگر تنها ۱ مولکول را انتقال می‌دهند. انرژی بیشتری برای انتقال فعال گلوکز از طریق پروتئین SGLT که ۲ یون سدیم را انتقال می‌دهد و نه تنها ۱ یون سدیم به ازای گلوکز را، وجود دارد. مثالی دیگر، انتقال همراه بیکربنات و سدیم است. یک سیمپورتر مهم در لوله نزدیک، ناقل NBCe است که ۳ یون بیکربنات و ۱ یون سدیم را در هر چرخه انتقال می‌دهد. شیب الکتروشیمیایی برای بی کربنات، مستقیماً به خارج است و انرژی کسب شده از حرکت ۳ یون بیکربنات به خارج، بیشتر از انرژی لازم برای حرکت ۱ سدیم به خارج است. بنابراین، این ناقل مواد محلول را به خارج و خلاف شیب الکتروشیمیایی برای سدیم حرکت می‌دهد.

ناقلین فعال اولیه

ناقلین فعال اولیه، پروتئین‌های غشایی هستند که قادر به حرکت ۱ یا چند ماده محلول بر خلاف شیب الکتروشیمیایی خود با استفاده از انرژی کسب شده از هیدرولیز ATP می‌باشند. تمام ناقلینی که مواد محلول را به این شیوه حرکت می‌دهند، ATP آزها هستند (یعنی ساختار آنها هم مانند آنزیمی است که ATP را می‌شکافد و هم مانند ناقلی که مکان‌های اتصالی با گشودگی متناوب به یک سمت و سپس سمت دیگر غشا دارد). در بین ناقلین فعال اولیه کلیدی در کلیه، Na-K-ATPase در همه جا موجود است (اغلب "پمپ سدیم" نام دارد) که نوعی از ایزوفرم آن عملاً در هر سلولی از بدن حاضر است. این ناقل همزمان سدیم را بر خلاف شیب الکتروشیمیایی خود به خارج از سلول و پتاسیم را بر خلاف شیب خود به داخل سلول انتقال می‌دهد. استوکیومتری ۳ یون سدیم به خارج و ۲ یون پتاسیم به داخل برای هر مولکول ATP هیدرولیز شده است. دیگر سیستم‌های انتقال فعال اولیه مهم، یک مجموعه از H-ATP آزها که پروتون‌ها را به خارج سلول حرکت می‌دهند و Ca-ATP آزها که کلسیم را به خارج از سلول حرکت می‌دهند هستند. تمام این ATP آزها متعلق به خانواده بزرگی از پروتئین‌های ناقل همولوگ هستند.

www.takbook.com

اندوسیتوز و ترانسیتوز به واسطه گیرنده

تقریباً تمام موارد ترشح و بازجذب مواد محلول مورد بحث در این کتاب از نوعی ترکیب مجموعه مکانیسم‌های نفوذپذیری بالای غشاء استفاده می‌کند. یک فرآیند انتقال ماده محلول دیگر مهم، اندوسیتوز به واسطه گیرنده است. در این مورد، یک ماده محلول، معمولاً یک پروتئین به یک مکان بر سطح رأسی سلول اپیتلیال متصل می‌شود و سپس قطعه‌ای از غشا با ماده محلول به آن متصل شده و به صورت یک وزیکول داخل سیتوپلاسم می‌شود. سپس فرآیندهای متعاقب، پروتئین را به آمینو اسیدهای سازنده خود تجزیه می‌کنند که در غشای پایه-جانبی منتقل شده و وارد خون می‌شوند.

برای چند پروتئین، به ویژه ایمونوگلوبولین ها، اندوسیتوز می‌تواند در غشاهای رأسی یا پایه-جانبی رخ دهد و پس از آن وزیکول‌های اندوسیتوز سالم باقی می‌مانند و به غشای سلولی مخالف منتقل می‌شوند و در آنجا تحت اگزوسیتوز قرار می‌گیرند تا پروتئین سالم را آزاد کنند. چنین ترانسیتوزی در مکانیسم‌های دفاعی کلیه میزبان و پیشگیری از عفونت‌های دستگاه ادراری، بسیار مهم است.

جریان هیدروستاتیک، اسمز و فشار اسمزی

فشار هیدروستاتیک (فشار هیدرولیک) جریان حجم فیلتراسیون در دیواره‌های اندوتلیال مویرگ‌های گلومرولی را هدایت می‌کند (فرآیند تصفیه در فصل ۲ توصیف شده است). ما نقش پروتئین‌های پلاسما در تولید فشار انکوتیک مخالف تصفیه را توصیف کردیم. حال درباره نقش آنها همراه با نقش کلی مواد محلول در کنترل جریان حجم در طول سد، کمی بیشتر بحث می‌کنیم.

تا زمانی که مواد محلول نفوذپذیری برابر آب دارند، همراه با آب تصفیه یا بازجذب شده حرکت می‌کنند و در مایع تصفیه شده پلاسما، غلظت یکسانی خواهند داشت. مواد محلول هنگامی که سد (لایه اپیتلیال یا غشای سلول) نفوذپذیری کمتری به مواد محلول نسبت به آب دارد، نقش متفاوتی بازی می‌کنند.

مواد محلول در آب، غلظت آب را کاهش می‌دهند و بنابراین موجب کاهش تمایل آب به انتشار خارج از محلول می‌شوند. محلول‌هایی که غلظت بالای مواد محلول را دارند، غلظت آب کمتری دارند. بنابراین، هنگامی که محلول‌هایی با غلظت ماده محلول مختلف توسط یک سد جدا

www.takbook.com

می‌شوند، آب از یک محلول رقیق‌تر به محلول غلیظ‌تر حرکت می‌کند (یعنی از جایی که آب غلظت بیشتری دارد، به جایی که آب غلظت کمتری دارد). این فرآیند اسمز نام دارد. توانایی مواد محلول در کاهش غلظت آب، اسمولالیته نام دارد. عملکرد غلظت مواد محلول و نوع مواد محلول است. برای مثال در کاهش غلظت آب، پروتئین‌ها بهتر از قندها و قندها بهتر از یون‌های کوچک هستند.

اسمولالیته در واحد اسمول ها به ازای هر کیلوگرم از آب تعریف می‌شود (یا به صورت متداول‌تر، میلی اسمول ها به ازای هر کلیوگرم). اسمولالیته اغلب فشار اسمزی خوانده می‌شود. اسمولالیته و فشار اسمزی معنای یکسانی دارند؛ تنها در واحدهای مختلفی بیان می‌شوند (۱ mOsm/kg = ۱۹/۳ mm Hg فشار اسمزی). هنگامی که می گوییم یک محلول فشار اسمزی بالایی دارد، یعنی اسمولالیته بالایی دارد. در غشای سلول یا لایه اپیتلیال که در آن محلول هر ۲ سمت اسمولالیته متفاوتی دارد، آب با اسمز به سمتی می‌رود که اسمولالیته بالاتری دارد. روشی آسان برای بیان این، این است که بگوییم "آب اسمول ها را دنبال می‌کند."

حال یک نکته مهم: اسمولالیته (فشار اسمزی) تنها هنگامی در راندن اسمز مؤثر است که سد نفوذپذیری کمتری به مواد محلول نسبت به آب داشته باشد. (فرض کنید یک مانع از سیم مرغی ساخته شده باشد. علی رغم غلظت ماده محلول، اسمزی وجود نخواهد داشت، زیرا محدودیتی بر انتشار مواد محلول وجود نخواهد داشت.) در موانع اندوتلیال روزنه دار مویرگ‌های گلومرولی و مویرگ‌های اطراف لوله‌ای، عمده ماده محلول از طریق روزنه‌ها نفوذ می‌کند و بنابراین بر حرکت آب تأثیر نمی‌گذارد. اگرچه، پروتئین‌های بزرگ پلاسما قابل نفوذ نیستند و در واقع بر حرکت آب تأثیر می‌گذارند. فشار اسمزی تنها حاصل از پروتئین‌ها (با نادیده گرفتن مابقی موارد) فشار اسمزی کلوئیدی یا فشار انکوتیک نامیده می‌شود. فشار اسمزی کلوئیدی جزئی از نیروهای استارلینگ حاکم بر تصفیه و بازجذب در لایه‌های اندوتلیال است. در موانع دیگر، به خصوص پوشش اپیتلیال لوله‌های کلیوی، نفوذپذیری تمام مواد محلول معمولاً پایین‌تر از نفوذپذیری آب است. بنابراین، تمام مواد محلول به راندن جریان آب کمک می‌کنند. در اینجا تمام اسمولالیته و نه تنها جزء حاصل از پروتئین‌ها، مهم است.

دانستن اسمولالیته محلول بدون اندازه گیری آن غیر ممکن است (حتی اگر غلظت تمام مواد در محلول را بدانیم نیز نمی‌توان آن را محاسبه کرد. برای برخی مواد محلول می‌توانیم از جداول کمک بگیریم و سپس بین مقادیر جدول درون یابی کنیم. برای اکثر مواد محلول، چنین جدولی وجود ندارد.) اگرچه، می‌توانیم ایده‌ای از اسمولالیته یا "زمان برآورد" از مقداری

www.takbook.com

مربوط به نام اسمولاریته بگیریم. اگر فرض کنیم که تمام مواد محلول به صورت مواد ایده آل رفتار می‌کنند، اسمولاریته تنها مجموع غلظت‌های مولی تمام مواد محلول بدون توجه به نوع است. اسمولاریته در واحد اسمول به ازای لیتر بیان می‌شود (یا معمولاً میلی اسمول به ازای لیتر). محلول حلوی ۱۴۰ mEq/L سدیم، ۱۴۰ mEq/L کلرید و ۱۰ mmol/L گلوکز اسمولاریته ۱۹۰ mOsm/L (۱۹۰ = ۱۰ + ۱۴۰ + ۱۴۰) را دارد.

خوش بختانه، هنگامی که اسمولاریته سنجیده می‌شود (میلی اسمول به ازای کلیوگرم آب) و اسمولاریته از ترکیبات محلول محاسبه می‌شود (میلی اسمول به ازای لیتر) و دوباره با فرض اینکه مواد محلول ایده آل هستند، نتایج معمولاً در محدوده ۱۰٪ یکدیگر هستند. برای سهولت، فیزیولوژیست ها اغلب اسمولاریته را محاسبه می‌کنند و سپس آن را اسمولالیته می‌نامند و خطا در این محاسبه را به عنوان هزینه سهولت می‌پذیرند.

تفاوت میان اسمولالیته و اسمولاریته در مورد آب نمک فیزیولوژیکی نشان داده شده است (۰/۹٪ NaCl، یا ۱۵۴ mmol/L NaCl). این محلول معمولاً به عنوان محلول تزریق بیمارستانی به کار می‌رود، زیرا مطابق با اسمولالیته عادی پلاسمای انسان است (۲۹۰ mOsm/kg-۲۸۰). اسمولاریته این محلول ۳۰۸ mOsm/L = ۱۵۴ + ۱۵۴ است، اما هنگامی که سنجیده شود، اسمولالیته ۲۸۷ mOsm/kg است.

مکانیسم‌های انتقالی در بازجذب

به صورت کمی، عمده انتقال در کلیه متشکل از بازجذب است. عملاً تمام ۱۸۰ L آب و چند پوند نمکی که هر روزه به فضای بومن در گلومرول فیلتر می‌شوند، همراه با مقادیر بالای بسیاری از مواد دیگر، باید بازجذب شوند. عمده بازجذب بسیار ایزواسموتیک است، یعنی آب و مواد محلول در نسبت‌های برابر بازجذب می‌شوند. به یاد داشته باشید که تصفیه در گلومرول ها ایزواسموتیک است. تقریباً تمام مواد محلول (به غیر از پروتئین‌های بزرگ پلاسما) با نسبت‌های برابر آب از پلاسما فیلتر می‌شوند؛ بنابراین غلظت آنها در مایع تصفیه شده گلومرولی همانند غلظت آنها در پلاسما است. در لوله نزدیک که اکثر بازجذب رخ می‌دهد، این فرآیند عملاً ایزواسموتیک است، یعنی آب و مواد محلول به نسبت‌های برابری بازجذب می‌شوند. در بخش‌های بعدی نفرون، بازجذب معمولاً ایزواسموتیک نیست (نکته‌ای که برای توانایی ما در تنظیم مجزای تعادل مواد محلول و آب حیاتی است).

www.takbook.com

عمده مواد محلول بازجذب شده در لوله نزدیک شامل سدیم و آنیون‌هایی می‌باشند که باید سدیم را همراهی کنند تا خنثی بودن الکتریکی یونی حفظ شود: عمدتاً کلرید و بی کربنات. این مواد محلول از مجرای لوله‌ای برداشته شده و با ترکیبی از فرآیندهایی که پیش از این توصیف شده، وارد فضای بینابینی می‌شوند. بنابراین مقدار زیادی از مواد محلول از مجرا به فضای بینابینی منتقل می‌شود و یک شیب اسمزی را ایجاد می‌کند که به نفع حرکت موازی آب است. اپیتلیوم لوله نزدیک نفوذپذیری بالایی به آب دارد و آب — به میزان قابل توجهی — مواد محلول را از مجرا به درون شبکه دنبال می‌کند. آب به نسبت‌های برابر با مواد محلول حرکت می‌کند، پس مایع حذف شده از مجرا و مابقی مایعی که باقی می‌ماند، الزاماً با ماده تصفیه شده اصلی، ایزواسموتیک هستند (یعنی اسمولالیته برابری دارند). ما می گوییم "الزاماً" زیرا باید تفاوتی در اسمولالیته برای القای حرکت آب وجود داشته باشد، اما برای یک مانع اپیتلیال (مانند لوله نزدیک) نفوذپذیری بالایی به آب دارد و تفاوت کمتر از ۱ mOsm/kg برای راندن بازجذب آب کافی است.

فشار هیدروستاتیک لوله‌ای چند میلی متر جیوه بیشتر از فشار هیدروستاتیک فضای بینابینی است و این شیب فشار به نفع بازجذب نیز هست. اگرچه، تحت شرایط عادی، این تأثیر کمی دارد. به شیب فشار هیدروستاتیک ۳-۱۹ mm Hg برای عمل به عنوان نیروی رانشی معادل شیب اسمزی ۱ mOsm/kg نیاز دارد و تفاوت فشار هیدروستاتیک معمولاً بیش از ۵-۸ mm Hg نیست.

پس از ورود به فضای بینابینی، مواد محلول و آب از فضای بینابینی به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای حرکت می‌کنند و به گردش خون سیستمیک بازمی گردند. در غیر این صورت، کلیه بدون محدودیت ملتهب می‌شود.

خوش بختانه، نیروهای استارلینگ در مویرگ‌های اطراف لوله‌ای به نفع بازجذب هستند. فشار هیدرولیک مویرگی که در مویرگ‌های گلومرولی حدود ۶۰ mm Hg بود و مخالف جذب مایعات فضای بینابینی است، تا حدود ۱۵-۲۰ mm Hg در مویرگ‌های اطراف لوله‌ای کاهش یافته، اما فشار انکوتیک پلاسما که حاصل از تصفیه در مویرگ‌های گلومرولی است، تا بیش از ۳۰ mm Hg افزایش یافته است. فشار کم اما قابل توجه ای در فضای بینابینی وجود دارد (جدول ۱-۴). بنابراین، فشار تصفیه خالص حال یک فشار جاذب خالص است و حرکت مایع خالص به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای رخ می‌دهد. دانشجوی هشیار این واقعیت را می‌داند که اگر نیروهای استارلینگ قشری غیر عادی باشند (یعنی فشار انکوتیک پلاسما پایین باشد،

www.takbook.com

مانند هنگامی که بیماری کبدی از تولید عادی آلبومین سرم جلوگیری می‌کند)، جذب مایعات از درون شبکه قشری می‌تواند آرام شود و موجب تجمع مایعاتی شود که از حرکت مایعات از مجرای لوله‌ای به فضای بینابینی جلوگیری می‌کنند. در نهایت، این می‌تواند منجر به افزایش دفع آب و الکترولیت‌ها از بدن شود.

با جریان خون در مویرگ‌های اطراف لوله‌ای، انتشاری سریع از مولکول‌های فردی بین پلاسمای مویرگی و مایعات فضای بینابینی قشری وجود دارد. حجم کلی فضای بینابینی تنها ۴٪ از حجم قشری کلی است و حجم عروقی کمی بالاتر است. با توجه به جریان خون بسیار بالای کلیوی، غلظت مواد محلول در مایعات فضای بینابینی الزاماً به مواد موجود در خون وارده به قشر محکم شده است. فضای بینابینی قشری ترکیبی مشابه با پلاسما دارد (منهای پروتئین‌ها)، گرچه مقادیر مواد محلول به صورت مداوم بین فضای بینابینی از لوله به خون عبور می‌کنند. با تمام این عوامل در پس زمینه، بگذارید دقیق‌تر نحوه بازجذب را بررسی کنیم. می‌توانیم یک دید نژاد شناسی داشته باشیم و بپرسیم "اگر من یک مولکول در مجرا هستم، چه عاملی موجب می‌شود به جای ماندن در جایی که هستم، به لایه اپیتلیال بروم؟"

جدول ۴-۱- نیروهای برآوردی دخیل در حرکت مایعات از فضای بینابینی به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای

میلی متر جیوه	نیروها
	۱. به نفع جذب
۳	الف. فشار هیدرولیک فضای بینابینی
۳۳	ب. فشار انکوتیک در مویرگ‌های اطراف لوله‌ای
	۲. بر ضد جذب
۲۰	الف. فشار هیدرولیک در مویرگ‌های اطراف لوله‌ای
۶	ب. فشار انکوتیک فضای بینابینی
۱۰	۳. فشار خالص برای جذب (۲-۱)

*مقادیر فشارهای هیدرولیک اطراف لوله ای-مویرگی و انکوتیک، برای بخش‌های اولیه مویرگ هستند. البته فشار انکوتیک با ورود مایعات فاقد پروتئین (مانند وقوع جذب) کاهش می‌یابد، اما زیر ۲۵ mm Hg نمی‌رود (مقدار پلاسمای شریانی) حتی اگر تمام مایع تصفیه شده اصلی در گلومرول ها بازجذب شده باشد.

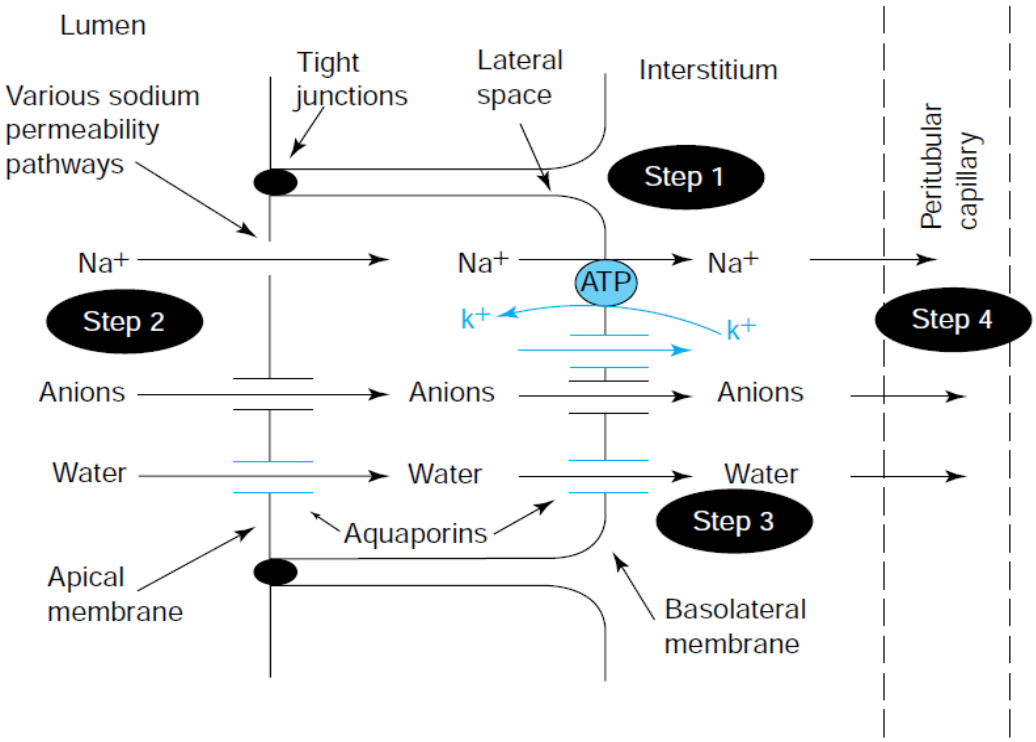
انتقال عمومی اپیتلیالی: مسیر بین سلولی

انتقال اپیتلیالی به این نیاز دارد که سلول‌های اپیتلیال قطبی باشند (یعنی پروتئین‌های حاضر در غشاهای رأسی و بازولترال، یکی نباشند). این قطبیت می‌تواند جریان خالص سدیم از لوله به فضای بینابینی را افزایش دهد، که این محوری است و عملاً انتقال هر ماده دیگری به دور

www.takbook.com

آن بستگی دارد. شکل ۴-۴ مورفولوژی عمومی اپیتلیوم کلیوی را نشان می‌دهد که در آن می‌توان انتقال نمک و آب را به عنوان یک فرآیند ۴ مرحله‌ای دید. مرحله ۱، خروج فعال سدیم توسط Na-K-ATPase از سلول به فضای بینابینی است. این غلظت پایینی از سدیم درون سلول ایجاد می‌کند، به گونه‌ای که سدیم از طریق گستره‌ای از سیمپورترها، آنتی پورترها و کانال‌های پایین لوله تا داخل سلول می‌رود. عامل کلیدی در لوله نزدیک، آنتی پورتر سدیم-پروتون (ایزوفرم NHE-3) است که در بخش‌های بعدی درباره آن بحث می‌کنیم. پیامد این حرکت ترانس سلولی سدیم، جداسازی بار (Na^+ اضافی در سمت فضای بینابینی (اینترِستیشیوم)) است که مرحله ۲، حرکت آنیون‌ها از طریق مسیرهای مختص آنیون ترانس سلولی و بین سلولی را سوق می‌دهد تا بار مثبت را متعادل کند. تجمع سدیم و آنیون‌ها در فضای فضای بینابینی، شیبی اسمزی از لوله تا فضای بینابینی را تولید می‌کند که حرکت آب را افزایش می‌دهد (مرحله ۳). در نهایت، تجمع نمک و آب در فضای بینابینی موجب افزایش جریان حجیمی از مواد محلول و آب به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شود (مرحله ۴) که توسط نیروهای استارلینگ رانده می‌شود (جدول ۴-۱ را ببینید). در مرحله ۱، هر ماده بازجذب شده‌ای که با سدیم از غشای رأسی وارد سلول‌های اپیتلیال شود، باید از غشای بازولترال خارج شود. مکانیسم خاصی که توسط آن این اتفاق می افتد، به ماده بستگی دارد. برای مثال می دانیم که گلوکز از طریق سیمپورتر Na/گلوکز از غشای رأسی و از طریق یک یونی پورتر GLUT از غشای پایه-جانبی خارج می‌شود. بسیاری از مواد دیگر نیز از طریق یونی پورترهای خود حرکت می‌کنند. ما در بخش‌های بعدی با بحث درباره مکانیسم‌های انتقال در بخش‌های لوله‌ای منفرد، دقیق‌تر اینها را بررسی می‌کنیم، اما در کل، مسیر ترانس سلولی شامل عبور از ۲ غشا می‌باشد — رأسی و پایه-جانبی — و ناقلین در ۲ غشا متفاوت هستند و بنابراین حرکت یک طرفه مولکول‌ها را سوق می‌دهند.

www.takbook.com



شکل ۴-۴- مراحل دخیل در انتقال مواد محلول و آب از مجرای لوله‌ای به مویرگ اطراف لوله‌ای. همه چیز به مراحل بستگی دارد و منطقاً از مرحله ۱ که خروج فعال سدیم به فضای بینابینی است شروع می‌شود. این موجب القای انتقال موازی آنیون‌ها می‌شود (مرحله ۲). حرکت سدیم و آنیون‌ها، رانشی اسمزی ایجاد می‌کند که موجب بازجذب آب می‌شود (مرحله ۳). در نهایت، افزایش حجم در فضای بینابینی موجب تغییر نیروهای استارلینگ اطراف لوله‌ای و القای جریان حجیم آب و مواد محلول از فضای بینابینی به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شود.

مسیر بین سلولی

در حالی که آب، سدیم و آنیون‌ها آن را در اپیتلیوم دنبال می‌کند، حجم باقی مانده در مجرا کاهش می‌یابد. بنابراین، هر ماده محلولی که به صورت ویژه از طریق مسیر ترانس سلولی منتقل نشده، غلظت بیشتری پیدا می‌کند. اگر دو سوم آب حذف شود، یک ماده محلول منتقل نشده با غلظت ۳ برابر مقدار اصلی آن افزایش می‌یابد. با افزایش غلظت مجرایی، یک شیب غلظت در اتصالات محکم میان مجرا و فضای بینابینی ایجاد می‌شود. اگر اتصالات محکم به ماده مورد نظر نفوذپذیر باشند ("نشتی" داشته باشند)، ماده از مجرا به فضای بینابینی منتشر می‌شود. این دقیقاً اتفاقی است که برای بسیاری از مواد محلول (مانند اوره، پتاسیم، کلرید، کلسیم و منیزیم) در لوله نزدیک می افتد. بخش‌های دقیقی که بازجذب می‌شوند، به نفوذپذیری اتصالات محکم بستگی دارند، اما معمولاً در محدوده نیم تا دو سوم هستند. به

www.takbook.com

دلیل اینکه یون‌ها نه تنها با شیب غلظت، بلکه همچنین با شیب ولتاژ رانده می‌شوند، ولتاژ ترانس اپیتلیالی نیز در اینجا نقش دارد. در ابتدای لوله نزدیک، مجرا نسبت به فضای بینابینی کمی منفی‌تر است (چند میلی ولت)، در حالی که در قسمت‌های بعد کمی مثبت‌تر است. این ولتاژ در ابتدا موجب افزایش بازجذب آنیون بین سلولی می‌شود و سپس آن را کاهش می‌دهد. برای ساده نگه داشتن وقایع، می‌توانیم عمده بازجذب بین سلولی را تنها بر اساس افزایش غلظت مجرایی هنگام بازجذب آب حساب کنیم. یک ماده که توسط مسیر بین سلولی بازجذب نمی‌شود، گلوکز است. اول با مسیر ترانس سلولی منتقل می‌شود. دوم، اتصالات محکم به ساکاریدها نفوذپذیر نیستند. بنابراین، نمی‌تواند علی رغم بزرگی شیب غلظت، منتشر شود.

محدودیت‌های میزان انتقال: سیستم‌های محدود به T_m و سیستم‌های محدود کننده شیب

گرچه ظرفیت انتقال قشر کلیوی بالا است، اما نامحدود نیست. محدوده‌های بالایی برای سرعت بازجذب هر ماده محلولی از مجرای لوله‌ای به خون مویرگی وجود دارد. در موقعیت‌های خاص، به این محدوده‌ها رسیده می‌شود و پیامد این است که میزان بیش از حد عادی ماده محلول بازجذب نمی‌شود (یعنی در مجرا باقی نمی‌ماند تا به بخش بعدی نفرون رود). در کل، می‌توان مکانیسم‌های انتقالی را بسته به خصوصیات این محدودیت‌ها به صورت (۱) سیستم‌های محدود به حداکثر لوله‌ای T_m یا (۲) سیستم‌های محدود کننده شیب گروه بندی کرد. سیستم‌های T_m به دلیل اشباع شدن ناقلین حرکت دهنده مواد، به محدوده بالایی می‌رسند؛ هر افزایش بیشتری در غلظت ماده محلول موجب افزایش میزان اتصال ماده به ناقل نمی‌شود تا از غشا عبور می‌کند. سیستم‌های محدود کننده شیب به دلیل نشتی اتصالات محکم به محدوده بالایی می‌رسند و هر گونه کاهش چشمگیر غلظت مجرایی نسبت به فضای بینابینی منجر به نشتی به مجرا با سرعت خروج ماده می‌شود. بنابراین میزان بالایی برای سیستم محدود به T_m یک ویژگی ناقل است، در حالی که میزان بالایی سیستم محدود به شیب، یک ویژگی از نفوذپذیری تک لایه اپیتلیال علی رغم حداکثر میزان پروتئین انتقالی است.

بگذارید سیستم‌های محدود به Tm را با استفاده از گلوکز به عنوان یک مثال توضیح دهیم. گلوکز در غلظت حدود ۵ mmol/L (۹۰ mg/dL) در پلاسما حاضر است و به صورت آزاد

www.takbook.com

تصفیه می‌شود. با مسیر ترانس سلولی بازجذب می‌شود. گلوکز از طریق یک سیمپورتر با سدیم (عضوی از خانواده پروتئین SGLT)، از غشای رأسی وارد سلول‌های اپیتلیال می‌شود و از طریق یک یونی پورتر (عضو خانواده پروتئین GLUT) از غشای پایه-جانبی به درون فضای بینابینی وارد می‌شود. معمولاً گلوکز تصفیه شده در لوله نزدیک بازجذب می‌شود و گلوکزی در مجرا برای ورود به لوله هنله باقی نمی‌ماند. با این وجود، اگر بار تصفیه شده گلوکز به صورت غیر عادی بالا باشد، به محدوده بالایی پروتئین‌های SGLT برای بازجذب می‌رسد. آن محدوده بالایی، حداکثر لوله‌ای یا T_m برای گلوکز است. حداکثر میزان امکان بازجذب مواد علی رغم غلظت مجرایی است. هر گونه افزایش در بار تصفیه شده بالای T_m ، که برای گلوکز نماینده یک وضعیت پاتولوژیکی است، منجر به عبور گلوکز به لوله هنله می‌شود. سیستم‌های T_m شاید شبیه به برف روب ها باشند که در طول کولاک برف، خیابان را تمیز نگه می‌دارند. با برف عادی، می‌توانند با نشست برف آن را بردارند و خیابان را تمیز نگه دارند. اگرچه طی کولاک، برف سریعتر از امکان تمیز کردن پایین می‌آید و جمع می‌شود. (گرچه درباره سیستم‌های T_m از لحاظ بازجذب صحبت می‌کنیم، اما همین مفهوم بر ترشح نیز اعمال می‌شود. برای برخی مواد ترشح شده، محدوده T_m برای سرعت ترشح آنها وجود دارد و افزایش غلظت پلاسما، میزان ترشح را بیش از T_m زیاد نمی‌کند.)

سیستم‌های محدود کننده شیب از سیستم‌های T_m پیچیده‌تر هستند. کلید سیستم‌های محدود کننده شیب این است که اپیتلیوم معمولاً از طریق اتصالات محکم، نفوذپذیری غیر فعال چشمگیری به مواد دارد، به گونه‌ای که ایجاد شیب غلظت بالا در فضای بینابینی و مجرا منجر به نشت برگشتی غیر فعال بزرگی می‌شود. سدیم را در نظر بگیرید. در لوله نزدیک، اتصالات محکم نفوذپذیری بالایی به سدیم دارند. هر کاهش چشمگیر غلظت در مجرا با جذب سدیم، منجر به جریان غیر فعال بزرگی از فضای بینابینی به مجرا می‌شود. سدیم به صورت آزاد تصفیه می‌شود و در مایع مجرایی در غلظت حدود ۱۴۰ mEq/L، مشابه پلاسما وجود دارد. با گستره‌ای از مسیرها که پیش از این توصیف شده‌اند، بازجذب می‌شود (مانند سیمپورترها و آنتی پورترها در غشای رأسی و Na-K-ATPase از غشای پایه-جانبی به فضای بینابینی). با انتقال سدیم به فضای بینابینی، غلظت در فضای بینابینی شروع به افزایش می‌کند و غلظت مجرایی کاهش می‌یابد. افزایش غلظت در فضای بینابینی نه تنها محرک جریان سدیم به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای است، بلکه موجب حرکت برگشتی از طریق اتصالات محکم به مجرا نیز می‌شود. عمده سدیم به خون می‌رود و به هدف بازجذب دست می‌یابد، اما مقداری

www.takbook.com

به مجرا نشتی می‌کند. هنگامی که غلظت سدیم به سطح پایینی در مجرا می‌رسد، شیب غلظت بین فضای بینابینی و مجرا سدیم را از طریق اتصالات محکم با حداکثر سرعت انتقال ممکن بین سلولی از فضای بینابینی به مجرا می راند. در این نقطه، انتقال از طریق مسیرهای بین سلولی و ترانس سلولی بزرگ است، اما انتقال خالص صفر است: سیستم به بالاترین شیب ممکن، یعنی محدوده شیب رسیده است. هر چه اپیتلیوم نشتی بیشتری داشته باشد، محدوده شیب پایین‌تر خواهد بود (در لوله نزدیک، محدوده شیب حدود ۲ میلی مولار سدیم است).

در شرایط عادی، بازجذب سدیم با بازجذب نسبی آب صورت می‌گیرد، پس غلظت سدیم مجرایی به واقع خیلی کم افت می‌کند، یعنی به شیب محدوده نمی‌رسد. عامل اصلی حاکم بر بازجذب سدیم، فعالیت ناقلین آن (به ویژه آنتی پورترهای NHE-3 سدیم-هیدروژن) است. با این وجود، اگر مقدار غیر عادی زیادی از مواد محلول ضعیف بازجذب شده در مجرا وجود داشته باشد (مانند مانیتول تزریقی)، این بازجذب آب را محدود می‌کند، زیرا اسمول های بازجذب نشده در مجرا باقی می‌مانند. در مقابل، آب کمتری با سدیم بازجذب شده همراه است. سپس با بازجذب سدیم، غلظت سدیم مجرایی آن کاهش می‌یابد و به محدوده شیب می‌رسد. این مقدار سدیمی که بازجذب می‌شود را کم می‌کند و منجر به پر ادراری اسمزی می‌شود (فصل ۶ را ببینید).

از لحاظ فنی، نشتی برگشتی سدیم یک ترشح است و بازجذب خالص سدیم تفوت میان بازجذب از مجرا تا فضای بینابینی و ترشح از فضای بینابینی به مجرا است. به دلیل اینکه انتقال خالص در واقع بازجذب است، ما تنها می گوییم که سدیم بازجذب شده و محدودیتی توسط میزان نشت برگشتی اعمال شده است.

دلایل عملکردی برای تمایز بین سیستم‌های محدود به T_m و شیب این هستند که ممکن است مواد محلول تحت اداره سیستم‌های T_m در صورتی که بار تصفیه شده زیر T_m باشد، الزاماً به صورت کامل بازجذب شوند، در حالی که مواد محلول تحت اداره سیستم‌های محدود به شیب هیچ گاه به صورت کامل بازجذب نمی‌شوند، یعنی مقادیر قابل توجهی همیشه در لوله باقی می‌مانند تا به بخش بعدی نفرون منتقل شوند.

مفاهیم کلیدی

۱- بازجذب یک فرآیند ۲ مرحله‌ای است: از مجرا به فضای بینابینی و از فضای بینابینی به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای.

www.takbook.com

۲- جریان از مجرا به فضای بینابینی می‌تواند ترانس سلولی با استفاده از مراحل انتقال مجزا در غشاهای رأسی و پایه-جانبی، یا بین سلولی، کنار سلول‌ها و از طریق اتصالات محکم باشد.
۳- کانال‌ها و ناقلین، جریان ترانس غشایی مواد محلول را که نمی‌توانند به دو لایه لیپیدی نفوذ کنند را افزایش می‌دهند.
۴- شیب‌های اسمزی محرک جریان حجیمی در طول غشاها و اپیتلیال هستند.
۵- فشار اسمزی و اسمولالیته به یک معنا هستند و نماینده قدرت مواد محلول در تحریک جریان اسمزی آب می‌باشند.
۶- برای سهولت، اسمولالیته با مفهوم ساده‌تر اسمولاریته برآورد می‌شود.
۷- آب و مواد محلول که از مجرا به فضای بینابینی بازجذب می‌شوند، سپس با جریان حجیم از فضای بینابینی به مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌روند، که توسط نیروهای استارلینگ رانده شده‌اند.
۸- بازجذب آب و تقریباً تمام مواد محلول ارتباط مستقیم یا غیر مستقیم با بازجذب فعال سدیم دارد.
۹- تمام فرآیندهای بازجذب بر سرعت وقوع خود محدودیتی دارند و این به دلیل اشباع ناقلین (سیستم‌های T_m) یا نشتی عقبی مواد به مجرا است (سیستم‌های محدود کننده شیب).

سؤالات مطالعه

۴-۱. جریان یک ماده محلول به خارج از سلول از طریق یک یونی پورتر، سیمپورتر یا ATPase همیشه فرآیند انتقال فعال (اولیه یا ثانویه) است. صحیح یا غلط؟

۴-۲. بازجذب در لوله نزدیک به صورت ایزواسموتیک توصیف شده که مایع مجرایی را با پلاسما اسموتیک باقی می‌گذارد. حال از فصل‌های قبل می دانیم که اوره دفع شده معمولاً از لحاظ اسمزی از فضای بینابینی اطراف بسیار متفاوت است. چرا اوره نهایی همیشه ایزواسموتیک نیست؟

۴-۳. در لوله نزدیک، اپیتلیوم لوله‌ای نفوذپذیری بسیار کمتری به مواد محلول کوچک نسبت به اندوتلیوم مویرگ‌های اطراف لوله‌ای اطراف دارد. صحیح یا غلط؟

۴-۴. فشار انکوتیک پایین پلاسما موجب بازداری بازجذب حجیم از مجرای لوله‌ای به فضای بینابینی می‌شود. به دلیل اینکه این فشار انکوتیک پلاسما است، چگونه می‌تواند بر انتقال ترانس اپیتلیال تأثیر بگذارد؟

www.takbook.com

۴-۵. گرچه مقادیر اسمولالیته و اسمولاریته از لحاظ عددی متفاوت هستند، هر ۲ محلول با اسمولاریته برابر، اسمولالیته برابر خواهند داشت. صحیح یا غلط؟

۴-۶. با توجه به حجم بالای مایعی که معمولاً در قشر کلیوی از فضای بینابینی به خون می‌رود، مواد ترشح شده چگونه می‌توانند از خون به فضای بینابینی حرکت کنند؟ آیا مسیر اشتباهی را نمی‌روند؟

۴-۷. T_m برای گلوکز در چه سطحی تنظیم شده است؟

الف. نزدیک به بار تصفیه شده عادی

ب. بالاتر از بار تصفیه شده عادی

ج. پایین‌تر از بار تصفیه شده عادی

۴-۸. "باز شدن" کانال را تعریف کنید و بگویید که آیا تغییر اسمولالیته روشی برای باز کردن کانال‌ها است یا خیر.

www.takbook.com

www.takbook.com

فصل پنجم

مدیریت کلیوی مواد آلی

اهداف

- دانشجو باید مدیریت کلیوی مواد آلی خاص، به ویژه اوره را بشناسد:
- کاربرد فیزیولوژیکی دفع یا ذخیره مواد محلول آلی را بیان کند.
- خصوصیات کلی سیستم‌های لوله نزدیک برای بازجذب فعال یا ترشح مواد غذایی آلی را بیان کند.
- مدیریت کلیوی گلوکز را توصیف کرده و شرایط وقوع گلوکز اوری را بیان کند.
- مدیریت کلیوی پروتئین‌ها و پپتیدهای کوچک را توصیف کند.
- ترشح پارا-آمینوهیپورات را توصیف کند.
- مدیریت اورات را خلاصه بیان کند.
- ترشح کاتیون‌های آلی را توصیف کند.
- از لحاظ کلی، مدیریت کلیوی اسیدها و بازهای ضعیف و نحوه تأثیرگذاری pH لوله‌ای بر بازجذب را توصیف کند.
- مدیریت کلیوی اوره، شامل بازیابی مرکزی اوره از مجرای جمع کننده به لوله هنله را توصیف کند.

www.takbook.com

www.takbook.com

فصل‌های بعدی این کتاب تقریباً به صورت اختصاصی بر مدیریت کلیوی نمک و آب و دیگر یون‌های فیزیولوژیکی مهم در خون تمرکز می‌کنند، زیرا تنظیم هموستاتیک دفع آنها اهمیتی حیاتی دارد. اگرچه همان طور که در فصل ۱ اشاره شد، یک عملکرد مهم دیگر کلیوی، دفع ضایعات آلی، مواد شیمیایی خارجی و متابولیت های آن‌ها است. به علاوه، کلیه‌ها مقادیر بالایی از مواد را تصفیه می‌کنند که دفع نمی‌شوند؛ بنابراین، فرآیندهای بازجذب باید برای پیشگیری از کاهش نامناسب مواد غذایی آلی مفید وجود داشته باشد. به دلیل اینکه خون حاوی گونه‌های مولکولی قابل تصفیه و کوچک بسیاری است، کلیه باید تمام آنها را مدیریت کند. تحلیل مسیرهای انتقال کلیوی برای تمام این مواد آلی کاری پیچیده است، پس این فصل به صورت خلاصه برخی از مسیرهای اصلی و مهم را توصیف می‌کند. به صورت خلاصه، کلیه‌ها (۱) متابولیت های آلی که نباید از بین روند را نگه می‌دارند یا ذخیره می‌کنند (بازجذب) و (۲) با عدم بازجذب یا به واقع ترشح محصولات زائد و مواد آلی خارجی برای پیشگیری از تجمع در خون، آن‌ها را دفع می‌کنند.

یک ماده آلی، یعنی اوره، از این نظر منحصر به فرد است. یک محصول زائد است که باید برای پیشگیری از تجمع، دفع شود. اگرچه، نقشی کلیدی در تنظیم کلیوی تعادل آب بازی می‌کند. ما به صورت مختصر مدیریت کلیوی اوره را در قسمت‌های بعدی این فصل و دوباره در فصل ۶ در بحث مدیریت کلیوی آب ارائه می‌کنیم.

بازجذب فعال بخش لوله نزدیک برای ترکیبات آلی (مانند گلوکز، آمینو اسیدها)

اکثر مواد غذایی سلولی مهم از جمله گلوکز، آمینو اسیدها، استات، واسطه‌های چرخه کربس، برخی ویتامین‌های خاص محلول در آب، لاکتات، استو استات، بتا هیدروکسی بوتیرات و بسیاری دیگر، به صورت آزاد تصفیه می‌شوند. لوله نزدیک مکان اصلی برای بازجذب مقادیر بالای مواد غذایی آلی است که هر روزه توسط جسمک کلیوی تصفیه می‌شوند. خصوصیات بازجذب گلوکز که در فصل ۴ توصیف شد، در فرآیندهای انتقال برای اکثر مواد غذایی متداول می‌باشد. در کل:

www.takbook.com

۱. به صورت فعال منتقل می‌شوند (یعنی می‌توانند بر خلاف شیب‌های الکتروشیمیایی مربوط به خود بازجذب شوند). در واقع، غلظت مجرایی مواد در بسیاری از موارد می‌تواند عملاً تا صفر کاهش یابد (یعنی بازجذب می‌تواند بسیار نزدیک به ۱۰۰٪ کامل باشد).
۲. مرحله "بالایی" در طول غشای مجرایی و معمولاً از طریق یک سیمپورتر با سدیم است.
۳. اکثراً به عنوان سیستم‌های T_m مشخص می‌شوند (که سرعت امکان انتقال آنها محدوده بالایی دارد). این محدوده‌ها معمولاً بالای مقادیری هستند که به صورت عادی تصفیه می‌شوند. بر این طبق، کلیه‌ها این مواد تصفیه شده را به پلاسما بازمی گردانند؛ اگرچه به دلیل اینکه فرصتی برای تغییر مقدار دفع شده وجود ندارد (حاضر نیستند)، کلیه‌ها به تنظیم سطوح آنها در بدن کمک نمی‌کنند. اگرچه همچنین صحت دارد که تحت شرایط غیر عادی، ممکن است غلظت این مواد در پلاسما به قدری افزایش یابد که بار تصفیه شده بیش از T_m بازجذبی باشد و مقادیر بالایی در ادرار دفع می‌شوند. مثال‌ها شامل گلوکز، استو استات و بتا هیدروکسی بوتیرات در بیمارانی با دیابت شدید و کنترل نشده می‌باشند.
۴. به صورت اختصاصی ظاهر می‌شوند. این یعنی که یک ناقل خاص، به صورت انتخابی یک یا چند ماده را جذب می‌کند و مابقی را نادیده می‌گیرد. اگرچه، یک ناقل جدا برای هر محلول در بدن وجود ندارد. ممکن است یک یا چند ماده با ارتباط نزدیک، از یک ناقل استفاده کنند. برای مثال، ناقلین آمینو اسید از ناقلین گلوکز و مونو ساکاریدهای دیگر جدا هستند، اما ۲۰ ناقل جدا، یعنی یکی برای هر آمینو اسید، وجود ندارند. بلکه یکی برای آرژینین، لیزین و اورنیتین؛ یکی دیگر برای گلوتامات و آسپارتات و به همین صورت وجود دارند. مسیرهای مشترک به این معنی هستند که بین مواد به کار برنده یک ناقل، رقابت وجود دارد. عملاً این یعنی مازاد یک ماده در خون، برای مثال اورنیتین، ممکن است نه تنها منجر به دفع اضافی اورنیتین، بلکه همچنین دفع نامناسب آرژینین و لیزین نیز شود.
۵. این‌ها با گستره‌ای از داروها قابل بازداری هستند و چند بیماری مونوژنتیک با کاهش عملکرد یک یا چند مورد از این سیستم‌های بازجذبی نزدیک همراه هستند. در برخی موارد، ممکن است کمبود بسیار اختصاصی باشد (برای مثال تنها شامل یک آمینو اسید باشد)، در حالی که ممکن است در موارد دیگر، سیستم‌های متعددی دخیل باشند (مانند گلوکز و بسیاری از آمینو اسیدها). این گستره از کمبودها هنگامی که نقص به دلیل جذب سم (ماند مسمومیت با فلزات سنگین) و نه یک ناهنجاری ژنتیکی است نیز دیده می‌شود.

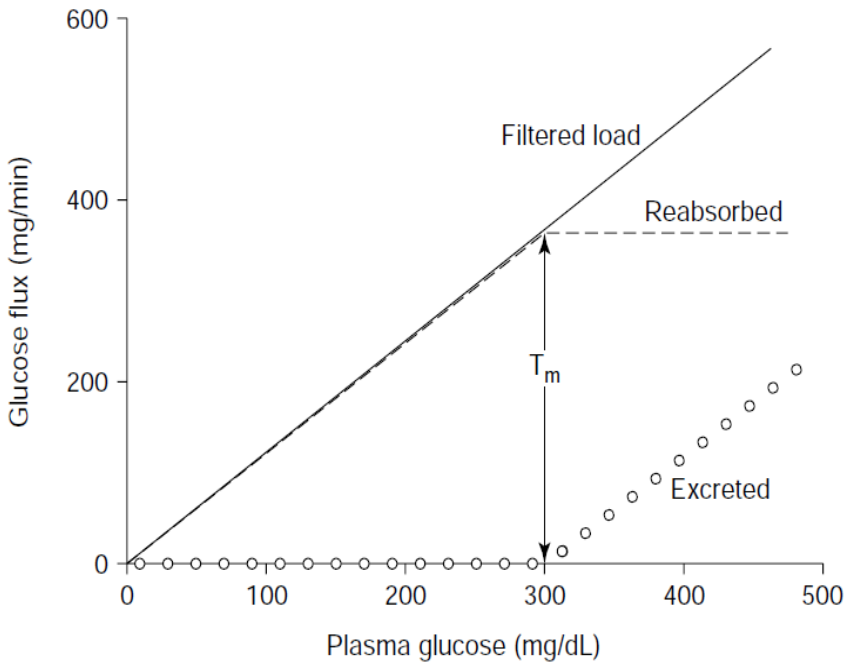
www.takbook.com

گلوکز

به دلیل اهمیت گلوکز به عنوان هزینه اساسی تبادل انرژی سلولی و شیوع دیابت، که به صورت بیماری کلیوی همراه با پاتولوژی‌های دیگر ظاهر می‌شود، ما مدیریت کلیوی عادی گلوکز را مرور می‌کنیم. سطح عادی گلوکز پلاسما حدود ۹۰ mg/dL (۵ mmol/L) است. موقتاً طی وعده‌های غذایی به بیش از ۱۰۰ mg/dL افزایش می‌یابد و در دیابت شدید می‌تواند به سطوح بیش از ۱۰۰۰ mg/dL (بیش از ۵۵ mmol/L) برسد. معمولاً کل گلوکز تصفیه شده در لوله نزدیک بازجذب می‌شود. این شامل حذف گلوکز از مجرای لوله‌ای همراه با سدیم از طریق یک سیمپورتر گلوکز وابسته به سدیم (SGLUT) در طول غشای رأسی سلول‌های اپیتلیال لوله نزدیک و سپس خروج آن از غشای پایه-جانبی به فضای بینابینی از طریق یک یونی پورتر GLUT می‌باشد. بر خلاف سدیم و بسیاری از مواد محلول دیگر مورد بحث در قسمت‌های بعدی، اتصالات محکم نفوذپذیری بالایی به گلوکز ندارند. بنابراین، با حذف گلوکز از مجرا و افت غلظت مجرایی، نشت برگشتی وجود ندارد. انتقال یک ماده محلول بدون نشت برگشتی تنها به خصوصیات ناقل محدود کننده سرعت، در این مورد سیمپورتر SGLT بستگی دارد و یک سیستم محدود به Tm است.

به دلیل اینکه بازجذب گلوکز محدود به یک سیستم T_m است، بارهای تصفیه شده بسیار بالا، ظرفیت بازجذبی را مختل می‌کنند (فراتر از T_m می‌روند؛ شکل ۱-۵). این هنگامی رخ می‌دهد که گلوکز پلاسما بیش از حدود ۳۰۰ mg/dL افزایش می‌یابد. دوباره، این یک وضعیت پاتولوژیکی است، اما نسبتاً معمول است. فرض کنید که T_m گلوکز ۳۷۵ mg/min است. بار تصفیه شده عادی زیر این سطح است. با میزان تصفیه گلومرولی (GFR) معادل ۱۲۵ mL/min (۱/۲۵ dL/min) و گلوکز پلاسمای ۹۰ mg/dL، بار تصفیه شده ۱۱۲/۵ mg/min است. که بسیار کمتر از T_m، یعنی ۳۷۵ mg/min می‌باشد. هنگامی که گلوکز پلاسما به ۳۰۰ mg/dL می‌رسد، بار تصفیه شده حال 1.25 dL/min × 300 mg/dL = 375 mg/min است. در این نقطه، لوله نزدیک موفق به بازجذب تمام گلوکز تصفیه شده نمی‌شود و گلوکز کمی آغاز به تراوش به ادرار می‌کند. افزایش‌های فراتر گلوکز پلاسما بالاتر از ۳۰۰ mg/dL منجر به کاهش پیشرونده کلیوی می‌شوند. ما در بخش‌های بعدی درباره دلایل مختلف پر ادراری (حجم بالای ادرار) همراه با دیابت بحث می‌کنیم، اما باید بدانیم که هر گلوکز بازجذب نشده، یک اسمول در لوله است که پیامدهایی برای بازجذب آب دارد.

www.takbook.com



شکل ۵-۱- مدیریت گلوکز توسط کلیه. خط صاف بار تصفیه شده را نشان می‌دهد. هنگامی که GFR در ۱۲۵ mL/min ثابت می‌شود، نسبت دقیقی با غلظت پلاسما دارد. میزان بازجذب دقیقاً مطابق بار تصفیه شده برای بارهای کمتر از T_m ۳۷۵ mg/min است. در تمام این بارها، میزان دفع صفر است. برای بارهای تصفیه شده بیش از T_m، دفع بیش از صفر می‌شود و معادل با تفاوت میان بار تصفیه شده و T_m افزایش می‌یابد.

پروتئین‌ها و پپتیدها

گرچه گاهی می گوییم که ماده تصفیه شده گلومرولی عاری از پروتئین است، حقیقتاً عاری از تمام پروتئین‌ها نیست. اول، پروتئین‌های کوچک و متوسط (مانند آنژیوتانسین، انسولین) همه در مقادیر قابل توجهی تصفیه می‌شوند. دوم، گرچه حرکت پروتئین‌های بزرگ پلاسما در مانع تصفیه گلومرولی بسیار محدود است، مقدار کمی به فضای بومن می‌رسد. برای آلبومین، پروتئین پلاسما با بالاترین غلظت در خون، غلظت در مایع تصفیه شده معمولاً حدود mg/L ۱۰ یا حدود ۰/۰۲٪ غلظت آلبومین پلاسما (۵۰ g/L) است. با این وجود به دلیل حجم بالای مایعات تصفیه شده در روز، مقدار تصفیه شده کلی پروتئین قابل انکار نیست. اگرچه، لوله نزدیک قادر به جذب آلبومین تصفیه شده و پروتئین‌های دیگر است و ما در اینجا به صورت جدا به جذب این پروتئین می‌پردازیم تا بر اهمیت آن تأکید کنیم. ما از کلمه جذب به جای بازجذب استفاده می‌کنیم، زیرا پروتئین، حتی با وجود انتقال سالم خارج از مجرا به سلول‌های

www.takbook.com

اپیتلیال، پیش از انتقال به درون شبکه قشری، به آمینو اسیدهای سازنده خود تجزیه می‌شود. بنابراین، واژه بازجذب در زمینه پروتئین‌ها و پپتیدها، گرچه کاربرد گسترده‌ای دارد، اما به واقع یک نام غلط است.

مرحله اولیه برای جذب پروتئین‌های بزرگتر، اندوسیتوز در غشای مجرایی است. این فرآیند انرژی خواه، توسط اتصال مولکول‌های پروتئین تصفیه شده به گیرنده‌های خاص بر غشای مجرایی، تحریک می‌شود. بنابراین، میزان اندوسیتوز متناسب با غلظت پروتئین در ماده تصفیه شده گلومرولی تا حداکثر میزان تشکیل وزیکول افزایش می‌یابد و بنابراین به T_m برای جذب پروتئین می‌رسد. وزیکول‌های درون سلولی حاصل از اندوسیتوز، با لیزوزوم هایی که آنزیم‌های آنها موجب تجزیه پروتئین به بخش‌هایی با وزن مولکولی پایین، عمدتاً آمینو اسیدهای منفرد می‌شود، ترکیب می‌گردد. سپس این محصولات نهایی از سلول‌ها به قسمت پایه–جانبی و مایع فضای بینابینی می‌روند و از آنجا وارد مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شوند.

برای درک مشکل محتمل همراه با ناتوانی در جذب پروتئین تصفیه شده، به یاد داشته باشید که:

$$\text{Total filtered protein} = \text{GFR} \times \text{concentration of protein in filtrate} =$$
$$180\ \text{L/day} \times 10\ \text{mg/L} = 1.8\ \text{g/day}$$

اگر هیچ مقداری از پروتئین از مجرا بازجذب نشد، کل ۱/۸ g در ادرار از بین می‌رود. در واقع، تقریباً کل پروتئین تصفیه شده جذب می‌شود، پس دفع پروتئین در ادرار معمولاً تنها mg/day ۱۰۰ است. مکانیسم اندوسیتوزی که پروتئین توسط آن جذب می‌شود، به سادگی اشباع می‌گردد؛ اگرچه، هر افزایش زیادی در پروتئین تصفیه شده حاصل از افزایش نفوذپذیری گلومرولی می‌تواند موجب دفع مقادیر بالای پروتئین شود.

بحث‌ها درباره مدیریت کلیوی پروتئین منطقاً بر آلبومین تمرکز می‌کنند، زیرا فراوان‌ترین پروتئین پلاسما است. البته پروتئین‌های فراوان دیگری نیز در پلاسما وجود دارند و باید تأکید کرد که بسیاری از این پروتئین‌ها که کوچکتر از آلبومین هستند، ساده‌تر از آلبومین تصفیه می‌شوند. برای مثال، هورمون رشد (وزن مولکولی kDa ۲۲۰۰۰) حدود ۶۰٪ قابل تصفیه است و انسولین ۱۰۰٪ قابل تصفیه است. جرم کلی این هورمون‌های تصفیه شده غیر قابل توجه است؛ اگرچه به دلیل اینکه حتی سطوح پایین در پلاسما اعمال سیگنال دهی مهمی در بدن دارند، تصفیه کلیوی تأثیر مهمی بر سطوح در خون دارد. بخش‌های نسبتاً بزرگی از این

www.takbook.com

پروتئین‌های کوچک‌تر پلاسما تصفیه شده و سپس در سلول‌های لوله‌ای تجزیه می‌شوند. بر این طبق، کلیه‌ها مکان‌های اصلی کاتابولیسم بسیاری از پروتئین‌های پلاسما، به ویژه هورمون‌های پلی پپتید هستند. ممکن است در غلظت‌های افزایش یافته هورمون پلاسما، مقدار تجزیه در بیماری کلیوی کاهش یابد.

پپتیدهای بسیار کوچک مانند آنژیوتانسین II، متفاوت از پروتئین‌های بزرگ‌تر مدیریت می‌شوند، گرچه نتیجه نهایی یکی است: کاتابولیسم پپتید و حفظ آمینو اسیدهای آن. پپتیدهای بسیار کوچک در جسمک های کلیوی کاملاً قابل تصفیه هستند و سپس به آمینو اسیدها در مجرای لوله‌ای نزدیک توسط پپتیدازهای واقع در سطح مجرایی غشای پلاسمایی کاتابولیزه می‌شوند. سپس آمینو اسیدها (همچنین هر دی و تری پپتید تولید شده توسط این فرآیند) با ناقلینی که معمولاً آمینو اسیدهای تصفیه شده را بازجذب می‌کنند، بازجذب می‌شوند.

در نهایت، باید توجه شود که در انواع خاصی از آسیب کلیوی، ممکن است پروتئین‌های آزاد شده از سلول‌های لوله‌ای آسیب دیده و نه تصفیه شده در جسمک های کلیوی، در ادرار ظاهر شوند و اطلاعات تشخیصی مهمی فراهم کنند.

ترشح فعال بخش لوله نزدیک برای آنیون‌های آلی

لوله نزدیک به صورت فعال تعداد بالایی از آنیون‌های آلی مختلف تولید شده درون زاد و خارجی را ترشح می‌کند (برای فهرستی نسبی، جدول ۱-۵ را ببینید). بسیاری از آنیون‌های آلی تحت مدیریت این سیستم نیز در جسمک های کلیوی قابل تصفیه هستند و بنابراین میزان ترشح شده نزدیک به میزان وارد شده به لوله از طریق تصفیه گلومرولی اضافه می‌شود. اگرچه آنیون‌های دیگر اتصال گسترده‌ای به پروتئین‌های پلاسما دارند و تنها تا حد مشخصی تحت تصفیه گلومرولی قرار می‌گیرند؛ بر این طبق، ترشح لوله‌ای نزدیک تنها مکانیسم قابل توجه برای دفع آنها را تشکیل می‌دهد.

مسیر ترشحی فعال برای آنیون‌های آلی در لوله نزدیک، به نوعی عکس بازجذب مواد محلول آلی است: ناقلینی فعال برای آنیون‌ها در غشای پایه-جانبی سلول‌های اپیتلیال وجود دارند که مرحله محدود کننده سرعت در انتقال کلی هستند. انتقال به خارج از سلول در طول غشای رأسی به لوله از طریق انتشار تشهیل شده با گستره‌ای از یونی پورترها یا آنتی پورترهای خاص وابسته به سدیم انجام می‌شود. چند ناقل آنیون آلی مختلف (اعضای خانواده پروتئین‌های

www.takbook.com

OAT) کلون شده‌اند. شباهت آنها با ناقلین آمینو اسید جالب است؛ آن‌ها مختص گروه‌های آنیون‌های آلی هستند (برای مثال، OAT3 اکثر آنیون‌های آلی‌تری کربوکسیلیک مانند سیترات را منتقل می‌کند) اما بین اعضای گروه تمایز خوبی قائل نمی‌شوند. به دلیل اینکه غشای پایه-جانبی سلول‌های اپیتلیال لوله نزدیک حاوی تمام این ناقلین مختلف می‌باشد، لوله نزدیک توانایی ترشح تمام آنیون‌های آلی فهرست شده در جدول ۱-۵ و بسیاری دیگر را نیز دارد. آنیون‌های آلی همانند گلوکز به صورت چشمگیری از طریق اتصالات محکم یا غشاها نفوذپذیری ندارند، پس انتقال آنها نیز با یک حداکثر لوله‌ای مشخص می‌شود. اگر غلظت یک آنیون آلی در خون بسیار بالا باشد، به صورت مؤثر از خون توسط کلیه‌ها حذف نمی‌شود (یک هدف رژیمی برای بسیاری از داروهای تجویزی).

جدول ۵-۱- برخی آنیون‌های آلی که به صورت فعال توسط لوله نزدیک ترشح می‌شوند.

داروها	مواد درون زاد (اندوژن)
استازولامید	املاح صفراوی
کلروتیازید	اسیدهای چرب
اتاکرینات	هیپورات ها
فوروزماید	هیدروکسی بنزوات ها
پنی سیلین	اکسالات
پروبنسید	پروستاگلاندین ها
ساخارین	اورات
سالیسیلات ها	
سولفونامیدها	

ماهیت نسبتاً نامتمایز این مجموعه ناقلین، عامل توانایی حذف بسیاری از داروها و دیگر مواد شیمیایی خارجی از بدن است. در این رابطه، تغییرات متابولیک کبد بسیار مهم هستند. در کبد، بسیاری از مواد خارجی (و درون زاد) با گلوکورونات یا سولفات کونژوگه می‌شوند. افزودن این گروه‌ها موجب انحلال بیشتر این مولکول‌ها در آب می‌شود. این ۲ نوع کونژوگه به صورت فعال توسط مسیر ترشحی آنیون-آلی منتقل می‌شوند.

مطالعه کاملی از آنیون آلی ترشح شده توسط این مسیر، پارا-آمینوهیپورات (PAH) است، ماده مورد استفاده برای سنجش جریان پلاسمای کلیوی مؤثر (فصل ۳ را ببینید). ترشح PAH شامل یک جفت آنتی پورتر، یکی در هر غشا می‌باشد. در غشای پایه-جانبی، PAH در تبادل برای فرم آنیون (باز) یک دی کربوکسیلیک اسید گرفته می‌شود. PAH از غشای رأسی و توسط آنتی پورتری دیگر، به مجرا دفع می‌شود.

www.takbook.com

با افزایش غلظت پلاسمای آنیون توسط این سیستم، سرعت ترشح نیز افزایش می‌یابد (تا زمانی که به T_m برای آن ماده برسد). این مکانیسمی برای تنظیم هموستاتیک آنیون‌های آلی درون زاد تحت اداره سیستم و تسریع دفع آنیون‌های آلی خارجی فراهم می‌کند.

PAH به روشی دیگر از بسیاری آنیون‌های آلی ترشح شده از لوله نزدیک متداول است: در مکان دیگری در نفرون تحت انتقال اضافی چشمگیری قرار نمی‌گیرد. در مقابل، برخی از آنیون‌های آلی دیگر ترشح شده توسط لوله نزدیک نیز می‌توانند تحت اشکال دیگر انتقال در لوله نزدیک و بخش‌های دورتر قرار گیرند. مهم‌ترین اینها، بازجذب یا ترشح لوله‌ای غیر فعال است که در بخش‌های بعدی توصیف می‌شود.

اورات

اورات (فرم بازی اسید اوریک) مثال جالبی از مدیریت کلیوی آنیون‌های آلی فراهم می‌کند که اهمیت ویژه‌ای برای داروهای بالینی دارد و نشان دهنده پاتولوژی کلیوی است. افزایش غلظت پلاسمای اورات می‌تواند موجب نقرس شود؛ بنابراین، حذف آن از خون مهم است. اگرچه به گونه‌ای است که گویی کلیه نمی‌تواند تصمیم بگیرد با اورات چه کند. اورات به پروتئین متصل نیست پس به صورت آزاد تصفیه می‌شود. تقریباً تمام اورات تصفیه شده در ابتدای لوله نزدیک بازجذب می‌شود؛ اگرچه، در قسمت‌های بعدی لوله نزدیک، اورات به صورت فعال لوله‌ای ترشح می‌شود. سپس در بخش صاف اورات دوباره بازجذب می‌شود. میزان کلی بازجذب لوله‌ای معمولاً بسیار بیشتر از می‌زام ترشح لوله‌ای است و بنابراین جرم اورات دفع شده به ازای واحد زمانی تنها کسر کوچکی از جرم تصفیه شده است. ما درباره مراحل انتقال خاص لازم برای دستیابی به تمام این بحث نمی‌کنیم، اما اکثراً شامل آنتی پورترهایی می‌باشند که اورات را با یک آنیون آلی دیگر مبادله می‌کنند.

گرچه بازجذب اورات بیشتر از ترشح آن است، فرآیند ترشحی به صورت هموستاتیک برای حفظ ثبات نسبی اورات پلاسما کنترل می‌شود. به بیان دیگر، اگر اورات پلاسما به دلیل افزایش تولید اورات آغاز به افزایش کند، ترشح در لوله نزدیک اورات تحریک می‌شود، بنابراین دفع اورات را افزایش می‌دهد.

با توجه به این مکانیسم‌های مدیریت اورات کلیوی، خواننده باید بتواند ۳ روشی را استنباط کند که با آنها تغییر عملکرد کلیوی می‌تواند منجر به کاهش ترشح اورات و بنابراین افزایش

www.takbook.com

اورات پلاسما، همانند نقرس شود: (۱) کاهش تصفیه اورات پس از کاهش *GFR*، (۲) بازجذب مازاد اورات، و (۳) کاهش ترشح اورات.

ترشح فعال بخش لوله نزدیک برای کاتیون‌های آلی

لوله‌های نزدیک حاوی چند سیستم انتقال با ارتباط نزدیک برای کاتیون‌های آلی هستند که مانند سیستم‌های آنیون‌های آلی می‌باشند: به دلیل تعداد بالای ناقلین مختلف، مقدار زیادی از مواد خارجی و درون زاد منتقل می‌شوند (جدول ۲-۵)، کاتیون‌ها با یکدیگر برای انتقال رقابت می‌کنند و ناقلین یک محدوده T_m را بروز می‌دهند. کاتیون‌های آلی از طریق یکی از چند یونی پورتر، اعضای خانواده OCT (ناقل کاتیون آلی) وارد غشای پایه-جانبی می‌شوند و از طریق یک یونی پورتر که یک پروتون را با کاتیون آلی مبادله می‌کند، به مجرا خارج می‌شوند. ترشح لوله نزدیک کاتیون‌های آلی، همانند آنیون‌های آلی، اهمیتی حیاتی برای دفع کاتیون‌هایی با اتصال گسترده به پروتئین‌های پلاسما و غیر قابل تصفیه در جسمک کلیوی دارد. اگرچه در اینجا همانند آنیون‌های آلی، بسیاری از کاتیون‌های آلی ترشح شده توسط لوله‌های نزدیک متصل به پروتئین نیستند و بنابراین، تحت تصفیه گلومرولی و ترشح لوله‌ای قرار می‌گیرند؛ کراتینین مثال خوبی است.

در نهایت و دوباره مانند آنیون‌های ألی، برخی کاتیون‌های آلی تنها به صورت فعال توسط لوله‌های نزدیک ترشح نمی‌شوند، بلکه ممکن است تحت اشکال دیگر مدیریت لوله‌ای، عمدتاً بازجذب یا ترشح غیر فعال نیز قرار گیرند.

جدول ۵-۲- برخی کاتیون‌های آلی که به صورت فعال توسط لوله نزدیک ترشح می‌شوند.

داروها	مواد درون زاد (اندوژن)
آتروپین	استیل کولین
ایزو پروترنول	کولین
سیمتیدین	کراتینین
مپریدین	دوپامین
مورفین	اپی نفرین
پروکائین	گوانیدین
کوینین	هیستامین
تترا اتیل آمونیوم	سروتونین
	نوراپی نفرین
	تیامین

www.takbook.com

وابستگی pH برای بازجذب یا ترشح غیر فعال

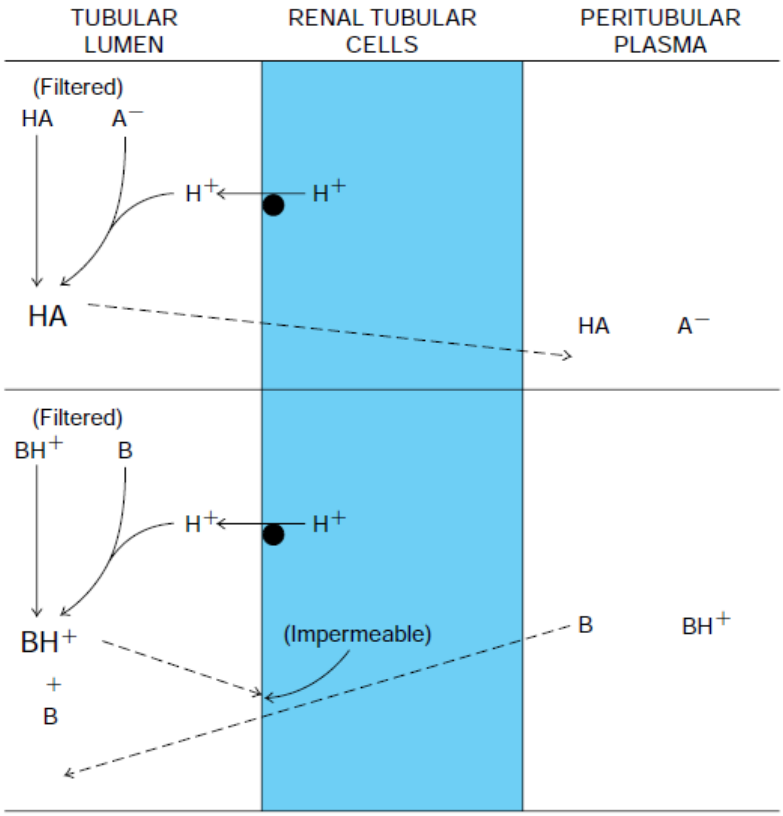
بسیاری از مواد تحت مدیریت کلیه، اسیدها یا بازهای ضعیف هستند. در pH مشخص، مقدار کلی هر یک بین یک فرم خنثی و یک فرم یونیزه تقسیم می‌شود. بسیاری از اسیدهای ضعیف در pH پایین (فرم اسید) خنثی هستند و در pH بالاتر به یک آنیون و یک پروتون تفکیک می‌شوند. هر چه pH پایین‌تر باشد، بیشتر از میزان کلی به فرم اسید خنثی وجود دارد، در حالی که هر چه pH بالاتر باشد، بخش فرم آنیونی مجزا بیشتر است. در کل، اشکال خنثی اسیدها و بازهای آلی در غشاهای لیپید نفوذپذیری بیشتری از اشکال یونیزه دارند و اشکال خنثی می‌توانند به داخل یا خارج از مجرای لوله‌ای بر جهت شیب غلظت فرم خنثی منتشر شوند. در مقابل، اشکال یونیزه پس از ورود به مجرا نمی‌توانند منتشر شوند؛ به صورت مؤثر در آنجا به دام می افتند. مورد اسیدی شدن مایع لوله‌ای نسبت به پلاسما را در نظر بگیرید که در یک رژیم غذایی عادی اتفاق می افتد. برای اسیدی ضعیف در مایع لوله‌ای، نسبتاً بیشتر به فرم اسید آزاد خنثی تبدیل می‌شود، بنابراین نفوذپذیرتر می‌شود. این به نفع انتشار به خارج از مجرا است (بازجذب). بنابراین، ادرار بسیار اسیدی (pH پایین) بازجذب غیر فعال اسیدهای ضعیف را افزایش می‌دهد (و دفع کمتری را سوق می‌دهد). برای بسیاری از بازهای ضعیف، وابستگی به pH کاملاً متضاد است. در pH پایین، کاتیون‌های پروتونه می‌شوند (در مجرا به دام می افتند)، در حالی که در pH بالا، به باز آزاد خنثی تبدیل می‌شوند. با اسیدی شدن ادرار، مقدار بیشتری به فرم باردار غیر قابل نفوذ تبدیل می‌شود و در مجرا به دام می افتد. مقدار کمتری به صورت غیر فعال بازجذب می‌شود و مقدار بیشتری دفع می‌گردد.

با این بیان، چه تفاوتی ایجاد می‌کند؟ به دلیل اینکه بسیاری از داروهای مفید پزشکی اسیدها و بازهای آلی ضعیف هستند، تمام این عوامل دلالت‌های بالینی مهمی دارند. برای مثال، اگر بخواهیم دفع یک دارو که اسید ضعیف است را افزایش دهیم، باید تلاش کنیم تا ادرار را قلیایی کنیم (زیرا این فرم یونی در مجرا را به دام می‌اندازد). البته، کاملاً تضاد این بر بازهای آلی ضعیف اعمال می‌شود. در هر pH، افزایش جریان ادرار موجب افزایش دفع اسیدها و بازهای ضعیف می‌شود (شکل ۵-۲). در نهایت، دفع را می‌توان با تجویز دارویی دیگر که با هر مسیر ترشحی نزدیک فعالی برای دارو مداخله می‌کند، کاهش داد.

www.takbook.com

اوره

اوره یک ماده بسیار ویژه برای کلیه‌ها است. محصول نهایی متابولیسم پروتئین است، یعنی ماده زائدی که باید دفع شود و ابزاری مفید برای تنظیم دفع آب می‌باشد. پروتئین‌ها که اوره از آنها مشتق می‌شود، مولکول‌های عمل کننده در سلول‌ها (یعنی ناقلین و آنزیم‌ها) و مواد ساختاری بافت پیوندی (مانند کلاژن) می‌باشند. به علاوه، پروتئین‌ها منبع سوخت متابولیک می‌باشند. پروتئین غذایی مازاد که برای سنتز بافت لازم نیست، به سرعت سنتز شده یا به چربی تبدیل شده و برای اکسیداسیون بعدی ذخیره می‌شود. طی ناشتایی، بدن پروتئین خود را برای سوخت تجزیه می‌کند و در اصل خود را مصرف می‌کند. هنگام اکسید شدن برای سوخت، پروتئین ابتدا به آمینو اسیدهای سازنده خود تجزیه می‌شود. سپس اینها به یک بخش نیتروژنی (آمونیوم) و یک بخش کربوهیدراتی جدا می‌شوند. کربوهیدرات فراتر پردازش متابولیک می‌شود، اما آمونیوم نمی‌تواند فراتر اکسید شود و یک محصول زائد است.

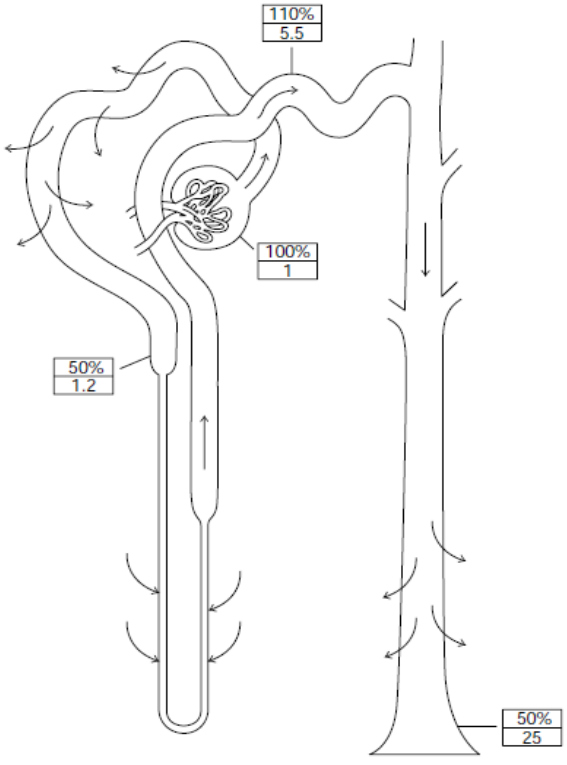


شکل ۵-۲- اسیدی شدن مایع مجرایی با عمل توده‌ای، شیب‌هایی ایجاد می‌کند که محرک بازجذب غیر فعال خالص اسیدهای ضعیف (بالا—خط چین) و ترشح غیر فعال خالص (پایین—خط چین) هستند. درباره منبع یون‌های هیدروژن ترشحی در فصل ۹ بحث شده است.

www.takbook.com

مشکل این است که آمونیوم برای اکثر بافت‌ها سمی است (به غیر از فضای بینابینی در مدولا) و کبد فوراً آن را به اوره (عمدتاً) و مقدار کمتر اما حیاتی گلوتامین تبدیل می‌کند. (ما در فصل ۹ در تعادل اسید-باز درباره سرانجام این گلوتامین صحبت می‌کنیم.) تولید اوره به صورت پیوسته ادامه می‌یابد و حدود نیمی از محتوای محلول عادی ادرار را تشکیل می‌دهد.

سطح عادی آن در خون بسیار متغیر است (۳-۹ mmol/L) و تنوعات در جذب پروتئین و مدیریت کلیوی اوره را منعکس می‌کند. در طولانی مدت (روزها تا هفته‌ها)، دفع کلیوی اوره باید مطابق با تولید کبدی آن باشد؛ در غیر این صورت، سطوح پلاسما تا محدوده بیماری زا افزایش می‌یابند و وضعیتی را ایجاد می‌کنند که اورمی نام دارد. در زمان کوتاه‌تر (ساعت‌ها تا روزها)، ممکن است میزان دفع اوره دقیقاً مطابق با میزان تولید نباشد، زیرا دفع اوره نیز برای هدفی غیر از حفظ سطح پلاسمای ثابت تنظیم می‌شود. همان طور که در فصل ۶ بحث شد، اوره یک ماده محلول کلیدی دخیل در تنظیم دفع آب است. برای خلاصه کردن مدیریت کلیوی اوره، اوره به صورت آزاد تصفیه می‌شود. حدود نیمی از آن در لوله نزدیک بازجذب می‌شود. سپس مقداری برابر میزان بازجذب شده به لوله هنله ترشح می‌شود. در نهایت، حدود نیمی از آن دوباره در مجرای جمع کننده مرکزی بازجذب می‌شود. نتیجه خالص این است که حدود نیمی از بار تصفیه شده دفع می‌گردد (شکل ۵-۳).



شکل ۵-۳- مدیریت اوره توسط کلیه. پیکان‌ها نواحی وقوع انتقال و جهت انتقال را نشان می‌دهند. جعبه‌ها (در نیمه بالایی) درصد بار تصفیه شده باقی مانده در لوله و در نیمه پایینی، غلظت مجرایی نسبت به غلظت در پلاسما را نشان می‌دهند. ارقام، به ویژه برای نواحی فراتر از لوله نزدیک، دارای تنوع بالایی هستند، زیرا به وضعیت آبرسانی بستگی دارند.

www.takbook.com

اوره به عنوان یک مولکول، کوچک است (وزن مولکولی ۶۰ Da)، محلول در آب است و به صورت آزاد تصفیه می‌شود. به دلیل ماهیت بسیار قطبی، از دو لایه لیپیدی نفوذ نمی‌کند، اما مجموعه‌ای از یونی پورترها (خانواده UT) اوره را به مکان‌های مختلف درکلیه و مکان‌های دیگر بدن (به ویژه گلبول‌های قرمز) منتقل می‌کنند. به دلیل اینکه اوره به صورت آزاد تصفیه می‌شود، ماده تصفیه شده حاوی اوره در غلظت مشابه پلاسما می‌باشد. بیایید یک سطح پلاسمای عادی (۵ mmol/L) را فرض کنیم. حدود نیمی از بار تصفیه شده در لوله نزدیک جذب می‌شود. این عمدتاً توسط مسیر بین سلولی رخ می‌دهد. با بازجذب شدن آب (حدود دو سوم آب تصفیه شده در لوله نزدیک بازجذب می‌شود)، مواد محلول در مجرا که توسط مسیر ترانس سلولی بازجذب نمی‌شوند، تغلیظ می‌گردند. اوره در بین این مواد محلول، برجسته است. با غلیظ شدن اوره، به صورت غیر فعال از اتصالات محکم دارای نشتی رانده می‌شود. تا زمان ورود مایع لوله‌ای به لوله هنله، حدود نیمی از اوره تصفیه شده بازجذب شده و غلظت اوره به کمی بیش از مقدار آن در ماده تصفیه شده، افزایش یافته است (زیرا آب بیشتری نسبت به اوره بازجذب شد). در این نقطه، فرآیند نسبتاً پیچیده می‌شود. اول، شرایط در مدولا (مرکز) وابستگی بالایی به وضعیت آب رسانی فرد دارند. دوم، تفاوتی بین نفرون های سطحی با لوله‌های هنله کوتاه که تنها به مدولای خارجی نفوذ می‌کنند، و نفرون های اطراف مدولاری با لوله‌های هنله بلند که به برجستگی کلیوی می‌رسند، وجود دارد. ما با در نظر گرفتن تمام نفرون ها با هم، این مشکل را ساده می‌کنیم.

در فضای بینابینی مدولا، اوره غلظت بسیار بیشتر نسبت به پلاسما دارد. غلظت از مدولای خارجی به داخلی افزایش می‌یابد (بخشی از شیب اسمزی مرکزی) و مقدار اوج آن در مدولای داخلی به وضعیت آب رسانی و سطوح هورمون ضد ادراری بستگی دارد. ما در فصل ۶ در ارتباط با تنظیم دفع آب، این تنوعات را توضیح می‌دهیم. برای حال دقت می‌کنیم که غلظت اوره مدولاری بیش از مایع لوله‌ای است که وارد لوله هنله می‌شود، پس یک شیب غلظت به نفع ترشح به داخل مجرا وجود دارد. اتصالات محکم در لوله هنله دیگر نفوذپذیر نیستند، اما غشاهای اپیتلیال نواحی نازک لوله هنله، یونی پورترهای اوره را بیان می‌کنند. این اجازه ترشح ادرار را می‌دهد. در واقع، اوره ترشح شده از فضای بینابینی مرکزی به داخل نواحی نازک لوله هنله، جایگزین اوره‌ای می‌شود که پیش از این در لوله نزدیک بازجذب شد. بنابراین، هنگامی که مایع لوله‌ای وارد بازوی ضخیم صعودی می‌شود، میزان اوره در مجرا حداقل به اندازه بار تصفیه شده است. به دلیل اینکه حال حدود ۸۰٪ از آب تصفیه شده بازجذب شده، غلظت

www.takbook.com

اوره مجرایی حال چند برابر پلاسما است. با آغاز بازوی ضخیم صعودی و ادامه به لوله‌های جمع کننده مرکزی (از طریق لوله دور و لوله‌های جمع کننده قشری)، نفوذپذیری اوره غشای مجرایی (و نفوذپذیری اتصالات محکم) الزاماً صفر است. بنابراین، مقدار زیادی (حدوداً برابر بار تصفیه شده یا بیشتر) از اوره هنوز در مجرای لوله‌ای است و از قشر به لوله‌های جمع کننده مرکزی می‌رود. حال غلظت بسیار بیشتر از پلاسما است. میزان آن به وضعیت آبرسانی بستگی دارد، زیرا همان طور که در فصل ۶ بحث می‌شود، کسر متغیری از آب باقی مانده در لوله‌های جمع کننده قشری بازجذب می‌شود.

با جریان مایع لوله‌ای در سیستم مجرای جمع کننده از قشر تا مدولا، آب اضافی بازجذب می‌شود. بنابراین، غلظت اوره مجرایی حتی بیشتر می‌شود و به سادگی می‌تواند به ۵۰ برابر پلاسما برسد. ما پیش از این نشان دادیم که غلظت اوره کمی بالاتر است، پس شیب در مدولای داخلی به نفع بازجذب است. بنابراین، اوره برای دومین بار بازجذب می‌شود. در واقع، این اوره بازجذب شده موجب افزایش غلظت اوره فضای بینابینی مرکزی می‌شود و منبع اوره ترشح شده به لوله هنله است. نهایتاً، نتیجه این است که نیمی از مقدار اصلی اوره تصفیه شده وارد ادرار نهایی می‌شود، مقداری که در طولانی مدت برای تعادل اوره در بدن، باید مطابق با تولید کبدی اوره باشد. این فرآیندها در شکل ۵-۳ خلاصه شده‌اند.

مفاهیم کلیدی

۱- مجموعه مواد محلول آلی در پلاسما تحت مدیریت کلیه هستند؛ متابولیت های مهم تقریباً به صورت کامل بازجذب (ذخیره) می‌شوند، در حالی که محصولات زائد عمدتاً دفع می‌گردند.

۲- اکثر مواد محلول آلی به صورت ترانس سلولی توسط تعداد زیادی از مولتی پورترهای قابل اشباع مختلف، منتقل می‌شوند (سیستم‌های T_m).

۳- بارهای تصفیه شده عادی گلوکز کاملاً توسط یک سیمپورتر سدیم-گلوکز بازجذب می‌شوند که در وضعیت هایپرگلایسمی پاتولوژیکی اشباع می‌شود و منتهی به ظهور گلوکز در ادرار می‌گردد.

۴- اوره در لوله نزدیک بازجذب می‌شود و بین مجاری جمع کننده و لوله هنله در مدولا بازیافت می‌شود و منجر به دفع خالص حدود نیمی از بار تصفیه شده می‌گردد.

www.takbook.com

سؤالات مطالعه

۵-۱. اگر ۵۰٪ نفرون های فرد تخریب شوند، غلظت کدام یک از ترکیبات زیر در خون افزایش می‌یابد؟

الف. اوره

ب. کراتینین

ج. اوریک اسید

د. اکثر آمینو اسیدها

ه. گلوکز

۵-۲. غلظت اوره در ادرار همیشه بسیار بالاتر از غلظت آن در پلاسما است. آیا این به دلیل این است که مدیریت لوله‌ای کلی اوره، ترشح است؟

۵-۳. اگر غلظت پروتئین در ماده تصفیه شده گلومرولی ۰/۰۰۵ g / ۱۰۰ mL باشد و هیچ مقداری از آن بازجذب نشود، چقدر پروتئین در روز دفع می‌گردد (با فرض بر عادی بودن GFR)؟

۵-۴. فرض کنید که بار تصفیه شده بسیار بالای گلوکز وجود دارد و تنها نیمی از آن در لوله نزدیک بازجذب شده است. چقدر از نیم باقی مانده که حال وارد لوله هنله می‌شود، از این نقطه به بعد بازجذب می‌گردد؟

الف. هیچ

ب. حدود نیم، یک چهارم از بار تصفیه شده دفع می‌گردد

ج. مقدار بسته به وضعیت آب رسانی متغیر است

۵-۵. اگر بخواهید دفع کوینین، یک باز آلی ضعیف، در بیمار خود را افزایش دهید، سعی می‌کنید چه تغییری در pH ادراری را القا کنید؟

۵-۶. چه میزانی از بار تصفیه شده اوره در این مکان‌ها باقی می‌ماند: (الف) ابتدای لوله هنله، (ب) انتهای لوله هنله، و (ج) انتهای مجرای جمع کننده قشری؟

www.takbook.com

www.takbook.com

فصل ششم

فرآیندهای پایه‌ای کلیوی برای سدیم، کلر و آب

اهداف

- دانشجو باید نقش بخش‌های مختلف لوله‌ای در بازجذب نمک و آب را درک کند.
- درصدهای نسبی سدیم بازجذب شده در بخش‌های لوله‌ای اصلی را فهرست کند.
- درصدهای نسبی آب بازجذب شده در بخش‌های لوله‌ای اصلی را فهرست کند.
- دانشجو باید نقش لوله نزدیک در بازجذب بار تصفیه شده بالای نمک و آب را درک کند.
- واژه بازجذب حجم ایزواسمزی را تعریف کند.
- بازجذب سدیم در لوله نزدیک، شامل اعمال مکانیسم‌های ورود سدیم به غشای رأسی و سدیم-پتاسیم ATPas به غشای پایه-جانبی را توصیف کند.
- توضیح دهد که چرا بازجذب کلر با بازجذب سدیم همراه است و مسیرهای اصلی بازجذب کلر در لوله نزدیک را فهرست کند.
- دانشجو باید نحوه تولید ادرار غلیظ یا رقیق را درک کند.
- حداکثر و حداقل مقادیر اسمولالیه ادرار را بیان کند.
- پر ادراری اسمزی و پر ادراری آب را تعریف کند.
- توضیح دهد که چرا کاهش آب الزامی وجود دارد.
- مدیریت سدیم در لوله‌های نزولی و صعودی، لوله دور و سیستم مجرای جمع کننده را توصیف کند.

www.takbook.com

- نقش سیمپورترهای ۱ سدیم-۱ پتاسیم-۲ کلر در بازوی ضخیم صعودی را توصیف کند.
- مدیریت آب توسط بازوهای نزولی و صعودی، لوله دور و سیستم مجرای جمع کننده را توصیف کند.
- فرآیند "جدا کردن نمک از آب" و نحوه دفع ادرار غلیظ یا رقیق توسط این روش را توصیف کند.
- توصیف کند که چگونه هورمون ضد ادراری بر بازجذب آب تأثیر می‌گذارد.
- خصوصیات شیب اسمزی مدولاری را توصیف کند.
- نقش بازوی ضخیم صعودی، بازیافت اوره و جریان خون مدولاری در تولید شیب اسمزی مدولاری را توضیح دهد.
- بیان کند که چرا شیب اسمزی مدولاری طی پر ادراری آب به میزان نسبی "شسته می‌شود".

www.takbook.com

مرور

این فصل مختص مدیریت کلیوی سدیم (Na)، کلر (Cl) و آب است. سدیم و کلر برای بدن حیاتی هستند، زیرا دو ماده محلول با بالاترین غلظت در مایع خارج سلولی می‌باشند، در حالی که آب حلال تمام مواد انحلال پذیر در بدن است و عمده حجم بدن را تشکیل می‌دهد. از لحاظ انتقال، انتقال آب ساده‌تر است. همان طور که در فصل ۴ اشاره کردیم، "آب اسمول ها را دنبال می‌کند." بنابراین، عمده توصیف برای انتقال آب، به واقع مربوط به توصیف انتقال مواد محلول است و این واقعیت که در برخی نواحی کلیه، نفوذپذیری پایین آب موجب محدودیت میزان آب پیرو اسمول ها می‌شود را در نظر می‌گیرد. انتقال کلر کمی پیچیده‌تر است، اما به دلیل محدودیت‌های خنثی بودن الکتریکی، عمدتاً غیر فعال است و به انتقال سدیم وابسته است. انتقال سدیم به وضوح پیچیده‌ترین مورد است و این عمدتاً به دلیل ارتباط آن با انتقال بسیاری از مواد دیگر می‌باشد. با این وجود، اگر مدل عمومی انتقال اپیتلیال توسعه یافته در فصل ۴ را در نظر داشته باشیم (شکل ۴-۴)، درک خصوصیات کلیدی انتقال سدیم سخت نیست.

میزان دفعی سدیم، کلر و آب می‌تواند در یک گستره بسیار وسیع متفاوت باشد. برای مثال، ممکن است برخی افراد ۲۵-۲۰ g سدیم کلرید در روز مصرف کنند، در حالی که فردی با رژیم نمک پایین، تنها ۰/۰۵ g مصرف کند. کلیه عادی می‌تواند فوراً دفع نمک را در این محدوده تغییر دهد. همین طور، دفع آب ادراری می‌تواند به صورت فیزیولوژیکی از حدود ۰/۴ لیتر در روز تا ۲۵ لیتر در روز بسته به اینکه فرد در یک بیابان بدون آب است یا در یک مسابقه نوشیدن آب شرکت می‌کند، متفاوت باشد.

سدیم، کلر و آب همه در جسمک کلیوی به صورت آزاد تصفیه می‌شوند. همه تحت بازجذب لوله‌ای قابل توجه معمولاً بیش از ۹۹٪ قرار می‌گیرند، اما معمولاً تحت ترشح لوله‌ای قرار نمی‌گیرند. اکثر انرژی ATP کلیوی قابل توجه که هر روز صرف می‌شود، برای دستیابی به این کار بازجذب چشمگیر به کار می‌رود. مکانیسم‌های اصلی لوله‌ای برای بازجذب این مواد را می‌توان با ۳ تعمیم خلاصه کرد:

۱. بازجذب سدیم عمدتاً یک فرآیند فعال ترانس سلولی است که بیشتر توسط سدیم-پتاسیم-ATP آز (Na-K-ATPase) رانده می‌شود.

www.takbook.com

۲. بازجذب کلر غیر فعال (انتشار بین سلولی) و فعال (ترانس سلولی) است، اما مستقیم یا غیر مستقیم با بازجذب سدیم همراه است و بنابراین توضیح می‌دهد که چرا بازجذب ۲ یون معمولاً به صورت موازی رخ می‌دهد. هنگام توصیف بازجذب سدیم، یک بازجذب موازی کلر معمولاً اعمال می‌شود.

۳. بازجذب آب با اسمز صورت می‌گیرد و پس از بازجذب مواد محلول، به ویژه سدیم و موادی که بازجذب آن‌ها به بازجذب سدیم وابسته است (عمدتاً کلر)، رخ می‌دهد.

بازجذب سدیم

جدول ۶-۱ یک صفحه تعادل برای سدیم کلرید است. به وضوح، مسیر اصلی دفع نمک از بدن تحت شرایط عادی از طریق کلیه‌ها است. مقدار زیاد دفع شده نباید مانع این واقعیت شود که تقریباً تمام سدیم و کلر تصفیه شده بازجذب می‌گردد.

جدول ۶-۱- مسیرهای عادی جذب و از بین رفتن سدیم

مسیر	مقدار (گرم/روز)
جذب مواد غذایی	۱۰/۵
خروجی عرق	۰/۲۵
مدفوع	۰/۲۵
ادرار	۱۰/۰۰
خروجی کلی	۱۰/۵۰

جدول ۶-۲ سهم کمی برآوردی هر بخش لوله‌ای به بازجذب سدیم را خلاصه می‌کند. در یک فرد با جذب نمک متوسط، لوله نزدیک ۶۵٪ از سدیم تصفیه شده، بازوهای نازک و ضخیم صعودی لوله هنله ۲۵٪ و لوله پیچیده دور و سیستم مجرای جمع کننده عمده ۱۰٪ باقی مانده را بازجذب می‌کنند و بنابراین ادرار نهایی حاوی کمتر از ۱٪ سدیم تصفیه شده کلی است. همان طور که در فصل ۷ بحث می‌شود، بازجذب در چند مورد از این نواحی لوله‌ای تحت کنترل فیزیولوژیکی با پیام‌های عصبی، هورمونی و پاراکراینی است تا مقدار دقیق سدیم دفعی از لحاظ هموستاتیک تنظیم شود. به دلیل اینکه سدیم زیادی تصفیه می‌شود، حتی تغییر درصد کمی در بازجذب منجر به تغییر نسبتاً بزرگ دفع می‌شود.

www.takbook.com

یک تعمیم بسیار مهم این است: در تمام بخش‌های نفرون، رویدادی الزامی برای بازجذب سدیم ترانس سلولی فعال، انتقال فعال اولیه سدیم از سلول به مایع فضای بینابینی توسط پمپ‌های Na-K-ATPase در غشای پایه-جانبی است. این پمپ‌ها، غلظت سدیم درون سلولی را کمتر از محیط اطراف نگه می‌دارند. به دلیل اینکه داخل سلول باری منفی با توجه به مجرا دارد، یون‌های سدیم مجرایی به صورت غیر فعال و بر پایین شیب الکتروشیمیایی خود وارد سلول می‌شوند. (در لوله نزدیک، همراستا با Na-K-ATPase یک مولتی پورتر سدیم-بیکربنات وجود دارد که به صورت فعال یک یون سدیم را در سیمپورت با سه یون بیکربنات خارج می‌کند. اما همان طور که در فصل ۹ توصیف می‌شود، این فرآیند نهایتاً به فعالیت پمپ‌های Na-K-ATPase بستگی دارد.)

در بررسی غشای مجرایی نشان داده شده در شکل ۶-۱، به انواع مختلف فرآیندهای ورودی برای سدیم توجه کنید: آنتی پورترهای Na-هیدروژن (عمدتاً ایزوفرم NHE-3) و سیمپورترهای Na- مواد آلی، Na- فسفات یا Na-سولفات؛ و کانال‌های سدیم. از لحاظ کمی، آنتی پورترهای Na-H عمده سدیم را می‌آورند (و به عنوان مکانی اصلی برای تنظیم بازجذب سدیم در لوله نزدیک عمل می‌کنند). در فصل‌های دیگر، نقش‌های دیگر برای بخش‌های خاص را علاوه بر بازجذب سدیم می‌آموزید. برای مثال، همان طور که در فصل ۵ بحث شد، لوله نزدیک مواد غذایی را بازجذب می‌کند و مرحله فعال در این فرآیند اغلب با سیمپورت با سدیم در طول غشای مجرایی صورت می‌گیرد.

جدول ۶-۲- مقایسه بازجذب سدیم و آب در راستای لوله

بخش لوله‌ای	درصد بار تصفیه بازجذب شده (٪)	
	سدیم	آب
لوله نزدیک	۶۵	۶۵
بازوی نازک نزولی لوله هنله	—	۱۰
بازوی نازک صعودی و بازوی ضخیم صعودی لوله هنله	۲۵	—
لوله حلقوی دور	۵	—
سیستم مجرای جمع کننده	۵ - ۴	۵ (طی بارگیری آب)، ۲۴ (طی دهیدراسیون)

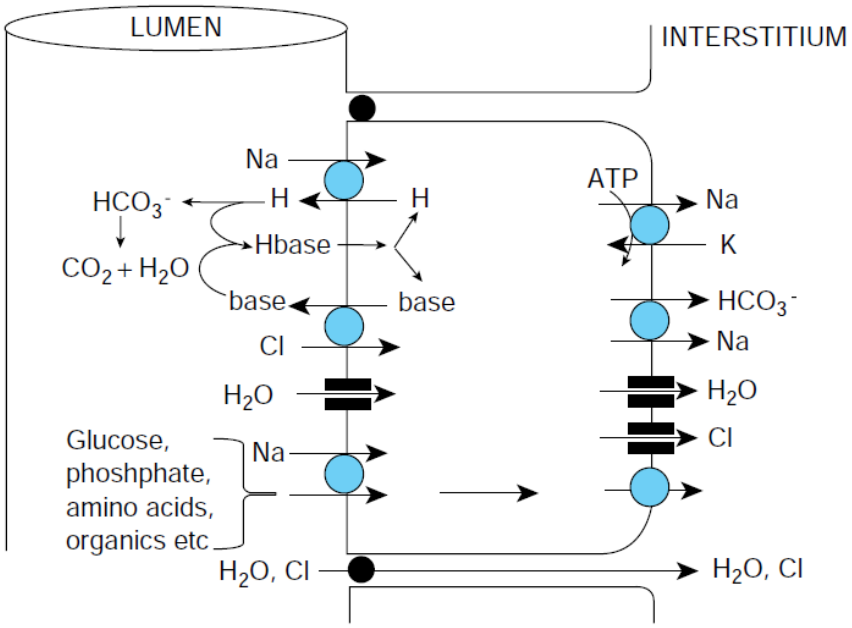
www.takbook.com

بازجذب کلر

به دلیل اینکه بازجذب کلر به بازجذب سدیم وابسته است، موقعیت‌های لوله‌ای که کلر را بازجذب می‌کنند و درصدهای کلر بازجذب شده توسط این بخش‌ها، مشابه سدیم است (جدول ۱-۶ را ببینید). هنگام بررسی بازجذب کلر، در نظر داشتن محدودیت‌های مطلق خنثی بودن الکتریکی مفید است: هر حجم نهایی مایعات بازجذب شده باید حاوی مقادیر برابر معادل‌های آنیونی و کاتیونی باشد. بیایید یک محاسبه گمانی کنیم. یک لیتر ماده تصفیه شده عادی حاوی ۱۴۰ mEq سدیم می‌باشد و بنابراین باید حاوی حدود ۱۴۰ mEq آنیون، عمدتاً کلر (۱۱۰ mEq) و بی کربنات (۲۴ mEq) باشد. (ما می گوییم "حدود" زیرا کاتیون‌ها [مانند پتاسیم و کلسیم] و آنیون‌های دیگری نیز [مانند سولفات و فسفات] وجود دارند که باید در محاسبه برای دستیابی به تعادل دقیق در نظر گرفته شوند، اما سهم آنها بسیار کمتر از سدیم، کلر و بی کربنات است.) اگر ۶۵٪ از سدیم تصفیه شده در لوله نزدیک بازجذب شود، $0.65 \times 140 = 91$ mEq سدیم در هر لیتر ماده تصفیه شده بازجذب می‌گردد. بنابراین حدود ۹۱ mEq از نوعی ترکیب کلر و بی کربنات نیز باید بازجذب شود تا همراه این سدیم باشد. همان طور که در فصل ۹ توصیف می‌شود، حدود ۹۰٪ از بی کربنات تصفیه شده در لوله نزدیک بازجذب می‌گردد ($0.9 \times 24 = 22$). این $91 - 22 = 69$ mEq کلر را باقی می‌گذارد که باید در لوله نزدیک بازجذب شود. این بیش از ۶۰٪ کلر تصفیه شده و تقریباً برابر بازجذب کسری سدیم و آب است.

برای درک بازجذب فعال ترانس سلولی کلر، لازم است بدانیم که مرحله انتقال مهم برای کلر، از مجرا به سلول است. فرآیند انتقال کلر در غشای مجرایی باید به غلظت کلر درون سلولی بالایی دست یابد تا موجب حرکت پایین کلر به خارج از سلول و غشای پایه-جانبی شود (البته حرکت کلر در طول غشای پایه-جانبی توسط پتانسیل منفی درون سلول نیز ترفیع می‌یابد). بنابراین، ناقلین کلر غشای مجرایی الزاماً عملی برای کلر مشابه عمل پمپ‌های Na-K-ATPase غشای پایه-جانبی برای سدیم دارند: از انرژی برای حرکت بالای کلر از مجرا به سلول بر خلاف شیب الکتروشیمیایی آن استفاده می‌کنند.

www.takbook.com



شکل ۶-۱- مسیرهای اصلی برای بازجذب سدیم، کلر و آب در لوله نزدیک. کل لوله نزدیک، مکان اصلی برای بازجذب نمک و آب است. ورود سدیم با ترشح یا جذب گسترده‌ای از مواد همراه است که ماده اصلی ترشحی، یون‌های هیدروژن از طریق آنتی پورتر NHE-3 هستند. این یون‌های هیدروژن با بی کربنات تصفیه شده و با باز آلی ترشح شده ترکیب می‌شوند (برای توضیح بیشتر، متن و فصل ۹ را ببینید). سدیم اضافی با گلوکز، آمینو اسیدها و فسفات وارد سیمپورت می‌شود. سدیم عمدتاً از طریق Na-K-ATPase غشا پایه-جانبی و همچنین در سیمپورت با بی کربنات به فضای بینابینی منتقل می‌شود. (همتایی میان سدیم و بی کربنات به صورت کامل در فصل ۹ توضیح داده شده است). کلری که در آنتی پورت با باز آلی وارد می‌شود، عمدتاً از طریق کانال‌ها خارج می‌گردد. به علاوه، مقدار زیادی از کلر به صورت بین سلولی بازجذب می‌شود. آب از طریق آکوا پورین‌ها به صورت بین سلولی و درون سلولی حرکت می‌کند. ATP، آدنوزین تری فسفات.

بر طبق غشای مجرایی نشان داده شده در شکل ۶-۱، مسیرهای اصلی (۱) جذب بین سلولی و (۲) یک مجموعه همراستای پیچیده از آنتی پورترهای Na-H و Cl-باز هستند (در بخش‌های بعدی توضیح داده می‌شود). این مکانیسم‌ها به حرکت سدیم در طول غشا وابسته هستند و بنابراین با بازجذب سدیم مرتبط می‌باشند.

بازجذب آب

با بار آب بالا، پاسخ کلیوی تولید ادرار پر حجم و بسیار رقیق است (اسمولالیته بسیار کمتر از پلاسمای خون است). در مقابل، طی یک وضعیت دهیدراسیون، حجم ادرار پایین و بسیار غلیظ است (یعنی اسمولالیته ادرار بسیار بیشتر از پلاسمای خون است). اسمولالیته بسیار متغیر ادرار، ما را به سمتی حیاتی از عملکرد کلیوی می‌برد. حیوانات خانگی باید بتوانند به صورت مستقل دفع نمک و آب را کنترل کنند، زیرا مصرف و کاهش آنها همیشه مرتبط نیست

www.takbook.com

(جداول ۶-۱ و ۶-۳ را ببینید). برای دفع آب به اضافه نمک و بر عکس (یعنی تولید گستره‌ای از اسمولالیته های مختلف ادرار)، کلیه‌ها باید بتوانند بازجذب مواد محلول را از بازجذب آب جدا کنند، یعنی "نمک را از آب جدا کنند." چگونه این کار را می‌کنند؟

جدول ۶-۳- مسیرهای عادی کسب و از دست دادن آب در بزرگسالان

مسیر	میلی لیتر در روز
جذب	
نوشیدنی	۱۲۰۰
غذا	۱۰۰۰
تولید متابولیکی	۳۵۰
کلی	۲۵۵۰
خروجی	
اتلاف غیر حساس (پوست و ریه‌ها)	۹۰۰
عرق	۵۰
در مدفوع	۱۰۰
ادرار	۱۵۰۰
کلی	۲۵۵۰

علی رغم وضعیت هیدراسیون، مجموعه اعمال بخش‌های لوله‌ای کلیوی پیش از لوله جمع کننده قشری، مواد محلول بیشتری از آب بازجذب می‌کند. این حجم بزرگی از مایع لوله‌ای رقیق را باقی می‌گذارد (~ 110 mOsm/kg H_2O) که وارد بخش محدود لوله جمع کننده قشری می‌شود. اگر فردی بیش از حد هیدراته باشد و بنابراین به حداکثر دفع آب نیاز داشته باشد، عمده این آب تنها از طریق سیستم مجرای جمع کننده می‌گذرد و در ادرار ظاهر می‌شود و تنها کمی بازجذب می‌گردد. در مقابل، هنگامی که فرد دهیدراته است، دفع آب باید پایین باشد. عمده این آب رقیق بازجذب می‌شود و حجم پایینی از ادرار غلیظ نهایی را باقی می‌گذارد. یک صفحه تعادل برای آب کل بدن در جدول ۳-۶ داده شده است. مقادیر میانگین وجود دارند که ممکن است تغییر چشمگیری داشته باشند. دو منبع آب بدن، آب تولید شده متابولیکی که عمدتاً حاصل از اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها است، و آب مصرفی به دست آمده از مایعات و مواد جامد (برای مثال، یک استیک نیم پخته حدود ۷۰٪ آب دارد) می‌باشند. چندین مکان وجود دارند که آب همیشه از آنها وارد محیط خارجی می‌شود: پوست، ریه‌ها، دستگاه گوارش و کلیه‌ها. جریان خون قاعدگی و در زنان شیرده، شیر پستان، دو منبع احتمالی دیگر اتلاف آب در زنان را تشکیل می‌دهند.

www.takbook.com

اتلاف آب با تبخیر از سلول‌های پوست و پوشش مسیرهای تنفسی، فرآیندی پیوسته است که اغلب اتلاف غیر حساس نام دارد، زیرا افراد از وقوع آن آگاه نیستند. آب اضافی طی تولید عرق از پوست تبخیر می‌شود. اتلاف آب مدفوع معمولاً بسیار کم است، اما می‌تواند در اسهال شدید باشد. اتلاف گوارشی نیز می‌تواند طی دوره‌های شدید استفراغ بالا باشد.

بازجذب آب همیشه در لوله نزدیک (۶۵٪ آب تصفیه شده)، بازوی نازک نزولی لوله هنله (۱۰٪) و سیستم مجرای جمع کننده (که کسر بازجذب بیشترین تغییر را دارد) رخ می‌دهد. مقایسه بازجذب آب و سدیم (جدول ۲-۶ را ببینید) چند نکته مهم را آشکار می‌کند. اول، بازجذب سدیم و آب در لوله نزدیک به یک میزان رخ می‌دهد. دوم، هر دو در لوله هنله نیز بازجذب می‌شوند، اما نه به نسبت‌های برابر. بخش لوله دخیل در بازجذب آب از بخش بازجذب سدیم متفاوت است و کسر سدیم بازجذب شده کامل توسط لوله، همیشه بیشتر از آب است (یعنی لوله در کل مکانی است که در آن نمک بازجذب می‌شود و آب اضافی در لوله نفرون باقی می‌ماند: "جدا کردن نمک از آب"). سوم، بازجذب سدیم، اما نه بازجذب آب در لوله پیچیده دور رخ می‌دهد. چهارم، هر دو در سیستم مجرای جمع کننده رخ می‌دهند، اما درصدهای بازجذب سدیم و آب در سیستم مجرای جمع کننده بسته به چند عامل، تفاوت چشمگیری دارند.

حرکت آب بر جهت شیب اسمزی می‌تواند از چند مسیر رخ دهد: انتشار خالص ساده از طریق دو لایه لیپیدی، از طریق آکواپورین ها در غشاهای پلاسمایی سلول‌های لوله‌ای و از طریق اتصالات محکم میان سلول‌ها. مقدار آبی که برای یک شیب اسمزی خاص حرکت می‌کند و مسیر آن، به نفوذپذیری آب اجزای مختلف سلولی بستگی دارد. غشاهای پایه-جانبی تمام سلول‌های کلیوی به دلیل حضور آکواپورین های پروتئینی که به عنوان منافذ آب عمل می‌کنند، نفوذپذیری بالایی به آب دارند: در نتیجه، اسمولالیته سیستولی همیشه نزدیک به درون شبکه اطراف است. عمده تنوع در غشای مجرایی و اتصالات محکم وجود دارد. بخش‌های لوله کلیوی با توجه به نفوذپذیری به آب، در ۳ گروه کلی قرار می‌گیرند: (۱) غشاهای مجرایی لوله نزدیک و بازوی نازک نزولی لوله هنله همیشه نفوذپذیری بالایی به آب دارند؛ (۲) غشای مجرایی بازوهای صعودی لوله هنله (نازک و ضخیم؛ از فصل ۱ به یاد بیاورید که تنها لوله‌های بلند دارای بازوهای نازک صعودی هستند) و غشاهای مجرایی لوله حلقوی دور، مانند اتصالات محکم، همیشه نفوذپذیری نسبی به آب دارند؛ و (۳) نفوذپذیری آب غشای مجرایی سیستم مجرای جمع کننده اساساً پایین است، اما می‌تواند به گونه‌ای تنظیم شود تا نفوذپذیری آب

www.takbook.com

آن به مقدار قابل توجهی افزایش یابد. این تفاوت‌ها در نفوذپذیری آب مسئول نواحی بازجذب آب و همچنین محدوده بزرگ بازجذب آب برای سیستم مجرای جمع کننده در جدول ۲-۶ هستند.

توانایی کلیه‌ها در تولید ادرار هیپراسموتیک حجم پایین، یک عامل تعیین کننده مهم توانایی بقا بدون آب است. کلیه انسان می‌تواند حداکثر غلظت ادراری ۱۴۰۰ mOsm/kg را در دهیدراسیون شدید تولید کند. این تقریباً ۵ برابر اسمولالیته پلاسما است. میانگین مجموع اوره، سولفات، فسفات، دیگر محصولات زائد و تعداد کمی از یون‌های غیر زائدی که هر روز دفع می‌شوند، معمولاً حدود ۶۰۰ mOsm/day می‌باشد. بنابراین، حداقل حجم آب که این توده مواد محلول در آن می‌تواند حل شود، تقریباً 600 mmol/1400 mOsm/L = 0.43 L/day است.

این حجم از ادرار به عنوان اتلاف آب الزامی شناخته می‌شود. یک حجم ثابت نیست، بلکه با حالات فیزیولوژیکی مختلف تغییر می‌کند. برای مثال، افزایش کاتابولیسم بافت، مانند هنگام ناشتایی یا ضربه، مواد محلول اضافی رها می‌کند و بنابراین اتلاف آب الزامی را افزایش می‌دهد. اتلاف آب الزامی هنگامی که فرد از مصرف آب بازمانده، به دهیدراسیون کمک می‌کند. برای مثال، اگر بتوانیم ادرار را با اسمولالیته ۶۰۰۰ mOsm/L تولید کنیم، اتلاف آب الزامی تنها ۱۰۰ mL آب خواهد بود و زمان بقا به شدت افزایش خواهد یافت. یک جونده صحرایی، مانند بزموش، این کار را می‌کند. این حیوان نیازی به نوشیدن آب ندارد، زیرا محتوای آب غذای او و آب تولید شده توسط متابولیسم مواد غذایی برای رسیدن به نیازهای او کافی است.

قسمت‌های مختلف نفرون

به دلیل اینکه می دانیم بازجذب آب توسط اختلاف‌های اسمولالیته در اپیتلیوم بخش‌های لوله‌ای نفوذپذیر به آب رانده می‌شود، وظیفه اصلی ما در مرور بخش‌های لوله‌ای منفرد، توصیف نحوه به وجود آمدن اختلاف‌های اسمولالیته ترانس لوله‌ای است. ما همچنین توضیح می‌دهیم که کلیه‌ها چگونه با جدا کردن نمک از آب و تشکیل یک ادرار هیپواسمزی یا هیپراسمزی، اسمولالیته های مختلف را تولید می‌کنند.

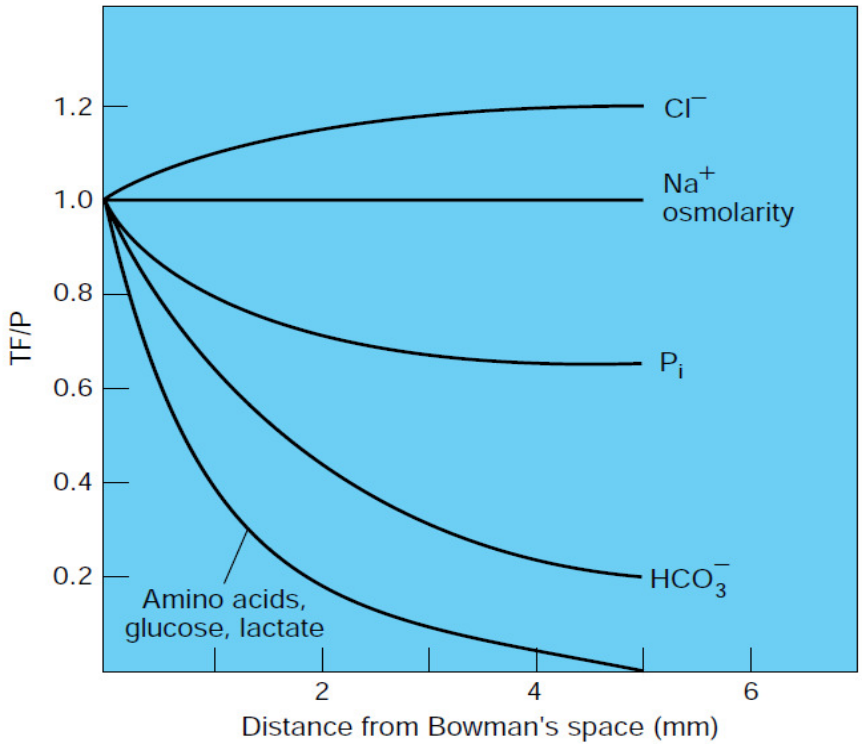
اصول مهمی که باید درباره بخش‌های لوله‌ای منفرد درک کرد، نحوه ارتباط بازجذب سدیم، کلر و آب با یکدیگر و نحوه تنوع میزان بازجذب کمی از یک بخش به بخش دیگر است.

www.takbook.com

لوله نزدیک

همان طور که در شکل ۱-۶ نشان داده شده، چند مرحله ورودی لوله‌ای در بازجذب فعال ترانس سلولی سدیم در لوله نزدیک دخیل هستند. در بخش ابتدایی (لوله حلقوی نزدیک)، کسر بزرگی از سدیم تصفیه شده از غشای مجرایی و از طریق آنتی پورت با پروتون‌ها وارد سلول می‌شود. همان طور که در فصل ۹ توصیف شد، این پروتون‌ها که توسط کربن دی اکسید و آب تأمین می‌شوند، موجب بازجذب فعال ثانویه بی کربنات تصفیه شده می‌گردند. بنابراین، در ابتدای لوله نزدیک، بی کربنات یک آنیون مهم است که با سدیم بازجذب می‌شود و غلظت بی کربنات مجرایی به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد (شکل ۶-۲). مواد غذایی آلی و فسفات نیز با سدیم بازجذب می‌شوند و غلظت‌های مجرایی آنها به سرعت کاهش می‌یابد. درصد بالایی از بازجذب کلر در لوله نزدیک از طریق انتشار بین سلولی رخ می‌دهد. البته غلظت کلر در کپسول بومن الزاماً مشابه پلاسما است (حدود ۱۱۰ mEq/L). اگرچه در راستای ابتدای لوله نزدیک، بازجذب آب که با شیب اسمزی ایجاد شده توسط بازجذب سدیم به علاوه مواد محلول و بیکربنات منتقل شده همراه رانده می‌شود، منجر به افزایش غلظت کلر در مجرای لوله‌ای کمی بالاتر از مویرگ‌های بین لوله‌ای می‌گردد (شکل ۶-۲ را ببینید). سپس با جریان مایعات در وسط و انتهای لوله نزدیک، این شیب غلظت که با بازجذب پیوسته آب حفظ می‌شود، نیروی محرک برای بازجذب کلر بین سلولی از طریق انتشار را فراهم می‌کند.

www.takbook.com



شکل ۶-۲- تغییرات در ترکیب مایعات لوله‌ای در راستای لوله پیچیده نزدیک. مقادیر زیر ۱/۰ نشان می‌دهند که ماده نسبتاً بیشتری از آب بازجذب شده است. غلظت‌های فسفات معدنی، بی کربنات، گلوکز و لاکتات، همه به سرعت در لوله نزدیک کاهش می‌یابند، زیرا این مواد به صورت فعال بسیار سریع‌تر از آب بازجذب می‌شوند. این به دلیل این است که این مواد ترجیحاً با سدیم در ابتدای لوله نزدیک بازجذب می‌شوند. در مقابل، غلظت کلر افزایش می‌یابد، زیرا بازجذب کلر پشت سدیم می‌ماند و بنابراین بازجذب آب در ابتدای لوله نزدیک رخ می‌دهد. TF، غلظت ماده در مایع لوله‌ای؛ P، غلظت آن در پلاسمای شریانی.

جزء مهمی از انتقال فعال کلر از مجرا به سلول در انتهای لوله نزدیک نیز وجود دارد. همان طور که در شکل ۶-۱ نشان داده شده، از آنتی پورترهای موازی Na-H و - Base- Cl استفاده می‌کند. انتقال کلر به درون سلول در اثر آنتی پورترهای پایینی بازهای آلی (از جمله فرمات و اگزالات) تحریک می‌شود که به صورت پیوسته در سلول با تجزیه اسیدهای آنها به یک پروتون و یک باز تولید می‌شوند. همزمان، پروتون‌های تولید شده در سلول با تجزیه اسیدها، به صورت فعال با آنتی پورترهای Na-H به درون مجرا منتقل می‌شوند. در مجرا، پروتون‌ها و بازهای آلی ترکیب می‌شوند تا اسید را تشکیل دهند، که یک مولکول خنثی است. سپس این اسید خنثی غیر قطبی از غشای مجرایی به سلول منتشر می‌شود، جایی که در آن کل فرآیند تکرار می‌گردد. بنابراین، دستیابی کلی آنتی پورترهای Na-H و CI-باز یکسان است، گویی CI و Na تنها با هم به درون سلول منتقل شده‌اند.

مهم این است که بازیافت پروتون‌ها و باز به این معنی است که اکثر پروتون‌ها مجرا را اسیدی نمی‌کنند، بلکه تنها با باز ترکیب می‌شوند و به سلول‌ها بازمی گردند. همچنین باید بدانیم که

www.takbook.com

همه نهایتاً برای ایجاد شیب برای سدیم که محرک آنتی پورتر Na-H مجرایی است، وابسته به Na-K-ATPases غشای پایه-جانبی هستند.

در مورد بازجذب آب، همان طور که اشاره شد، لوله نزدیک نفوذپذیری بسیار بالایی به آب دارد. این یعنی تفاوت‌های بسیار کم در اسمولالیته (زیر ۱ mOsm/L) برای تحریک بازجذب مقادیر بسیار بالای آب، معمولاً حدود ۶۵٪ آب تصفیه شده، کافی هستند. این اختلاف اسمولالیته توسط بازجذب مواد محلول ایجاد می‌شود. البته اسمولالیته مایع لوله‌ای تازه تصفیه شده در ابتدای لوله نزدیک، الزاماً مشابه پلاسما و مایع فضای بینابینی‌ای است. سپس با بازجذب مواد محلول از لوله نزدیک، حرکت این ماده محلول به خارج از مجرا، اسمولالیته مجرایی را در مقایسه با مایع فضای بینابینی پایین می‌آورد (یعنی غلظت آب را افزایش می‌دهد). همزمان، موجب افزایش اسمولالیته مایع فضای بینابینی نیز می‌شود. (اسمولالیته فضای بینابینی تنها کمی افزایش می‌یابد، زیرا ریزش بالا از طریق مویرگ‌های اطراف لوله‌ای، اسمولالیته فضای بینابینی را نزدیک به مقدار پلاسما نگه می‌دارد.) شیب اسمزی از مجرا تا مایع فضای بینابینی موجب اسمز آب از مجرا به غشای پلاسمایی به واسطه آکواپورین ها و اتصالات محکم در مایع فضای بینابینی می‌شود. همان طور که در فصل ۴ توضیح داده شد، نیروهای استارلینگ در مویرگ‌های اطراف لوله‌ای فضای بینابینی به نفع بازجذب هستند و بنابراین آب و مواد محلول وارد مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شوند و به گردش خون عمومی بازمی گردند.

واژه مواد محلول برای توصیف نحوه ایجاد اختلاف اسمولالیته بین مجرا و مایع فضای بینابینی توسط مواد محلول به کار رفت. اگرچه تا به حال باید واضح شده باشد که می‌توانستیم به سادگی بگوییم "سدیم" زیرا عملاً بازجذب تمام مواد محلول توسط لوله نزدیک وابستگی مستقیم یا غیر مستقیم با بازجذب سدیم دارد (جدول ۶-۴). به بیان دیگر، در سدیم و مواد محلولی که بازجذب آن‌ها به طریقی با سدیم همراه است، بازجذب عمده قابل توجه تمام مواد محلول بازجذب شده را تشکیل می‌دهد. بنابراین، واژگان بازجذب سدیم و بازجذب مواد محلول کلی هنگام در نظر گرفتن لوله نزدیک، تقریباً قابل تعویض هستند.

www.takbook.com

جدول ۶-۴- خلاصه مکانیسم‌هایی که توسط آنها بازجذب سدیم محرک بازجذب مواد دیگر در لوله نزدیک می‌شود.

بازجذب سدیم ...
۱. اختلاف اسمولالیته ترانس لوله‌ای را ایجاد می‌کند که به نفع بازجذب آب با اسمز است؛ در مقابل، بازجذب آب بر بسیاری از مواد محلول لوله‌ای تمرکز می‌کند (مانند کلر و اوره)، بنابراین به نفع بازجذب آن‌ها با انتشار است.
۲. با انتقال همراه در غشای مجرایی، بازجذب بسیاری از مواد غذایی آلی، فسفات و سولفات را انجام می‌دهد.
۳. با انتقال متقابل در غشای مجرایی، یون هیدروژن را ترشح می‌کند؛ این یون‌های هیدروژن برای بازجذب بی کربنات لازم هستند (همان طور که در فصل ۹ توصیف شده).
۴. با انتقال همراه غیر مستقیم در غشای مجرایی، کلر را بازجذب می‌کند (ناقلین متقابل همسوی Na/H و CI/باز).

با توجه به میزان بالای سدیم بازجذب شده، چگونه غلظت سدیم مجرایی و اسمولالیته به صورت پیشرونده در راستای لوله نزدیک کاهش نمی‌یابد؟ همان طور که در شکل ۲-۶ نشان داده شده، هر دو تقریباً برابر مقادیر خود در پلاسما باقی می‌مانند. در واقع، مقادیر مجرایی کمی کمتر از مقادیر پلاسمایی هستند، اما اختلاف معمولاً بسیار کم است و نمی‌توان آن را تشخیص داد. به یاد داشته باشید که ما اینجا با غلظت‌های سدیم و مواد محلول کلی مقابله می‌کنیم (اسمولالیته). در حالی که ۶۵٪ توده سدیم تصفیه شده و مواد محلول کلی توسط انتهای لوله نزدیک بازجذب شده، پس عملاً همین درصد آب تصفیه شده است. این به دلیل این است که نفوذپذیری آب لوله نزدیک به قدری زیاد است که بازجذب غیر فعال آب همیشه همپای بازجذب مواد محلول کلی است. بنابراین، غلظت‌های سدیم و مواد محلول کلی (اسمولالیته) بر خلاف جرم آنها، طی عبور مایع از لوله نزدیک، عملاً بدون تغییر باقی می‌ماند. بنابراین این فرآیند بازجذب حجم ایزواسمزی نام دارد.

مثال خوبی از اتفاقی که هنگام اختلال میان اتصالات محکم سدیم و بازجذب آب می افتد، پدیده‌ای به نام پر ادراری اسمزی است. واژه پر ادراری به معنای افزایش جریان ادرار است و پر ادراری اسمزی حاکی از موقعیتی است که در آن افزایش جریان ادرار به دلیل میزان بالا و غیر عادی هر ماده‌ای در مایع تصفیه شده گلومرولی است که به صورت ناکامل توسط لوله نزدیک بازجذب می‌شود یا اصلاً بازجذب نمی‌شود. با آغاز بازجذب آب در این بخش، پس از بازجذب سدیم، غلظت هر ماده محلول بازجذب نشده افزایش می‌یابد و حضور اسمزی در اینجا موجب تعویق بازجذب آب (و همچنین به سمت پایین) می‌شود. به علاوه، ناتوانی آب در دنبال کردن سدیم موجب کاهش جزئی غلظت سدیم در مجرای لوله‌ای نزدیک زیر مایع فضای بینابینی آب می‌شود. این اختلاف غلظت گرچه کم است، ولی موجب تحرک انتشار غیر فعال خالص سدیم در اپیتلیوم (عمدتاً اتصالات محکم) به مجرا می‌شود (به یاد داشته باشید که لوله

www.takbook.com

نزدیک یک اپیتلیوم دارای "نشتی" است و انتقال سدیم یک سیستم محدود به شیب است) و منجر به انتقال سدیم بیشتری از حد عادی در مجرا شده و به لوله هنله می‌رود. بنابراین، پر ادراری اسمزی موجب بازداری بازجذب آب و سدیم (و همچنین یون‌های دیگر) می‌شود. پر ادرار اسمزی می‌تواند در افرادی با دیابت شیرین کنترل نشده رخ دهد؛ بار تصفیه شده گلوکز فراتر از بیشینه لوله‌ای T_m برای این ماده می‌رود و سپس گلوکز بازجذب نشده به عنوان یک پر ادراری اسمزی عمل می‌کند.

لوله هنله

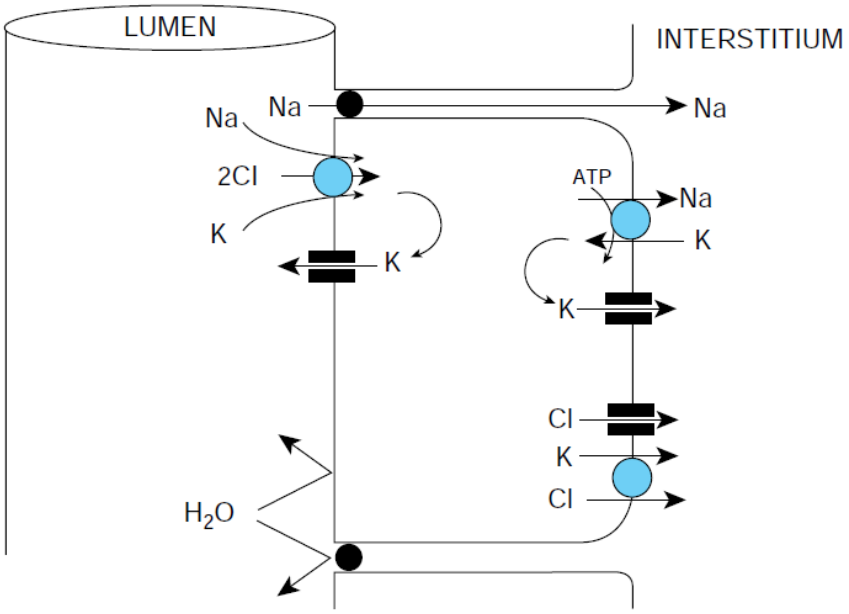
همان طور که پیش از این بیان شد (جدول ۶-۲ را ببینید)، لوله هنله به صورت کلی همیشه نسبت بیشتری از سدیم و کلر را (حدود ۲۵٪ بار تصفیه شده) در مقایسه با آب (۱۰٪ آب تصفیه شده) بازجذب می‌کند. این یک تفاوت کلیدی از لوله نزدیک است که همیشه آب و سدیم را در نسبت‌های الزاماً برابری بازجذب می‌کند.

همچنین همان طور که در جدول ۶-۲ نشان داده شده، بازجذب سدیم کلرید و آب در مکان‌های مختلف اتفاق می افتد. بازوی نزولی سدیم یا کلر را به میزان چشمگیری بازجذب نمی‌کند، اما نفوذپذیری بالایی به آب دارد و آن را بازجذب می‌کند. در مقابل، بازوهای صعودی (نازک و ضخیم) سدیم و کلر را بازجذب می‌کنند، اما بازجذب آب کمی دارند (زیرا نفوذپذیری کمی به آب دارند).

مکانیسم‌های بازجذب سدیم و کلر توسط بازوهای صعودی چه هستند؟ این‌ها معمولاً در بازوی نازک صعودی غیر فعال و در بازوی ضخیم صعودی فعال هستند. بازجذب آب در بازوی نزولی (بحث بعدی را ببینید) بر سدیم مجرایی تمرکز می‌کند و یک شیب مساعد برای بازجذب غیر فعال سدیم ایجاد می‌کند. اپیتلیوم بازوی نازک صعودی اجازه می‌دهد این شیب احتمالاً با مسیر بین سلولی، بازجذب را تحریک کند. با ورود مایع لوله‌ای به بازوی ضخیم صعودی، خصوصیات انتقال اپیتلیوم دوباره تغییر می‌یابند و فرآیندهای فعال غالب می‌شوند. همان طور که در شکل ۳-۶ نشان داده شده، مرحله ورود اصلی مجرایی برای سدیم و کلر این بخش از طریق سیمپورتر Na-K-2Cl است (ایزوفرم NKCC2). این سیمپورتر، هدف رده مهمی از داروهای ادرار آور است که مجموعاً به عنوان داروهای ادرار آور حلقوی شناخته می‌شوند و شامل داروهای فروزماید (لازیکس) و بومتانید می‌باشند. غشای مجرایی این بخش یک ایزوفرم

www.takbook.com

آنتی پورتر Na-H نیز دارد که مانند ایزوفرم در لوله نزدیک، مکانیسمی دیگر برای حرکت سدیم به سلول فراهم می‌کند.



شکل ۶-۳- مسیرهای انتقال اصلی برای سدیم و کلر در بازوی ضخیم صعودی سلول‌ها درون لوله هنله. ناقل اصلی در بازوی ضخیم صعودی، سیمپورتر Na-K-2Cl است (NKCC) که هدف بازداری توسط داروهای ادرار آور حلقوی مانند فروزماید و بومتانید می‌باشد. علاوه بر NKCC، سلول‌ها حاوی کانال‌های پتاسیمی نیز می‌باشند که پتاسیم را از داخل سلول به مجرا و فضای بینابینی بازیافت می‌کنند (فصل ۸ را ببینید). به غیر از مسیرهای ترانس سلولی، مقداری از سدیم نیز به صورت بین سلولی در پاسخ به پتانسیل مثبت مجرا حرکت می‌کند. غشاهای رأسی و اتصالات محکم، نفوذپذیری بسیار پایینی به آب دارند. به دلیل اینکه سلول‌ها نمک را جذب می‌کنند اما نه آب را، بازوی ضخیم صعودی نقطه‌ای در نفرون است که در آن نمک از آب جدا می‌شود. این نهایتاً اجازه کنترل مستقل دفع آب و نمک را می‌دهد. نقص در NKCC، کانال پتاسیمی بازیافتی و کانال کلر غشا پایه-جانبی، به ترتیب منجر به ۳ نوع مختلف سندرم بارتر می‌شود. ATP، آدنوزین تری فسفات.

سیمپورتر Na-K-2Cl به انتقال مقادیر برابر پتاسیم و سدیم نیاز دارد. اگرچه، در مجرا پتاسیم بسیار کمتری نسبت به سدیم وجود دارد و به نظر می‌رسد که مجرا پیش از بازجذب سدیم، دچار کمبود پتاسیم خواهد شد. جالب است که غشای مجرایی تعداد زیادی کانال پتاسیمی دارد که اجازه نشتی عقبی عمده پتاسیم منتقل شده به سلول با سیمپورتر Na-K-2Cl را می‌دهند (همان طور که در فصل ۸ توصیف می‌شود، پتاسیم بین سیستول و مجرا برای موجود شدن فعالیت سیمپورتر با سدیم و کلر، بازیافت می‌شود). بنابراین تحت شرایط عادی، پتاسیم مجرایی موجب محدودیت بازجذب سدیم و کلر از طریق سیمپورترهای Na-K-2Cl نمی‌شود. علاوه بر بازجذب فعال ترانس سلولی سدیم، درصد بالایی از بازجذب کل سدیم (شاید تا ۵۰٪) در این بخش توسط انتشار بین سلولی رخ می‌دهد. رسانایی بین سلولی بالایی برای سدیم در

www.takbook.com

بازوی ضخیم صعودی وجود دارد و پتانسیل مجرایی در این بخش مثبت است که نیروی محرک قابل توجهی برای کاتیون‌ها می‌باشد. (در فصل‌های بعدی می‌بینیم که این مسیر بین سلولی اجازه بازجذب قابل توجه پتاسیم و کلسیم را نیز می‌دهد.) اگرچه، هیچ کدام از این موارد بدون عملکرد مداوم Na-K-ATPase در غشای پایه-جانبی رخ نمی‌دهند.

برای خلاصه کردن مهم‌ترین خصوصیات لوله هنله، باید بگوییم که بازوی نزولی آب را بازجذب می‌کند و نه سدیم کلرید را، در حالی که بازوی صعودی سدیم کلرید را بازجذب می‌کند و نه آب را و خالص لوله به عنوان یک کل، بازجذب نمک بیشتری نسبت به آب است. بازوی صعودی بخش رقیق کننده نام دارد و به دلیل اینکه لوله هنله به عنوان یک کل، مواد محلول بیشتری را نسبت به آب بازجذب کرده، مایعی که لوله را ترک می‌کند و وارد لوله پیچیده دور می‌شود، در مقایسه با پلاسما، هیپواسمزی است (رقیق‌تر است).

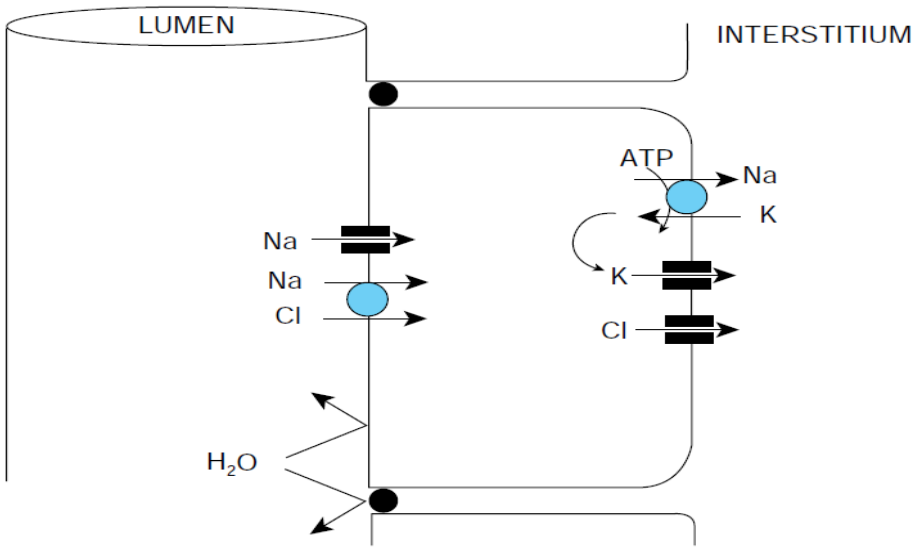
لوله حلقوی دور

مرحله ورود مجرایی اصلی در بازجذب فعال سدیم و کلر توسط لوله حلقوی دور از طریق سیمپورتر Na-Cl صورت می‌گیرد (شکل ۶-۴). خصوصیات این ناقل تفاوت چشمگیری از سیمپورتر TAL Na-K-2Cl دارند و به داروهای مختلف حساس است. به ویژه سیمپورتر Na-Cl توسط داروهای ادرار آور تیازید، از جمله هیدروکلر تیازید، مسدود می‌شود. (کانال‌های سدیمی مانند کانال‌های موجود در سلول‌های اصلی لوله جمع کننده نیز در لوله حلقوی دور وجود دارند.)

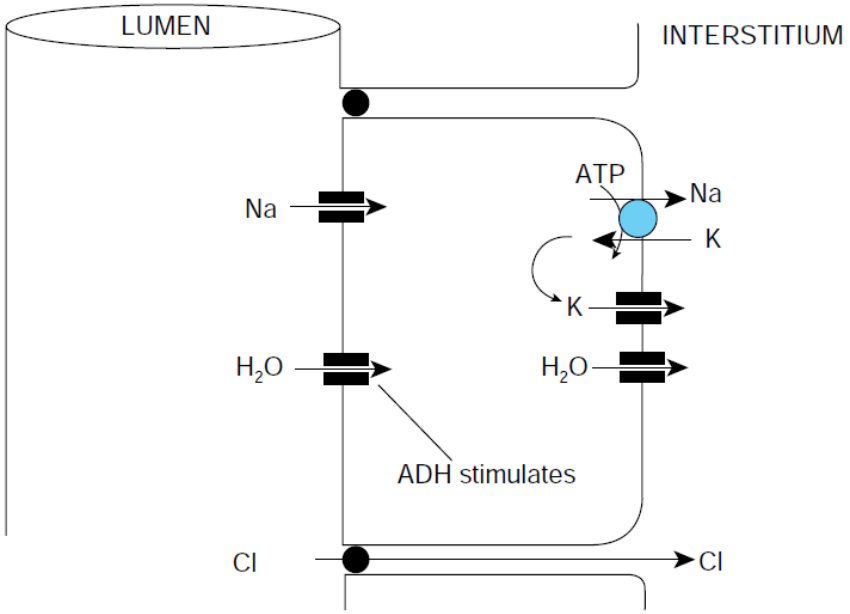
سیستم مجرای جمع کننده

در مجاری جمع کننده، تقسیم کار میان چند نوع سلول مختلف وجود دارد. بازجذب سدیم و آب با سلول‌های اصلی همراه است (به دلیل اینکه حدود ۷۰٪ از سلول‌ها را تشکیل می‌دهند، سلول اصلی نامیده می‌شوند؛ شکل ۶-۵). سلول‌های اصلی نقش مهمی در حفظ همئوستازی پتاسیم نیز بازی می‌کنند (فصل ۸ را ببینید). بازجذب کلر می‌تواند تا بخشی از طریق مسیرهای بین سلولی رخ دهد، اما بازجذب فعال نیز با گروه دیگری از سلول‌های جمع کننده، یعنی سلول‌های اینترکاله همراه است (شکل ۹-۳ را ببینید).

www.takbook.com



شکل ۶-۴- مسیرهای انتقال اصلی برای سدیم و کلر در لوله حلقوی دور. غشای رأسی حاوی سیمپورتر Na-Cl می‌باشد (NCC) که هدف بازداری توسط داروهای ادرار آور تیازید است. مقداری بازجذب سدیم نیز از طریق کانال‌های سدیمی رأسی (ENaCs) رخ می‌دهد. غشاهای رأسی و اتصالات محکم نفوذپذیری بسیار پایینی به آب دارند. نقص در NCC منجر به سندرم گیتلمن می‌شود. ATP، آدنوزین تری فسفات.



شکل ۶-۵- مسیرهای انتقال اصلی برای سدیم، کلر و آب در سلول‌های اصلی مجرای جمع کننده قشری (CCD). سلول‌های اصلی، انواع سلول‌های مهم در CCD هستند. بازجذب سدیم از طریق کانال‌های سدیمی رأسی (ENaC) صورت می‌گیرد. فعالیت ENaC توسط هورمون آلدوسترون کنترل می‌شود (شکل ۷-۱۱ و متن همراه در فصل ۷ را ببینید). بازجذب کلر از طریق مسیر بین سلولی غیر فعال است. بازجذب آب از طریق آکواپورین ها رخ می‌دهد که فعالیت آنها توسط هورمون ضد ادراری (ADH) کنترل می‌شود. ATP، آدنوزین تری فسفات.

www.takbook.com

سلول‌های اصلی سدیم را بازجذب می‌کنند؛ مرحله ورودی مجرایی از طریق کانال‌های سدیمی اپیتلیال صورت می‌گیرد. تنظیم این مرحله ورودی اهمیت ویژه‌ای برای فیزیولوژی کل بدن دارد و ما درباره این موضوع در فصل ۷ صحبت می‌کنیم. مقداری از بازجذب سدیم کلرید در مجاری جمع کننده مدولاری، احتمالاً از طریق برخی کانال‌های سدیمی اپیتلیال ادامه می‌یابد. درباره بازجذب آب در بخش‌های لوله‌ای فراتر از لوله هنله چطور؟ نفوذپذیری لوله حلقوی دور به آب همیشه بسیار پایین و بدون تغییر است و مشابه بازوهای صعودی لوله هنله می‌باشد. بر این طبق، با جریان مایعات در لوله حلقوی دور و ادامه بازجذب سدیم کلرید، عملاً هیچ آبی بازجذب نمی‌شود. نتیجه این است که مایع هیپواسمزی که از بازوی ضخیم صعودی لوله هنله وارد لوله حلقوی دور می‌شود، هیپواسمزی تر می‌شود. بنابراین، لوله حلقوی دور مانند بازوهای صعودی لوله هنله، به عنوان بخش رقیق کننده عمل می‌کند و موجب جداسازی فراتر نمک از آب می‌شود.

در مقابل، نفوذپذیری سیستم مجرای جمع کننده به آب — بخش‌های قشری و مدولاری — در معرض کنترل فیزیولوژیکی توسط هورمون ضد ادراری در گردش خون قرار دارد (ADH؛ شکل ۵-۶ را ببینید). مجرای جمع کننده مدولاری داخلی حداقل نفوذپذیری به آب حتی در غیاب ADH را دارد، اما مدولاری خارجی و نواحی قشری، بدون ADH نفوذپذیری بسیار پایین‌تری به آب دارند.

بنابراین بسته به سطوح ADH، نفوذپذیری آب برای عمده سیستم مجرای جمع کننده می‌تواند بسیار پایین، بسیار بالا یا بین این دو باشد. هنگامی که نفوذپذیری آب بسیار پایین است، مایع هیپواسمزی که از لوله حلقوی دور وارد سیستم مجرای جمع کننده می‌شود، با جریان در مجاری، هیپواسمزی باقی می‌ماند. هنگامی که این مایع به بخش مدولاری مجاری جمع کننده می‌رسد، حال یک شیب اسمزی بالا به نفع بازجذب وجود دارد که تا حدی رخ می‌دهد. یعنی گرچه بازجذب آب قشری کمی بدون ADH وجود دارد (جایی که معمولاً عمده بازجذب دور می‌دهد)، هنوز بازجذب مدولاری محدودی به دلیل شیب اسمزی بالا وجود دارد. اگرچه، به دلیل وجود حجم لوله‌ای بالا (در قشر بازجذب نشد)، عمده آبی که وارد مجرای جمع کننده مدولاری می‌شود، به حالب جریان می‌یابد. نتیجه، دفع حجم بالایی از ادرار هیپواسمزی (رقیق) یا پر ادراری آب است.

در پر ادراری آب، آخرین بخش لوله‌ای در بازجذب مقادیر بالای آب، بازوی نزولی لوله هنله است؛ در تمام بخش‌های بعدی، بازجذب مواد محلول (عمدتاً سدیم کلرید) ادامه می‌یابد، اما

www.takbook.com

بازجذب آب به حداقل می‌رسد (گرچه در مدولای داخلی صفر نیست). دقت کنید که حتی هنگامی که بازجذب آب کمی فراتر از لوله هنله رخ می‌دهد، بازجذب سدیم تا حد بالایی به تعویق نمی‌افتد. بنابراین، غلظت سدیم درون لوله‌ای می‌تواند تقریباً تا صفر در این بخش‌های لوله‌ای کاهش یابد و اسمولالیته به ۵۰ mOsm/kg برسد. (این احتمال دارد، زیرا این بخش‌های لوله‌ای، اپیتلیای "محکم" هستند و علی رغم شیب بالای الکتروشیمیایی به نفع انتشار، نشتی عقبی بسیار کم سدیم از فضای بینابینی به مجرای لوله‌ای وجود دارد.)

هنگامی که نفوذپذیری آب سیستم مجرای جمع کننده بسیار بالا است و نه بسیار پایین، چه اتفاقی می افتد؟ با ورود مایع هیپواسمزی به سیستم مجرای جمع کننده از لوله حلقوی دور و جریان در مجاری جمع کننده قشری، آب به سرعت بازجذب می‌شود. این به دلیل اختلاف بالای اسمولالیته میان مایع مجرایی هیپواسمزی و مایع فضای بینابینی ایزواسمزی قشر است (۲۸۵ mOsm/kg). در اصل، مجرای جمع کننده قشری حجم بالایی از آب را که با بازجذب مواد محلول در بازوهای صعودی لوله هنله و لوله حلقوی دور همراه نبود، بازجذب می‌کند. پس از اینکه اسمولالیته مایع مجرایی به مایع فضای بینابینی رسید، مجرای جمع کننده قشری مشابه لوله نزدیک رفتار کرده و نسبت حدوداً برابری با ماده محلول (عمدتاً سدیم کلرید) و آب را بازجذب می‌کند. نتیجه این است که مایع لوله‌ای که مجرای جمع کننده قشری را برای ورود به مجرای جمع کننده مدولاری ترک می‌کند، در مقایسه با پلاسمای قشری ایزواسمزی است و حجم آن در مقایسه با میزان وارد شده از لوله دور به شدت کاهش می‌یابد.

در مجرای جمع کننده مدولاری، بازجذب مواد محلول ادامه می‌یابد، اما بازجذب آب به نسبت بیشتر است. به بیان دیگر، مایع لوله‌ای هیپراسمزی تر می‌شود و حجم آن هنگام عبور از مجاری جمع کننده مدولاری کاهش می‌یابد، زیرا مایع فضای بینابینی مدولا به دلایلی که درباره آنها بحث خواهیم کرد، بسیار هیپراسمزی است.

ADH چگونه نفوذپذیری آب اپیتلیال را از بسیار پایین به بسیار بالا تغییر می‌دهد؟ نامی جایگزین برای ADH، وازوپرسین است، زیرا این هورمون می‌تواند شریانچه‌ها را نیز منقبض کرده و بنابراین باعث افزایش فشار خون شریانی شود، اما اثر کلیوی اصلی ADH، ضد ادراری است (یعنی "در برابر حجم بالای ادرار"). در غیاب ADH، نفوذپذیری آب در مجرای جمع کننده مدولاری خارجی و قشری بسیار پایین است و آب کمی از این بخش‌ها بازجذب می‌شود و منجر به پر ادراری آب می‌شود. از طرف دیگر، در حضور غلظت‌های بالای پلاسمایی ADH،

www.takbook.com

نفوذپذیری آب تمام نواحی مجاری جمع کننده بالا است و تنها حجم کمی از ادرار هیپراسمزی خارجی دفع می‌شود. اگرچه پاسخ لوله‌ای به ADH بسیار پایین یا غایب است، اما با افزایش غلظت پلاسمای ADH طی یک محدوده خاص، افزایش درجه‌ای دارد و بنابراین اجازه تنظیم دقیق نفوذپذیری آب مجرای جمع کننده و بنابراین بازجذب آب را می‌دهد. (کنترل ترشح ADH در فصل ۷ توصیف شده است.) ADH در مجاری جمع کننده بر سلول‌های اصلی همانند سلول‌هایی که سدیم را بازجذب می‌کنند، عمل می‌کند (و همان طور که در قصل ۸ خواهیم دید، همانند ترشح پتاسیم). گیرنده‌های کلیوی برای ADH (گیرنده‌های وازوپرسین نوع ۲) در غشای پایه-جانبی سلول‌های اصلی هستند و از گیرنده‌های عروقی (وازوپرسین نوع ۱). متفاوت می‌باشند. اتصال ADH توسط گیرنده‌های خود منجر به فعالسازی آدنیلات سیکلاز می‌شود که تولید درون سلولی آدنوزین مونوفسفات حلقوی را کاتالیز می‌کند. این پیامبر ثانوی، با رویدادی از توالی‌ها موجب القای حرکت وزیکول‌های درون سلولی و ترکیب آنها با غشای لوله‌ای می‌شود. از فصل ۴ به یاد بیاورید که این یکی از روش‌های تنظیم نفوذپذیری غشا است. وزیکول‌ها حاوی یک ایزوفرم پروتئین کانال آب، یعنی آکواپورین ۲ می‌باشند که آب می‌تواند از طریق آن حرکت کند تا غشای مجرایی نفوذپذیری بالایی به آب پیدا کند. در غیاب ADH، آکواپورین ها با اندوسیتوز از غشای مجرایی برداشته می‌شوند. (همان طور که پیش از این بیان شد، نفوذپذیری آب غشاهای پایه-جانبی سلول‌های اپیتلیال کلیوی به دلیل حضور پیوسته دیگر ایزوفرم های آکواپورین، همیشه بالا است؛ بنابراین، نفوذپذیری غشای مجرایی محدود کننده میزان است.)

غلظت ادراری: شیب اسمزی مدولاری

کلیه‌ها می‌توانند ادار هیپواسمزی، ایزواسمزی یا هیپراسمزی تولید کنند. تولید ادرار هیپواسمزی یک فرآیند قابل درک است: لوله‌ها (به ویژه بازوی ضخیم صعودی لوله هنله) مواد محلول بیشتری نسبت به آب بازجذب می‌کنند و مایع رقیقی که در لوله باقی می‌ماند، دفع می‌شود. تولید ادرار هیپراسمزی نیز مستقیم است و در آن بازجذب آب از لوله به فضای بینابینی هیپراسمزی آن مایع مجرایی را تغلیظ می‌کند و ادرار غلیظ برای دفع باقی می‌گذارد. سؤال این است که کلیه‌ها چگونه در فضای بینابینی مدولاری، ادرار هیپراسمزی ایجاد می‌کنند؟ نه تنها فضای بینابینی مدولاری هیپراسمزی است، بلکه یک شیب اسمولالیته از یک مقدار تقریباً ایزواسمزی در مرز قشری مدولاری تا حداکثر بیش از ۱۰۰۰ mOsm/kg در

www.takbook.com

برجستگی وجود دارد. این مقدار اوج به سختی ثابت نیست؛ متغیری است که بسته به شرایط تغییر می‌کند. طی دوره‌های کمبود آب و دهیدراسیون زمانی که دفع ادراری در پایین‌ترین حد خود است، بیشترین مقدار را دارد و تنها تا نیمی از از آن طی هیدراسیون مازاد "شسته می‌شود" و دفع ادراری بالا است. برخی جوانب نحوه ایجاد شیب اسمزی مدولاری توسط کلیه‌ها هنوز مبهم هستند. اگرچه، نکات الزامی واضح هستند و حال ما بر این نکات الزامی تمرکز می‌کنیم.

ابتدا باید تمایز میان توسعه شیب اسمزی مدولاری در مقابل حفظ آن پس از ایجاد را درک کنیم. در وضعیت ثابت، باید تعادل وجود داشته باشد، یعنی هر ماده‌ای که از طریق لوله یا عروق خونی وارد مدولا می‌شود، باید مدولا را از طریق لوله یا عروق خونی ترک کند. اگرچه طی توسعه شیب، تجمعات موقتی از مواد محلول وجود دارند و طی شستشوی شیب، اتلاف آنها وجود دارد. در توصیف شیب اسمزی مدولاری، از لحاظ مفهومی ساده‌تر است تا از وضعیتی آغاز کنیم که در آن شیبی وجود ندارد و سپس توسعه آن در طول زمان را دنبال کنیم. اجزای اصلی سیستمی که شیب اسمزی مدولاری را توسعه می‌دهند به این شرح هستند: (۱) انتقال فعال NaCl توسط بازوی ضخیم صعودی، (۲) استقرار غیر معمول عروق خونی و بخش‌های نفرون در مدولا که در آن اجزای نزولی نزدیک به اجزای صعودی هستند؛ و (۳) بازیافت اوره بین مجاری جمع کننده مدولاری و بخش‌های عمیق لوله‌های هنله (شکل ۵-۳).

برای توسعه شیب اسمزی در درون شبکه مدولاری، باید ته نشستی از مولد محلول در مازاد آب وجود داشته باشد. بازجذب سدیم و کلر توسط بازوی ضخیم صعودی این کار را می‌کند. در اتصال میان مدولای داخلی و خارجی، بازوهای صعودی تمام لوله‌های هنله، بلند یا کوتاه، به نواحی ضخیم تبدیل می‌شوند و تا زمان رسیدن به کپسول‌های بومن اصلی که قشر از آنها برمی خیزد، ضخیم باقی می‌مانند. با بازجذب مواد محلول بدون آب و رقیق کردن مایع مجرایی، همزمان مواد محلول را بدون آب به فضای بینابینی اطراف می‌افزایند. این عمل بازوی ضخیم صعودی کاملاً الزامی است و کلید تمام اتفاقات است. اگر انتقال در بازوی ضخیم صعودی بازداشته شود (توسط داروهای ادرار آور حلقوی که سیمپورتر Na-K-2Cl را مسدود می‌کنند)، پس مجرا رقیق نمی‌شود و وارد فضای بینابینی نمی‌گردد و ادرار ایزواسمزی می‌شود. برای آن بخش‌های بازوی ضخیم صعودی در قشر، مواد محلول بازجذب شده به سادگی با مواد بازجذب شده توسط لوله‌های حلقوی نزدیک ترکیب می‌شوند. به دلیل اینکه قشر حاوی مویرگ‌های اطراف لوله‌ای فراوان و جریان خون بالا می‌باشد، مواد بازجذب شده فوراً وارد عروق

www.takbook.com

می‌شوند و به گردش خون عمومی بازمی گردند. اگرچه در مدولا، آناتومی عروق و جریان خون کاملاً متفاوت هستند و مواد محلول بازجذب شده که طی ایجاد شیب اسمزی در فضای بینابینی مدولاری خارجی انباشته شده‌اند، فوراً از بین نمی‌روند، یعنی تجمع می‌یابند. درجه تجمع، عملکردی از آرایش عروق مستقیم، خصوصیات نفوذپذیری آنها و حجم خون جاری درون آنها است.

همان طور که در فصل ۱ توصیف شد، خون از طریق توده‌های موازی عروق مستقیم نزولی و صعودی وارد مدولای خارجی می‌شود و آن را ترک می‌کند. این عروق به سدیم نفوذپذیر هستند و اکثر سدیم منتقل شده توسط بازوهای ضخیم صعودی به فضای بینابینی مدولای خارجی را جذب می‌کنند. عروق مستقیم صعودی سدیم را به گردش خون عمومی بازمی گردانند، اما عروق نزولی آن را در مدولای داخلی توزیع می‌کنند که در آن به خارج از اندوتلیای عروق مستقیم و مویرگ‌های میان توده‌ای که آنها را تغذیه می‌کنند، منتشر می‌کنند و بنابراین محتوای سدیم (و اسمولالیته) را در مدولا افزایش می‌دهند. در اینجا است که آناتومی عروق اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. اگر خون مدولاری با غلظت سدیم افزایش یافته به سادگی وارد سیستم تخلیه وریدی شود، افزایش جزئی بسیار کمی در غلظت سدیم رخ می‌دهد. اگرچه، مویرگ‌های میان توده‌ای به عروق مستقیم صعودی که نزدیک عروق مستقیم نزولی قرار دارند، تخلیه می‌شوند. دیواره‌های عروق مستقیم صعودی روزنه دار هستند و اجازه تبادل سریع و کامل آب و مواد محلول کوچک میان پلاسما و فضای بینابینی را می‌دهند. با افزایش محتوای سدیم کلی مدولا، خون در عروق صعودی غلظت سدیم بسیار بالاتری پیدا می‌کند، در حالی که خونی که وارد مدولا می‌شود، همیشه غلظت سدیم عادی دارد (حدود ۱۴۰ mEq/L). بر این طبق، مقداری از سدیم مدولاری شروع به چرخش مجدد می‌کند، از عروق صعودی خارج می‌شود و مجدد وارد عروق نزولی نزدیک می‌شود. فرآیند گذر میان عروق صعودی و نزولی، تبادل مخالف جریان نام دارد. در این نقطه، سدیم از دو منبع وارد عروق مستقیم نزولی می‌شود — سدیمی که مجدد وارد گردش شده از عروق مستقیم صعودی و سدیم جدید از بازوهای ضخیم صعودی. در طول زمان، غلظت سدیم در عروق صعودی و فضای بینابینی مدولاری افزایش می‌یابد تا زمانی که به یک وضعیت ثابت برسد که در آن میزان سدیم جدیدی که از بازوهای ضخیم صعودی وارد فضای بینابینی می‌شود، مطابق با میزان سدیمی است که فضای بینابینی را در عروق مستقیم صعودی رها می‌کند و به گردش خون عمومی بازمی گردد. غلظت سدیم در مدولای داخلی در اوج خود ممکن است به ۳۰۰ mEq/L، بیش از دو برابر میزان

www.takbook.com

گردش خون عمومی برسد. با همراهی سدیم با یک آنیون، عمدتاً کلر، سهم نمک در اسمولالیته حدود ۶۰۰ mOsm/kg است.

طی این زمان برای آب در مدولا چه اتفاقی می افتد؟ گرچه ماده محلول می‌تواند بدون اثری مهم بر حجم کلیوی تجمع یابد، اما میزان آب در فضای بینابینی مدولاری باید نسبتاً ثابت باقی بماند؛ در غیر این صورت، مدولا تحت التهاب یا انقباض چشمگیری قرار می‌گیرد. سلول‌های اندوتلیال عروق مستقیم نزولی، گرچه به میزان اندوتلیوم روزنه دار عروق مستقیم صعودی نشتی ندارند، اما حاوی آکواپورین ها می‌باشند که به آب اجازه می‌دهند به صورت اسمزی با محتوای نمک بالا به شیوه‌ای مشابه کشیده شدن آب از عناصر لوله‌ای، به فضای بینابینی مدولاری کشیده شود. این اتلاف آب از عروق مستقیم نزولی موجب کاهش حجم پلاسمای خون نافذ به بخش‌های عمیق‌تر مدولا و افزایش اسمولالیته آن می‌شود و بنابراین تمایل به رقیق سازی فضای بینابینی مدولاری داخلی را کاهش می‌دهد. آبی که عروق نزولی را ترک کرده، به عروق مستقیم صعودی نزدیک منتشر می‌شود و از مدولا حذف می‌گردد. همان طور که تبادل مخالف جریان مواد محلول بین عروق نزولی و صعودی وجود دارد، تبادل مخالف جریان آب نیز وجود دارد. در عروق نزولی، آب خارج و مواد محلول وارد می‌شوند، در حالی که در عروق صعودی، آب وارد و مواد محلول خارج می‌شوند (اشکال ۶-۱ و ۶-۶ را ببینید). آب همچنین با بازجذب از بازوهای نازک نزولی و از مجاری جمع کننده مدولاری، وارد فضای بینابینی مدولاری می‌شود. از آن جایی که ترشح آبی توسط لوله‌ها وجود ندارد، تمام آبی که از لوله‌ها و عروق مستقیم نزولی وارد فضای بینابینی مدولاری می‌شود، باید مدولا را از طریق عروق مستقیم صعودی ترک کند.

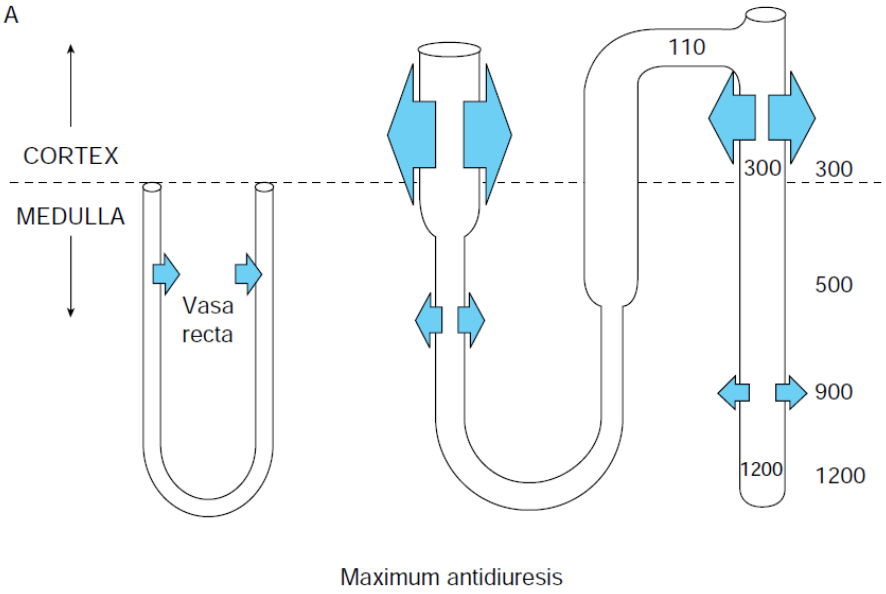
مقدار جریان خون در عروق مستقیم، متغیری حیاتی است. اگر جریان خون بسیار بالا باشد، آبی که از پلاسمای ایزواسمزی در عروق مستقیم نزولی وارد مدولا می‌شود، فضای بینابینی هیپراسمزی را رقیق می‌کند. اما جریان خون مدولاری همیشه پایین است و در شرایط بالاترین اسمولالیته مدولاری، پایین‌تر نیز هست. بنابراین، اثر رقیق کننده آب انتشار یافته به خارج از عروق مستقیم نزولی طی دوره‌های حداقل جریان خون، بالا نیست.

یک عامل اضافی مهم در توسعه شیب اسمزی مدولاری دخیل است (اوره). همان طور که در بالا گفته شد، اسمولالیته اوج در برجستگی کلیوی به بیش از ۱۰۰۰ mOsm/kg می‌رسد. سدیم و کلر مسئول حدود نیمی از این هستند و مسئول عمده باقی مانده (۶۰۰ mOsm/kg-۵۰۰) اوره است. برای توسعه چنین غلظت بالایی از اوره (به یاد داشته باشید که غلظت

www.takbook.com

پلاسمای عادی تنها حدود ۵ mmol/L است)، باید فرآیند بازیافت وجود داشته باشد. این شامل لوله‌ها و همچنین عروق مستقیم می‌باشد.

ما این فرآیند بازیافت را در فصل ۵ توصیف کردیم و اینجا آن را مرور می‌کنیم. اوره به صورت آزاد تصفیه می‌شود و حدود نیمی از آن در لوله نزدیک بازجذب می‌گردد. اوره در لوله هنله (نواحی نازک) ترشح می‌شود و با غلظت بالای اوره در درون شبکه مدولاری تحریک می‌گردد. این الزاماً موجب بازیابی میزان لوله‌ای اوره به بار تصفیه شده می‌شود.

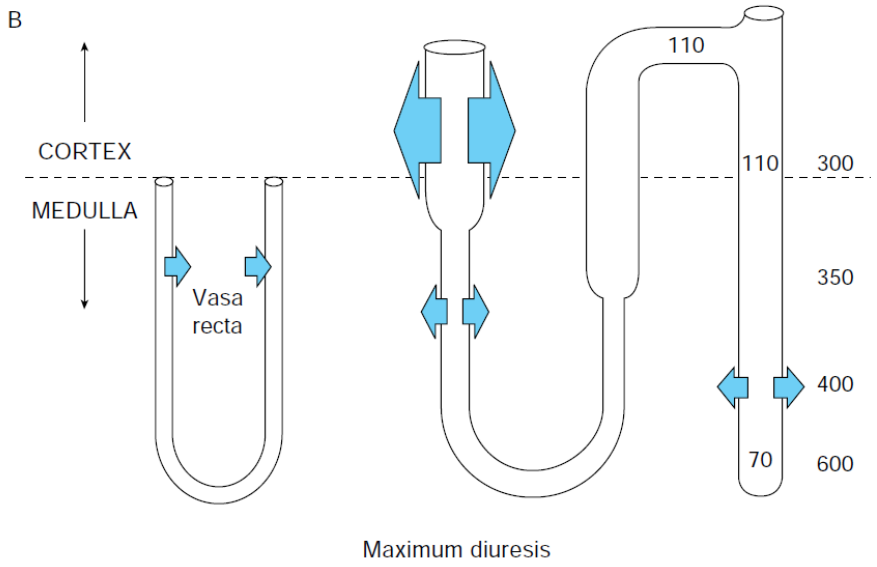


شکل ۶-۶- مدیریت آب کلیوی در حالات حداکثر دارو ضد ادراری و حداکثر داروی ادرار آور. ارقام سمت راست نشان دهنده اسمولالیته فضای بینابینی هستند؛ ارقام در لوله‌ها نشان دهنده اسمولالیته مجرایی هستند. خط چین مرز قشری مدولاری را نشان می‌دهد. پیکان‌ها مکان‌های حرکت آب را نشان می‌دهند. در هر دو حالت ضد ادراری و ادرار آور، عمده آب تصفیه شده (۶۵٪) در لوله نزدیک بازجذب می‌شود و ۱۰٪ دیگر در لوله نزولی هنله بازجذب می‌گردد. بازجذب نسبتاً بالاتر مواد محلول در برابر آب توسط لوله کامل و لوله دور منتهی به مایع مجرایی بسیار رقیقی می‌شود (۱۱۰ mOsm) که وارد مجاری جمع کننده می‌گردد. طی ضد ادراری (A)، اعمال هورمون ضد ادراری (ADH) اجازه بازجذب فراتر آب در لوله‌های جمع کننده قشری و مدولاری را می‌دهد. تعادل مایع لوله‌ای با اسمولالیته مدولاری بالا منجر به مایع نهایی می‌شود که بسیار هیپراسمزی است (۱۲۰۰ mOsm).

از انتهای بازوهای نازک تا مجاری جمع کننده مدولاری داخلی، انتقال اوره کمی رخ می‌دهد، پس هر مقدار اوره‌ای که وارد بازوی ضخیم صعودی شود، هنوز در آغاز مجاری جمع کننده مدولاری داخلی است. به دلیل اینکه عمده آب پیش از مجاری جمع کنند مدولاری داخلی بازجذب شده (توسط مجاری جمع کننده مدولاری خارجی و قشری)، غلظت ناحیه مجرایی تا ۵۰ برابر مقدار آن در پلاسما (یعنی ۵۰۰ mmol/L یا بیشتر) افزایش یافته است. در مجاری جمع کننده مدولاری داخلی، مقداری اوره از طریق یونی پورترهای اختصاصی اوره بازجذب

www.takbook.com

می‌شود و مابقی (معمولاً حدود نیمی از بار تصفیه شده) دفع می‌گردد. به دلیل اینکه جریان خون در این ناحیه پایین است، اوره بازجذب شده تجمع می‌یابد و غلظت فضای بینابینی را نزدیک به مجرا، یعنی ۵۰۰ mmol/L یا بیشتر بسته به شرایط، افزایش می‌دهد. (این غلظت فضای بینابینی بالا است که ترشح را در بازوهای نازک تحریک می‌کند). ترکیب اوره بالا همراه با سدیم و کلر بالا، اسمولالیته مدولاری را به مقداری بیش از ۱۰۰۰ mOs/kg می‌برد. بر اهمیت اوره در کمک به شیب اسمزی مدولاری، در مورد جذب پروتئین پایین که منجر به کاهش تولید متابولیک اوره می‌شود، تأکید می‌گردد. در این وضعیت، توانایی کلیه‌ها در تولید ادرار بسیار غلیظ، کاهش می‌یابد.



شکل ۶-۶. (ادامه) طی پر ادراری (B) بازجذب آب در لوله جمع کننده قشری رخ نمی‌دهد، اما مقداری بازجذب در لوله جمع کننده مدولاری داخلی مستقل از ADH رخ می‌دهد. علی رغم بازجذب آب مدولاری، بازجذب پیوسته مواد محلول مدولاری موجب کاهش نسبتاً بیشتر محتوای سدیم از محتوای آب می‌شود و ادرار نهایی بسیار رقیق است (۷۰ mOsm). میزان جریان در حداکثر پر ادراری بسیار بالا است و نفوذپذیری آب به قدری پایین است که مایع لوله‌ای با فضای بینابینی مدولاری اطراف به تعادل نمی‌رسد. در عروق مستقیم موازی، تعادل قابل توجه مواد محلول و آب وجود دارد، پس اسمولالیته پلاسما و غلظت مواد محلول با فضای بینابینی اطراف در تعادل است. عروق مستقیم صعودی نهایتاً تمام مواد محلول و آب بازجذب شده در مدولا را حذف می‌کنند. به دلیل اینکه همیشه مقداری حجم خالص از بازجذب در مدولا وجود دارد، جریان پلاسمای عروق مستقیم به خارج از مدولا همیشه فراتر از جریان داخلی پلاسما است.

برای خلاصه کردن ایجاد شیب اسمزی کلیوی باید بگوییم: نمک (بدون آب) توسط بازوی ضخیم صعودی در فضای بینابینی انباشته می‌شود. نمک به دلیل ترکیبی از جریان خون پایین و تبادل مخالف جریان بین عروق مستقیم صعودی و نزولی تجمع می‌یابد. اوره که از مجاری جمع کننده مدولاری داخلی به بازوهای نازک لوله هنله بازیافت می‌شود، به اسمولالیته

www.takbook.com

می‌افزاید. اوره در تبادل مخالف جریان بین عروق مستقیم صعودی و نزولی به دلایل مشابه نمک نیز شرکت دارد.

همان طور که پیش از این ذکر شد، مقدار شیب اسمزی مدولاری (در واقع حداکثر اسمولالیته ای که در مدولای داخلی یافت می‌شود) بر طبق وضعیت هیدراسیون متفاوت است. یک تنظیم کننده کلیدی این اسمولالیته متغیر، ADH است که علاوه بر افزایش نفوذپذیری آب در مجاری جمع کننده قشری و مدولاری، موجب افزایش نفوذپذیری اوره با تحریک یک ایزوفرم خاص حساس به ADH یونی پورترهای اوره نیز می‌شود. اما این کار را تنها در مجاری جمع کننده مدولاری داخلی انجام می‌دهد. نحوه تأثیرگذاری این بر شیب اسمزی مدولاری را در نظر بگیرید. هنگامی که فرد دهیدراته است، میزان تصفیه گلومرولی (GFR) کمی پایین است و سطوح ADH بالا است. استخراج آب در مجرای جمع کننده قشری، عمده آب را از مجرا حذف می‌کند (و آن را با فضای بینابینی قشری ایزواسمز می‌کند، یعنی حدود mOsm/kg ۳۰۰). سپس با جریان یافتن حجم باقی مانده بسیار کاهش یافته در مدولا با اسمولالیته بالا، تغلیظ بیشتری رخ می‌دهد. افزایش نفوذپذیری اوره با ADH، کمک بزرگی به ایجاد شیب اسمزی مدولاری با اجازه دادن به بازیافت اوره می‌کند.

این را با وضعیت هیدراسیون بیش از حد، برای مثال پس از یک مسابقه نوشیدن، مقایسه کنید. مقداری از مواد محلول مدولاری شسته می‌شود و مقدار شیب اسمزی کاهش می‌یابد. این چگونه رخ می‌دهد؟ در وضعیت هیدراسیون بیش از حد، سطوح ADH پایین است. GFR بسیار بالا است. تنها مقدار کمی از مایع لوله‌ای که وارد مجاری جمع کننده قشری می‌شود، بازجذب می‌گردد. بنابراین، اوره لوله‌ای بسیار غلیظ نمی‌شود. حجم بالایی از مایع بسیار رقیق با غلظت متوسط اوره به مجاری جمع کننده مدولاری داخلی منتقل می‌شود. بر خلاف مجاری جمع کننده مدولاری خارجی و قشری که در غیاب ADH تقریباً به آب نفوذ ناپذیر هستند، مجرای جمع کننده مدولاری داخلی در غیاب ADH دارای نفوذپذیری آب محدودی است. گرچه این نفوذپذیری آب زیاد نیست، نیروی محرک اسمزی بالا است، پس مقادیر زیاد آب بازجذب می‌شوند. (گرچه مقدار بیشتری بازجذب نمی‌شود و بنابراین حجم ادرار هنوز بسیار بالا است). اوره بسیار بالایی بازجذب نمی‌شود؛ در واقع، ممکن است ابتدا به دلیل اینکه غلظت اوره مجرایی کمتر از فضای بینابینی مدولاری است، ترشح شود. نتیجه بازجذب آب و بازجذب پایین اوره (یا عدم بازجذب) این است که مدولای داخلی به میزان نسبی رقیق می‌شود (یعنی غلظت اوره و اسمولالیته کلی فضای بینابینی مدولاری در طول زمان کاهش می‌یابد).

www.takbook.com

اسمولالیته تا حدود نیمی از مقدار خود کاهش می‌یابد و از بیش از ۱۰۰۰ mOsm/kg به ۶۰۰-۵۰۰ mOsm/kg می‌رسد (جدول ۶-۵). یک عامل مهم که به شستشو کمک می‌کند، افزایش جریان خون مدولاری، تا بخشی به دلیل حذف عمل انقباض عروق ADH است. شکل ۶-۶ جریان‌های آب کلیوی در دو گستره حداکثر پر ادراری و ضد ادراری را نشان می‌دهد.

جدول ۶-۵- ترکیب مایع فضای بینابینی مدولاری و ادرار طی تشکیل ادراری غلیظ یا ادراری رقیق

مایع فضای بینابینی در رأس مدولا	ادرار (mOsm/L)
اوره = ۶۵۰ $Na^+ + Cl^-$ =[a]۷۵۰	ادرار غلیظ اوره = ۷۰۰ مواد محلول غیر اوره = ۷۰۰ (Na^+, Cl^-, K^+، اورات، کراتینین و غیره)
اوره = ۳۰۰ $Na^+ + Cl^-$ =[a]۳۵۰	ادرار رقیق اوره = ۳۰ - ۶۰ مواد محلول غیر اوره = ۴۰ – ۱۰ (Na^+, Cl^-, K^+، اورات، کراتینین و غیره)[b]

a برخی یون‌های دیگر (مانند K^+) به درجه کمی از این اسمولاریته کمک می‌کنند.

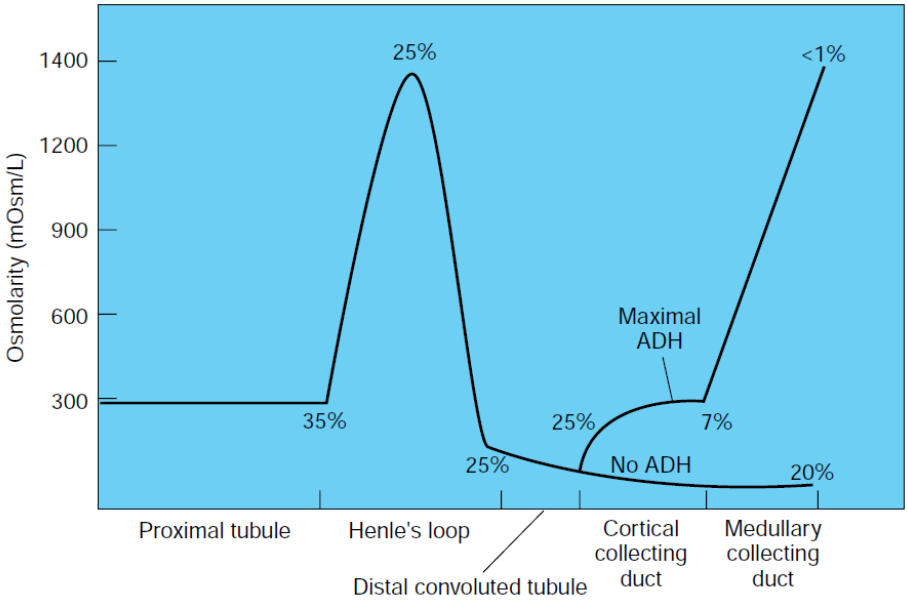
b بسته به وضعیت تعادل سدیم، سدیم در ادرار می‌تواند بین غیر قابل تشخیص و اکثریت اسمولیت ها متغیر باشد.

بیایید به این فصل با پرداختن به دو مشکل که اغلب دانشجویان را گیج می‌کنند، پایان دهیم. اول، ممکن است انتظار رود که تحت شرایط ADH بالا، آب بیشتری از مجاری جمع کننده مدولاری نسبت به ADH پایین بازجذب شود و این آب موجب رقیق شدن فضای بینابینی و از بین رفتن شیب اسمزی شود. آب از مجاری جمع کننده مدولاری به کمک اعمال ADH وارد فضای بینابینی مدولاری می‌شود، اما پس از عبور از قشر آب بسیار کمی در لوله باقی می‌ماند، به گونه‌ای که مقدار باقی مانده برای بازجذب بسیار کم است. همچنین همان طور که پیش از این توصیف شد، آب از بازوهای نازک نزولی لوله‌های هنله و از عروق مستقیم نزولی وارد می‌شود. همچنین تمایلی برای رقیق سازی فضای بینابینی توسط کل این آب وجود دارد و انباشتگی پیوسته مواد محلول جدید توسط بازوی ضخیم صعودی رخ می‌دهد. تمایل‌های رقیب برای رقیق سازی فضای بینابینی با آب و تغلیظ فضای بینابینی با نمک، به تعادلی می‌رسند که در آن اسمولالیته بالا است. این تعادل است که محدوده بالایی اسمولالیته مدولاری را تعیین می‌کند.

مشکلی دیگر که متناقض ظاهر می‌شود، بازجذب آب مدولاری طی پر ادراری، هنگامی که ADH پایین است و بدن مقادیر بالای آب دفع می‌کند، می‌باشد. در این وضعیت، آب بیشتری

www.takbook.com

نسبت به ضد ادراری زمانی که ADH بالا است و بدن آب حفظ می‌کند، بازجذب می‌شود. این تناقض با شناسایی اینکه طی پر ادراری بازجذب قشری آب کمی وجود دارد و بنابراین مقدار آب بازجذبی مدولاری بسیار کمتر از میزان بازجذب نشده است، یعنی دفع شده، رفع می‌گردد.



شکل ۶-۷- اسمولاریته مایع لوله‌ای و درصد آب تصفیه شده باقی مانده در مکان‌های مختلف لوله. البته ارقام نردبان به سادگی از ارقام داده شده در جدول ۶-۲ برای درصد آب بازجذب شده توسط هر بخش لوله‌ای مشتق شده‌اند. ADH، هورمون ضد ادراری.

شکل ۶-۷ تغییرات پیش از این توصیف شده در حجم و اسمولاریته مایع لوله‌ای با جریان در راستای نفرون را توصیف می‌کند و بر نحوه وابستگی بالای اسمولالیته بر سطوح ADH پس از ورود مایع به سیستم مجرای جمع کننده تأکید می‌کند.

مفاهیم کلیدی

۱- بازجذب عمده آب، آنیون‌ها و محتوای اسمزی تصفیه شده با بازجذب فعال سدیم مرتبط است.

۲- در تمام شرایط، اکثریت حجم تصفیه شده به صورت ایزواسمزی در لوله نزدیک به شیوه‌ای بازجذب می‌شود که کاملاً به بازجذب فعال سدیم وابسته است.

۳- ظرفیت تولید ادرار با اسمولالیته متغیر به "جدا کردن نمک از آب" در بخش‌های رقیق کننده بستگی دارد.

www.takbook.com

۴- بازجذب آب باقی مانده در مجرا فراتر از لوله هنله متغیر است و بسته به وضعیت هیدراسیون، به کلیه‌ها اجازه می‌دهد تا ادرار رقیق با حجم بالا، ادرار غلیظ با حجم پایین یا هر ادراری بین این دو را دفع کند.

۵- سطوح ADH تعیین می‌کنند که مایع هیپواسمزی که بخش‌های رقیق کننده را ترک می‌کند، بیشتر همان گونه که است دفع می‌شود یا اینکه عمده این مایع متعاقباً بازجذب می‌گردد.

۶- وجود شیب اسمزی مدولاری به (۱) انتقال نمک بدون آب به فضای بینابینی مدولاری توسط بازوی ضخیم صعودی، (۲) بازیافت اوره و (۳) جریان خون حجم پایین با جریان مخالف در عروق مستقیم بستگی دارد.

سؤالات مطالعه

۶-۱. مردی ۱۲ g سدیم در روز مصرف می‌کند. اتلاف غیر کلیوی او (دستگاه گوارش و تعرق) ۰/۴ g در روز است. در وضعیت ثابت، روزانه چه مقدار سدیم کلرید در ادرار او دفع می‌شود؟

۶-۲. مانیتول ماده‌ای است که گاهی برای کاهش آدم مغزی تزریق می‌شود. همانند اینولین توسط کلیه‌ها مدیریت می‌شود. تزریق بالای مانیتول چه تأثیری بر دفع سدیم می‌گذارد؟

الف. تأثیری ندارد

ب. دفع سدیم را افزایش می‌دهد

ج. دفع سدیم را کاهش می‌دهد

۶-۳. آیا بازداری انتقال فعال سدیم و کلر توسط بازوی ضخیم صعودی لوله هنله موجب حذف توانایی دفع ادرار غلیظ یا ادرار رقیق می‌شود؟

۶-۴. افزایش نفوذپذیری غیر فعال بازوی ضخیم صعودی لوله هنله به سدیم و کلر موجب کاهش توانایی تغلیظ حداکثر کلیه می‌شود. صحیح یا غلط؟

۶-۵. بازجذب فعال سدیم و کلر توسط بازوی نزولی نازک لوله هنله، جزئی از سیستم افزاینده جریان مخالف است. صحیح یا غلط؟

۶-۶. در شرایط حداکثر سطوح ADH، جریان حجیم خالص مایع از فضای بینابینی مدولاری به عروق مستقیم وجود دارد. صحیح یا غلط؟

۶-۷. در شرایط حداقل سطوح ADH، جریان حجیم خالص مایع از فضای بینابینی مدولاری به عروق مستقیم وجود دارد. صحیح یا غلط؟

www.takbook.com

۶-۸. یک داروی مسدود کننده تمام کانال‌های سدیمی و ناقلین در غشای مجرایی لوله داده می‌شود، اما بر پمپ‌های Na-K-ATPase در غشای بازولترال عمل نمی‌کند. چه اتفاقی برای بازجذب سدیم می افتد؟

۶-۹. اسمولالیته در پاپیلای کلیوی در یک فرد جوان سالم با عملکرد کلیوی عالی که هیچ دارویی مصرف نمی‌کند، همیشه ۱۲۰۰ mOsm/kg یا بیشتر است. صحیح یا غلط؟

www.takbook.com

www.takbook.com

فصل هفتم

کنترل دفع سدیم و آب: تنظیم حجم پلاسما و اسمولالیته پلاسما و کنترل کلیوی فشار خون سیستمیک

اهداف

- دانشجو باید تنظیم کلیوی حجم مایع خارج سلولی، تعادل سدیم کل بدن، تعادل آب کل بدن و اسمولالیته خون و رابطه آنها با فشار خون سیستمیک را توصیف کند:
- ۳ ناحیه موقتی کنترل فشار خون و مکانیسم‌های اصلی همراه با آنها را توصیف کند.
- رابطه میان رنین و آنژیوتنسین II را توصیف کند.
- شناساگرهایی که می‌توانند ترشح رنین را تغییر دهند، توصیف کند.
- فشار ناتریورز و پر ادراری را تعریف کند.
- بازخورد لوله ای-گلومرولی را تعریف کرده و مکانیسم بازخورد لوله ای-گلومرولی و تنظیم خودکار میزان تصفیه گلومرولی را شرح دهد.
- دانشجو باید تنظیم کلیوی تعادل سدیم کلی بدن را توصیف کند:
- فرمول مربوط به تصفیه، بازجذب و دفع سدیم را بیان کند.
- ماهیت و موقعیت‌های گیرنده‌ها (حسگرها) در بازخوردهای تنظیم کننده سدیم را توصیف کند.
- عوامل مهم تنظیم کننده دفع سدیم را فهرست کند.
- بافت منشأ آلدوسترون، مکان‌های عمل کلیوی آن و اثر آن بر بازجذب سدیم را بیان کند.

www.takbook.com

- عوامل کنترل کننده ترشح آلدوسترون را فهرست کند و بیان کند که کدام یک معمولاً بیشترین اهمیت را دارد.
- منشأ پپتیدهای ناتریورتیک دهلیزی، محرک برای ترشح آنها و تأثیر آنها بر بازجذب سدیم و میزان تصفیه گلومرولی را بیان کند.
- اثر هورمون ضد ادراری بر بازجذب سدیم را بیان کند.
- تمام آثار مستقیم و غیر مستقیم کاتکول آمین‌ها و آنژیوتنسین II بر بازجذب سدیم را بیان کند.
- نحوه تأثیرگذاری عوامل فیزیکی درون کلیوی بر بازجذب سدیم را توصیف کند؛ بیان کند که چگونه تغییرات در کسر تصفیه بر بازجذب سدیم تأثیر می‌گذارند؛ تغییرات در عوامل فیزیکی که با تغییرات در تعادل سدیم یا مایعات رخ می‌دهند و نحوه تغییر بازجذب سدیم و آب توسط آنها را پیش بینی کند.
- تعادل گلومرولی-لوله ای را تعریف کرده و اهمیت آن را شرح دهد.

➢ دانشجو باید تنظیم کلیوی تعادل آب کل بدن و کنترل اسمولالیته پلاسما را درک کند:

- منشأ هورمون ضد ادراری و ۲ کنترل بازخورد اصلی ترشح آن را توصیف کند؛ دیابت بی مزه را تعریف کند؛ اثر هورمون ضد ادراری بر شریانچه‌ها را بیان کند.
- بین تغییرات بازخوردی که هنگام رنج بردن فرد از اتلاف مایع ایزواسمزی به دلیل اسهال در برابر اتلاف آب خالص (یعنی اتلاف آب و مواد محلول در برابر اتلاف آب خالص) رخ می‌دهد، تمایز قائل شود.
- کنترل تشنگی را توصیف کند.
- نمودار در صفحه جریان از مسیرهایی که دفع سدیم و آب به واسطه آنها در پاسخ به تعرق، اسهال، خون ریزی، رژیم پر نمک و رژیم کم نمک تغییر می‌یابد را رسم کند.

www.takbook.com

تنظیم دفع نمک و آب توسط کلیه‌ها شامل تمام مکانیسم‌های انتقال اندوتلیال و اپیتلیال که در فصل‌های قبلی توصیف کردیم می‌باشد و تمام آن مکانیسم‌ها به صورت مستقیم یا غیر مستقیم در معرض کنترل فیزیولوژیکی هستند. گرچه به نظر می‌رسد درک تنظیم آنها کاری پیچیده باشد، در واقع منطقی برای تنظیم وجود دارد که می‌توانیم به سادگی بفهمیم. اول، دفع نمک و آب، مجموع تمام فرآیندهای انتقال در گلومرول ها و بخش‌های مختلف نفرون است و دوم، آن مجموع، تعادل را حفظ می‌کند. اگرچه، و این نکته کلیدی است، تعادل بر اساس ورودی تنظیم نمی‌شود و از "مترهای آب" یا "مترهای نمک" هادی کلیه‌ها برای دفع در مقادیر مطابق با ورودی استفاده نمی‌کند. بلکه دفع کلیوی در پاسخ به پیامدهای ورودی و اتلاف تنظیم می‌شود. آن پیامدها ابتدا در سیستم قلبی عروقی ظاهر می‌شوند. تعاملات بسیاری بین کلیه‌ها و سیستم قلبی عروقی وجود دارند که در آنها عمل یکی بر دیگری تأثیر می‌گذارد. بر این طبق، می‌توانیم "تصویر بزرگتر" کنترل کلیوی را به این روش ترسیم کنیم. کنترل دفع نمک و آب موجب (۱) حفظ حجم مایع بدن مناسب برای پر کردن درخت عروقی، (۲) حفظ اسمولالیته مایع مناسب برای عملکرد سلول‌ها در آن، و (۳) تولید فشار شریانی لازم برای تزریق خون وریدی به بافت‌های محیطی توسط قلب می‌شود. به هر روش، تمام فرآیندهای مورد بحث در مابقی این فصل، در این تصویر جای می‌گیرند.

تنظیم مقدار نمک و آب در بدن، از لحاظ مفهومی ساده و مستقیم است. در تنظیم نمک و آب کلی بدن، کلیه‌ها در واقع ۴ مقدار را همزمان تنظیم می‌کنند: تعادل آب، تعادل نمک، اسمولالیته و فشار خون. هنگامی که بدن مقدار زیادی آب یا نمک یا هر دو را جذب می‌کند، کلیه‌ها این مقادیر را برای حفظ تعادل دفع می‌کنند. تنظیم اسمولالیته شامل یک عمل تردستی می‌باشد. اسمولالیته ماده‌ای نیست که ورودی و خروجی داشته باشد؛ بلکه نسبت مواد (مواد محلول و آب) است. بنابراین، کلیه‌ها باید به صورت مستقل مقدار آب و نمک را مدیریت کنند و در این حین نسبت آنها در بدن را در محدوده‌های محکمی نگه دارند. تنظیم فشار خون به وضوح پیچیده‌ترین کار کلیوی است. همان طور که در بالا ذکر شد، بر حفظ حجم مایعی متمرکز است که به صورت مناسب درخت عروقی را پر می‌کند، اما شامل اعمال دیگر کلیه‌ها می‌باشد.

www.takbook.com

تنظیم فشار خون

ما به ۲ دلیل به سازماندهی کنترل دفع سدیم و آب در حیطه موضوع فشار خون می‌پردازیم. اول به دلیل اینکه فشارها در بخش‌های مختلف سیستم عروقی تأثیری قوی بر عملکرد کلیوی دارند، و دوم به دلیل اینکه اعمال کلیوی اثری قوی بر فشارهای خون می‌گذارند. در این کار با بسیاری از مفاهیم و اجزای مهم رو به رو می‌شویم. در اینجا به صورت مختصر آنها را خلاصه می‌کنیم و در بحث‌های بعدی آنها را توسعه می‌دهیم. اول، مفهوم نقطه معین است، یعنی مقدار فشار خونی که در هر لحظه باید وجود داشته باشد (مشابه تنظیمات دمای ترموستات خانه). دوم، شناساگرهای فشار خون هستند (معیارهای فشار) که سطح فشار خون را در هر لحظه اندازه گیری می‌کنند. سوم، سیگنال‌های ایجاد شده در پاسخ به تغییرات فشار خون حس شده توسط شناساگرهایی هستند که چهارمین جزء را تنظیم می‌کنند: مجریان، که کار خود را در پاسخ به سیگنال‌ها برای افزایش یا کاهش فشار خون و بازگرداندن آن به نقطه معین تغییر می‌دهند. مجریان تنظیم فشار خون به این شرح هستند (۱) قلب، که قابلیت انقباض و ضربان متغیری دارد؛ (۲) شریانچه‌های محیطی، که مقاومت به جریان در عروق محیطی را تعیین می‌کنند؛ (۳) عروق بزرگ که اتساع پذیری خود را برای تنوع ظرفیت سیستم عروقی در حفظ خون تغییر می‌دهند؛ و (۴) کلیه‌ها که خروجی نمک و آب خود را تغییر می‌دهند. ما در بخش‌های بعدی بیشتر درباره دخالت کلیوی در این مجریان صحبت خواهیم کرد.

فرآیندهای تنظیم فشار خون مختلف در طول‌های زمانی متفاوتی رخ می‌دهند. واکنش‌های قلبی- عروقی فوری (طی چند ثانیه) هستند که عمدتاً ماهیت غیر کلیوی دارند. سپس، فرآیندهای کندتری وجود دارند که چند دقیقه تا چند روز طول می‌کشند و بر تنظیم کلیوی نمک و آب متمرکز هستند (یعنی حجم مایع و اسمولالیته). می‌توانیم به صورت قراردادی، تنظیم را به فرآیندهای کوتاه مدت، متوسط و طولانی مدت تقسیم کنیم و بدانیم که فرآیندها در یک حیطه زمانی با فرآیندهای دیگر تداخل دارند و بنابراین هر فرآیند می‌تواند با فرآیندهای دیگر تعامل داشته باشد. علی رغم این تداخل میان این سیستم‌ها، مفهوم زایی آنها، همان طور که در زیر انجام خواهیم داد، به عنوان فرآیندهای مجزا (اما تعاملی) مفید خواهد بود. شکل ۷-۱ این روابط را خلاصه می‌کند.

www.takbook.com

تنظیم کوتاه مدت فشار خون: واکنش‌های قلبی- عروقی

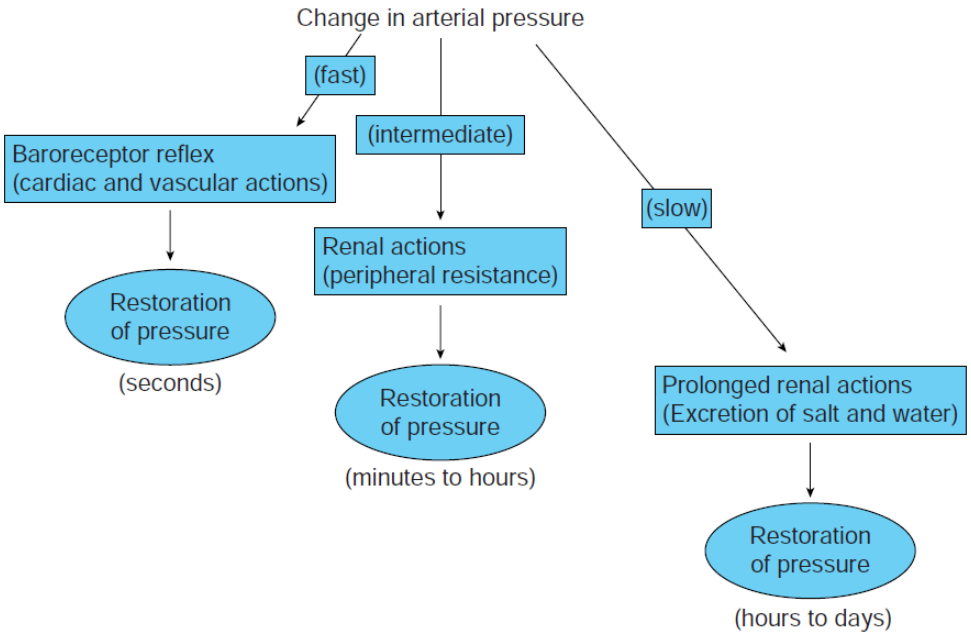
فشار خون شریانی حول یک نقطه معین تحت کنترل مجموعه‌ای از هسته‌های نشأت گرفته از مغز که اغلب مرکز محرک رگ‌ها نام دارند، تنظیم می‌شود. ۲ مجموعه اصلی شناساگر برای کنترل کوتاه مدت فشار خون وجود دارند.

مهم‌ترین آنها گیرنده‌های فشار هستند که واسطه واکنش گیرنده فشار نوعی می‌باشند. این‌ها سلول‌های اعصاب آوران (گیرنده‌های مکانیکی) با پایانه‌های حسی واقع در شریان‌های کاروتید و قوس آئورتی هستند. این‌ها از طریق مسیرهای عصبی حسی، فشار خون شریانی را به مرکز محرک رگ‌ها گزارش می‌کنند. آن‌ها این کار را به صورت پیوسته بر یک اساس ضربان قلب به ضربان قلب انجام می‌دهند.

دومین مجموعه از گیرنده‌های فشار، گیرنده‌های فشار قلبی-ریوی هستند. این‌ها نیز سلول‌های عصبی با پایانه‌های حسی واقع در دهلیز قلبی و بخش‌هایی از عروق ریوی هستند. این‌ها همانند گیرنده‌های فشار شریانی، اطلاعات اعصاب آوران را به مرکز محرک رگ‌های مغزی می‌فرستند. اغلب به دلیل اینکه فشارها در نواحی درخت عروقی که فشار بسیار کمتری نسبت به شریان‌ها دارند را ارزیابی می‌کنند، گیرنده‌های فشار پایین خوانده می‌شوند.

گیرنده‌های فشار قلبی-ریوی به عنوان شناساگرهای عملی حجم خون عمل می‌کنند، به صورتی که فشارها در عروق شریانی و ریوی هنگام افزایش حجم خون بالا می‌روند و هنگام کاهش حجم خون پایین می‌آیند. مهم‌ترین نقش آنها تنظیم دفع نمک و آب است، اما اعمال آنها با اعمال گیرنده‌های فشار شریانی ترکیب می‌شود.

www.takbook.com



شکل ۷-۱- طول زمانی تنظیم فشار خون شریانی. تنظیم لحظه به لحظه ماهیتی کاملاً قلبی عروقی دارد (گرچه عروق کلیوی به این دلیل تحت تأثیر قرار می گرند که بخشی از مقاومت محیطی کلی هستند). در طول زمان، کنترل به تدریج به فرآیندهای کلیوی متمرکز بر کنترل سیستم‌های رنین-آنژیوتانسین (RAS) مقاومت محیطی کلی و دفع سدیم و آب تغییر می‌کند. نهایتاً، کنترل عمدتاً با تنظیم دفع سدیم و آب اعمال می‌شود و آلدوسترون واسطه مرکزی است.

بر اساس ورودی از گیرنده‌های فشار شریانی و قلبی ریوی، مرکز محرک رگ‌ها سیگنال‌های تنظیمی به سیستم‌های مجری ارسال می‌کند: قلب، عروق خونی و کلیه‌ها از طریق سیستم عصبی خود مختار. تغییرات فعالیت مرکز محرک رگ‌های ساقه مغزی منجر به تغییرات سیگنال‌های سمپاتیکی می‌شود که اعمال اولین سیستم مجری ما را تنظیم می‌کنند: قابلیت انقباض قلبی و ضربان قلب. در همین زمان، این سیگنال‌ها به صورت موازی به دومین سیستم مجری ما فرستاده می‌شوند: انقباض عروقی یا اتساع تمام شریانچه‌های سیستمیک (از جمله کلیه‌ها) با تغییرات متعاقب در مقاومت عروق محیطی. هنگامی که میانگین فشار شریانی (MAP) را به عنوان محصول برون ده قلبی (CO) و مقاومت محیطی کلی (TPR) بیان می‌کنیم، یعنی $MAP = CO \times TPR$، مشخص می‌شود که تنظیم CO یا مقاومت عروقی مستقیماً موجب تغییر MAP می‌شود.

خروجی سمپاتیک از مرکز محرک رگ‌ها نیز به سومین سیستم مجری ما هدایت می‌شود: وریدهای محیطی بزرگ. این وریدها حاوی حدود دو سوم از حجم خون کلی می‌باشند. هنگامی که حجم خون تغییر می‌کند، تقریباً تمام تغییر در حجم خون وریدی محیطی رخ می‌دهد. اتساع وریدها (سهولت کشیدگی) به آنها اجازه می‌دهد تا تغییرات متوسطی را در حجم خون

www.takbook.com

تحمل کنند. به علاوه، قابلیت اتساع آنها یک متغیر تنظیم شده است (از طریق انقباض یا آرام شدن عضله صاف در دیواره آنها). سیگنال‌های محرک سمپاتیک موجب کاهش اتساع وریدی می‌شوند، یعنی کشش وریدها را کمتر می‌کنند. این اثر فشردگی بر خون در وریدها دارد و فشار آنها را افزایش می‌دهد که یک انقباض عملی در ظرفیت درخت وریدی برای حفظ خون است. در مقابل، کاهش سیگنال‌های سمپاتیک موجب افزایش اتساع وریدی می‌شود و به سیستم اجازه می‌دهد خون بیشتری را نگه دارد. این انطباق‌ها برای حفظ فشار ورید مرکزی (فشار در دهلیز راست) مناسب برای پر شدن حفرات قلبی بین ضربان ها بسیار مهم هستند. افزایش پاتولوژیکی در اتساع وریدی، همانند اشکال خاص از شوک گردشی، اثر مشابه خونریزی بالا را دارد، زیرا این ظرفیت بالای سیستم عروقی در ارتباط با حجم واقعی آن را ایجاد می‌کند و منجر به افت فشار مرکزی وریدی و پر شدن ناکافی حفرات قلبی می‌شود.

تمام این مکانیسم‌های مجری سریع قلب، شریانچه‌ها و وریدهای بزرگ هنگام آغاز تغییر فشار در نتیجه فعالیت عضله یا تغییرات ساده در حالت بدن، به سرعت عمل می‌کنند. نتیجه، ثبات فشار شریانی در نقطه معین خود، MAP است که برای اکثر افراد کمی زیر ۱۰۰ mm Hg است. نقطه معین به سختی ثابت نیست؛ اگرچه، در طول روز بسته به فعالیت و سطوح هیجان تغییر می‌کند و در طول خواب حدود ۲۰٪ کاهش می‌یابد. همان طور که جلوتر توضیح خواهیم داد، اتساع به این واقعیت بستگی دارد که میزان نقطه معین طی طولانی مدت به شدت تحت تأثیر فرآیندهای کلیوی قرار می‌گیرد، زیرا کلیه‌ها حجم خون را تنظیم می‌کنند. یعنی پردازش کلیوی نمک و آب از طریق کنترل حجم خون، نهایتاً مقدار متوسط نقطه معین برای فشار خون مرکز محرک رگ‌های ساقه مغزی را تعیین می‌کند. تا زمانی که کلیه‌ها به صورت مناسب دفع نمک و آب را تنظیم کنند، میانگین مقدار فشار خون در طول روز عادی خواهد بود. با این وجود، اگر دفع کلیوی نامناسب باشد و برای چند روز این گونه باقی بماند، پس نقطه معین جدیدی تعیین خواهد شد.

همان طور که از نام آن مشخص است، کنترل کوتاه مدت فشار خون از طریق واکنش گیرنده فشار و سیگنال‌های گیرنده‌های فشار قلبی ریوی، یک سیستم با عملکرد سریع است که می‌تواند در چند ثانیه (۱ یا ۲ ضربان قلب) به اختلالات خارجی فشار پاسخ دهد. هر دو نوع این شناساگرهای فشار به صورت هماهنگ برای تولید سیگنال‌های سمپاتیکی که فشار خون را تقریباً در کوتاه مدت از طریق پاسخ‌های مجری قلبی و عروقی سریع ثابت نگه می‌دارند،

www.takbook.com

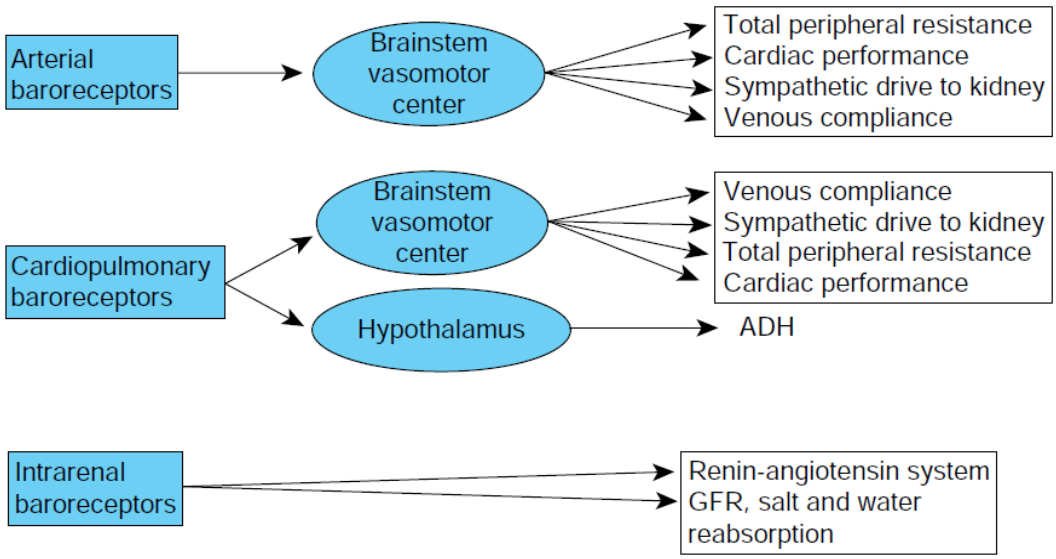
عمل می‌کنند. اگرچه، جدا از آغاز پاسخ‌های سریع، تغییرات در سیگنال‌های سمپاتیک آثاری نیز بر کلیه دارند که به آغاز تنظیم متوسط مدت فشار خون کمک می‌کنند.

تنظیم متوسط مدت فشار خون: کنتر کلیوی مقاومت عروقی

اگر تنظیم کوتاه مدت فشار خون نتواند به صورت کامل و طی چند ثانیه فشار خون را به نقطه معین عادی خود بازگرداند، کلیه‌ها قادر به تقویت قوی آثار عروقی کوتاه مدت مرکز محرک رگ‌ها، در صورت حفظ انحراف در فشار خون هستند. این تقویت شامل اعمال عروقی مستقیم می‌باشد. شناساگرهای اصلی دخیل در توانایی تنظیم مقاومت عروقی توسط کلیه‌ها، گیرنده‌های فشار پیش از این توصیف شده و مجموعه دیگری از سلول‌های حساس به فشار درون کلیه هستند، که اغلب گیرنده‌های فشار درون کلیوی خوانده می‌شوند. این گیرنده‌های فشار، فشار شریانچه آوران کلیوی را احساس می‌کنند. از لحاظ آناتومیکی، این ساختارها گیرنده‌های فشار عصبی نیستند (یعنی سلول‌های عصبی نیستند و سیگنال به مرکز محرک رگ‌های ساقه مغزی نمی‌فرستند)، بلکه سلول‌های تخصصی شریانچه آوران هستند: سلول‌های گرانولار (سلول‌های مجاور گلومرولی نیز خوانده می‌شوند) که بخشی از دستگاه مجاور گلومرولی را تشکیل می‌دهند. این‌ها کاملاً درون کلیه عمل می‌کنند. گرچه سلول‌های گرانولاری که به عنوان گیرنده‌های فشار درون کلیوی کار می‌کنند، سیگنال‌ها را به صورت مرکزی نمی‌فرستند و سیگنال‌های عصبی نشأت گرفته از مرکز محرک رگ‌ها (که در پاسخ به گیرنده‌های فشار عروقی تولید شده) از طریق عصب سمپاتیک کلیوی به سلول‌های گرانولار می‌رسد. بنابراین، فعالیت سلول‌های گرانولار تحت تأثیر احساس مستقیم فشار در شریان کلیوی و فشار احساس شده توسط گیرنده‌های فشار عصبی در مکان‌های دیگر بدن قرار می‌گیرد. گیرنده‌های فشار و اعمال کلیدی آنها در شکل ۷-۲ خلاصه شده است.

در پاسخ به تغییرات فشار احساس شده توسط گیرنده‌های فشار، تعدادی رویداد کلیوی رخ می‌دهند که آثاری قوی بر عروق و دفع سدیم دارند. مهم‌ترین رویداد شامل مسیرهای سیگنال دهی به عنوان سیستم‌های رنین-آنژیوتنسین (RAS) می‌باشد.

www.takbook.com



شکل ۷-۲- گیرنده‌های فشار و فرآیندهای اصلی که بر آنها تأثیر می‌گذارند. گیرنده‌های فشار شریانی، فشارها در شریان‌های کاروتید و آئورت را حس می‌کنند و اطلاعات آوران را به مرکز محرک رگ‌های ساقه مغزی می‌فرستند که سپس فرآیندهای قلبی- عروقی و کلیوی را از طریق وابران های خود مختار تنظیم می‌کنند. گیرنده‌های فشار قلبی-ریوی، فشار را در دهلیز قلبی و شریان‌های ریوی احساس می‌کنند، بنابراین به پر کردن درخت عروقی پاسخ می‌دهند. آن‌ها اطلاعات آوران را هم راستا با گیرنده‌های فشار شریانی ارسال می‌کنند. گرچه تداخل میان آثار دو مجموعه گیرنده فشاری وجود دارد، گیرنده‌های فشار قلبی-ریوی تأثیر مهمی بر هیپوتالاموس می‌گذارند که ترشح ADH را تنظیم می‌کند.

سیستم‌های رنین-آنژیوتنسین

اگر می‌توانستیم مهم‌ترین مواد در کنترل دفع سدیم و فشار خون را تعیین کنیم، آن ماده آنژیوتنسین II می‌بود. یک منقبض کننده عروقی قوی و واسطه اعمال متعدد در کلیه‌ها است که بر دفع سدیم اثر می‌گذارد. بنابراین به صورت مستقیم به عنوان یک منقبض کننده عروق و به صورت غیر مستقیم از طریق تنظیم دفع سدیم کلیوی، بر فشار خون تأثیر می‌گذارد.

RAS محلی بسیاری در بافت‌های منفرد، از جمله کلیه‌ها، مغز و قلب وجود دارند. همچنین RAS کلی یا سیستمیکی وجود دارد که معمولاً آن را تنظیم کننده اصلی کلیوی فشار خون در نظر می‌گیریم. تمام RAS، کلی یا محلی، متشکل از یک ماده پروتئینی بزرگ به نام آنژیوتانسینوژن، چند آنزیم و چند محصول می‌باشد. محصول کلیدی، آنژیوتنسین II است. هنگامی که آنژیوتنسین II به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شود، اعمالی را تحریک می‌کند که بر فشار خون و دفع سدیم اثر می‌گذارند. اولین آنزیم کلیدی در تمام RAS، رنین است. بر آنژیوتانسینوژن برای تولید یک محصول کوچک (۱۰ آمینو اسیدی) به نام آنژیوتانسین I عمل می‌کند. آنزیمی دیگر به نام آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) بر آنژیوتانسین I برای

www.takbook.com

تولید آنژیوتانسین II (۸ آمینو اسیدی) بسیار فعال عمل می‌کند. در RAS کلی، منبع آنژیوتانسینوژن جاری در خون، کبد است. منبع رنین جاری سلول‌های گرانول در کلیه است. رنین به فضای بینابینی کلیه و مجرای شریانچه‌های آوران ترشح می‌شود و در آنجا بر آنژیوتانسینوژن در گردش برای تولید آنژیوتنسین I جاری عمل می‌کند. سپس ACE که بر سطح مجرایی سلول‌های اندوتلیال در بسیاری از بخش‌های عروق، به ویژه در ریه‌ها بیان می‌شود، آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند.

ما تنظیم RAS از لحاظ سیستم کلی را توصیف خواهیم کرد، زیرا اطلاعات بیشتری درباره آن داریم. اگرچه محققان موافق هستند که آنژیوتانسین II تولید شده محلی (و برخی پپتیدهای مربوطه) منبع مهم‌تری از لحاظ تنظیم کلیه‌ها می‌باشند، زیرا سطوح آنژیوتانسین II در بافت‌های کلیوی بسیار بیشتر از میزانی هستند که یک منبع سیستمیک بتواند مسئول آنها باشد. تصور می‌شود که آنژیوتانسین II کلی که وارد ذخیره خون کلیوی می‌شود، به صورت هم نیرو بخش با آنژیوتانسین II محلی به عنوان تنظیم کننده عملکرد عمل می‌کند.

سطوح در گردش آنژیوتانسینوژن معمولاً بسیار بالا است و فعالیت ACE عمده آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند. بنابراین، عامل تعیین کننده اصلی سطوح در گردش آنژیوتانسین II، مقدار رنین موجود برای تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین I است. متعاقباً، برای درک تنظیم فشار خون توسط آنژیوتانسین II، باید تنظیم ترشح رنین را درک کنیم. چه چیزی تعیین می‌کند که چقدر رنین ترشح شود؟

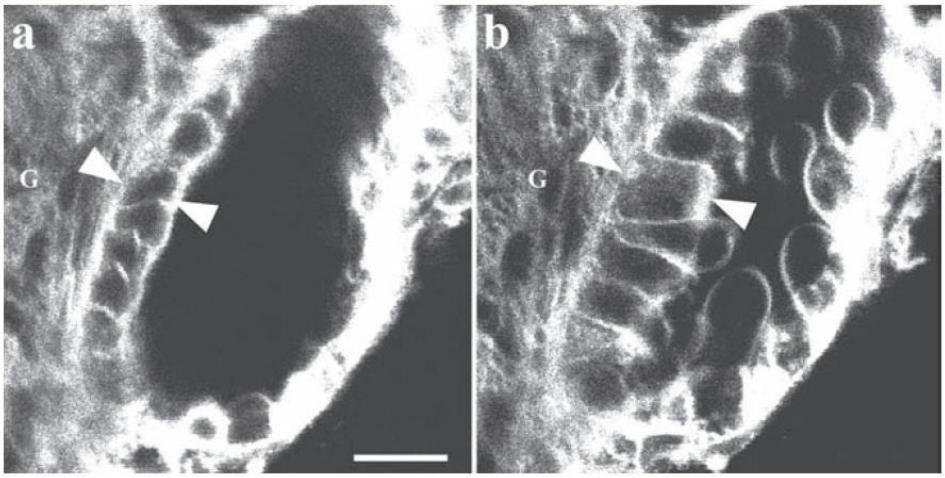
دو تنظیم کننده اصلی توصیف شده‌اند. اولی گیرنده‌های فشار عصبی هستند که از طریق اعصاب سمپاتیک کلیوی محرک سلول‌های گرانولار سیگنال تولید می‌کنند: فعالسازی گیرنده‌های β_1-آدرنرژیک بر سلول‌های گرانولار موجب تحریک ترشح رنین از طریق یک مونوفسفات آدنوزین حلقوی و فرآیند وابسته به پروتئین کیناز A می‌شود. (به علاوه، فعالیت اعصاب سمپاتیک کلیوی موجب انقباض شریانچه آوران و کاهش جریان خون کلیوی می‌شود.) دومین تنظیم کننده ترشح رنین، گیرنده‌های فشار درون کلیوی هستند، یعنی سلول‌های گرانولار که در پاسخ به تغییرات فشار شریانچه آوران تغییر شکل می‌دهند؛ هنگام کاهش فشار، تولید رنین افزایش می‌یابد. بنابراین، همان طور که پیش از این توصیف شد، سلول‌های گرانولار به عنوان شناساگرها (فشار شریانچه کلیوی) و مولدهای سیگنال (رهاسازی رنین) در پاسخ به تغییرات فشار و فعالیت سمپاتیک عمل می‌کنند. سیگنال‌ها از سیستم محرک رگ‌ها به سلول‌های گرانولار مولد رنین اطمینان حاصل می‌کنند که هماهنگی نزدیکی بین فعالیت

www.takbook.com

سریع واکنش‌های گیرنده فشار و RAS با عمل کندتر وجود دارد؛ یعنی تنظیم کوتاه مدت و تنظیم متوسط مدت حداقل یک مجموعه شناساگر مشترک دارند. اگرچه، شناساگرهای فشار درون کلیوی می‌توانند در غیاب مداخله کلیوی عمل کنند (یعنی پس از پیوند کلیوی).

یک مکانیسم شناساگر سوم نیز وجود دارد که رهاسازی رنین را تنظیم می‌کند. این نیز درون کلیوی است، اما فشار خون را تشخیص نمی‌دهد. بلکه مقدار سدیم کلریدی که بازوی ضخیم صعودی را ترک می‌کند، مستقیماً سلول‌های ماکولا دنسای دستگاه مجاور گلومرولی را اشباع می‌کند و به لوله حلقوی دور منتقل می‌شود را می‌سنجد. این مقدار سدیم کلرید به میزان تصفیه و میزان بازجذب سدیم در تمام عناصر نفرون پیش از ماکولا دنسا بستگی دارد.

هنگامی که انتقال سدیم کلرید (ترکیبی از غلظت و میزان جریان) به سطح مجرایی سلول‌های ماکولا دنسا افزایش می‌یابد، تولید رنین کاهش می‌یابد. این به دلیل افزایش جذب NaCl توسط سلول‌ها با التهاب اسمزی متعاقب است. التهاب اسمزی (شکل ۷-۳) موجب رهاسازی عوامل انتقالی می‌شود (بحث بعدی را ببینید) که رهاسازی رنین را متوقف می‌کنند. بنابراین این شناساگر، سیگنال‌هایی که مستقیماً موجب تنظیم فشار خون می‌شوند را تولید نمی‌کند. اگرچه، به تنظیم ترشح رنین کمک می‌کند.



شکل ۷-۳- پاسخ‌های سلول‌های ماکولا دنسا به تغییرات انتقال بار NaCl. سلول‌های ماکولا دنسا (پیکان‌ها) نزدیک به گلومرول ها هستند (G). سلول‌های ماکولا دنسا در پاسخ به افزایش غلظت لوله‌ای NaCl از ۲۵ (اسمولالیته کلی = ۲۱۰ mOsm/kg H_2O) در سمت چپ به ۱۳۵ mmol (اسمولالیته کلی = ۳۰۰ mOsm/kg H_2O) افزایش می‌یابند. ستون = ۱۰ میکرومتر.

بنابراین، سه مکانیسم مجزایی وجود دارند که ترشح رنین را کنترل می‌کنند (سیگنال‌های عصبی، فشار شریانچه آوران و NaCl در ماکولا دنسا). این وفور، اهمیت RAS و آنژیوتانسین II را به ویژه در تنظیم فشار خون منعکس می‌کند. در بین مهم‌ترین اعمال آنژیوتانسین II

www.takbook.com

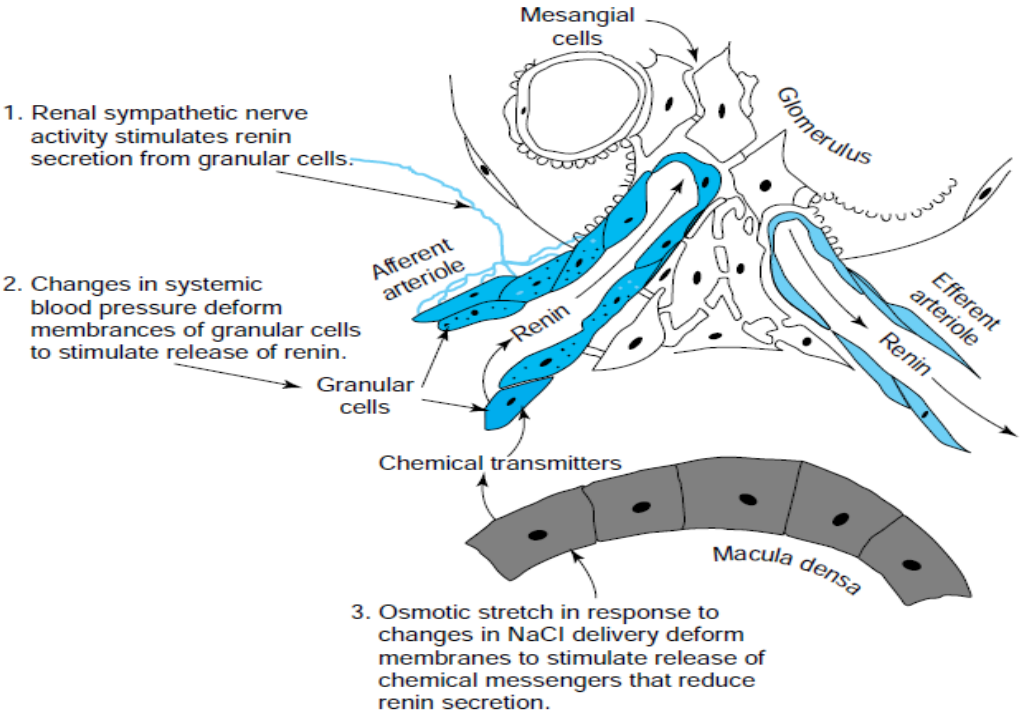
جاری تولید شده توسط RAS کلی، انقباض عروقی شریانچه‌های عمومی وجود دارد. این انقباض عروقی هم راستا با کنترل عصبی به واسطه سمپاتیک عمل می‌کند. این مقاومت محیطی کلی را افزایش می‌دهد، بنابراین موجب افزایش فشار خون می‌شود. اهمیت این سیستم، RAS را به هدفی عادی برای مداخل دارویی و کاهش فشار خون تبدیل می‌کند. تعدادی از عوامل دارویی کاهنده فشار خون، اجزای RAS، از جمله مهارکننده‌های ACE و مسدود کنندگان گیرنده‌های عضله صاف شریانچه‌ای برای آنژیوتانسین II را هدف می‌گیرند. اشکال ۷-۴ و ۷-۷ خصوصیات مختلف RAS را نشان می‌دهند که در متن توصیف شده و نحوه پاسخدهی سیستم به کاهش چشمگیر فشار خون حاصل از خونریزی را نشان می‌دهند. جدا از این مکانیسم‌های اولیه، آنژیوتانسین II به یک شیوه فیدبک منفی برای بازداری تولید رنین با عمل مستقیم بر سلول‌های گرانولار عمل می‌کند (با تعامل با گیرنده‌های AT1 بر سلول‌های گرانولار برای افزایش غلظت Ca درون سلولی که تولید رنین را متوقف می‌کند).
اکثر زمان‌ها، بهتر است اعمال انقباض عروق و حفظ سدیم آنژیوتانسین II به صورت موازی اعمال شود. اگرچه، با داشتن RAS کلی و درون کلیوی، امکان جداسازی این اعمال وجود دارد، به گونه‌ای که تغییرات در دفع سدیم بتواند بدون آنها تأثیر پذیرد و در همین زمان، مقاومت عروقی در مکان‌های دیگر بدن را تغییر دهد.

کمک کلیه به تنظیم دفع سدیم و فشار خون

علی رغم قدرت و کارایی واکنش گیرنده فشار عروقی و قدرت آنژیوتانسین II القا شده در اثر رنین در تنظیم حالت عضله صاف عروقی، این مکانیسم‌ها عوامل تعیین کننده نهایی فشار خون نیستند. یعنی، میانگین مقدار فشار خون (یا شاید میانگین مقدار نقطه معین که واکنش گیرنده فشار حول آن عمل می‌کند) توسط مرکز محرک رگ‌های ساقه مغزی ثابت نشده، بلکه توسط کلیه‌ها ثابت شده است. گایتون و همکارانش در آزمایش‌های کلاسیک خود، مسیرهای عصبی بین گیرنده‌های فشار و مرکز محرک رگ‌های سگ‌های بیهوش را با جراحی بریدند. پس از بهبودی، فشار خون سگ‌ها از لحظه‌ای به لحظه دیگر تفاوت گسترده داشت و بسیار بیشتر از حد عادی بود، اما میانگین مقدار نهایتاً به حد پایه بازگشت. محققان مختلف نهایتاً نشان دادند که کلیه‌ها مسئول تعیین نقطه معین برای میانگین فشار خون هستند. همان طور که باید تا به حال مشخص شده باشد، این کار را با کنترل مقدار سدیم و بنابراین حجم آن در فضای عروقی بر پایه‌ای طولانی مدت انجام می‌دهند.

www.takbook.com

خوب است تأکید کنیم که فاصله زمانی بین حجم و فشار تغییر می‌کند. برای مثال، افزایش حجم با مصرف مقدار بالایی مایعات یا کاهش حجم با تعرق طی یک مسابقه تنیس در یک روز گرم فوراً منجر به تغییرات در فشار خون نمی‌شود. این به دلیل بافر شدن فوری تمایلات برای تغییر فشار توسط واکنش گیرنده فشار کلاسیک و خروجی کلیوی نمک و آب است.

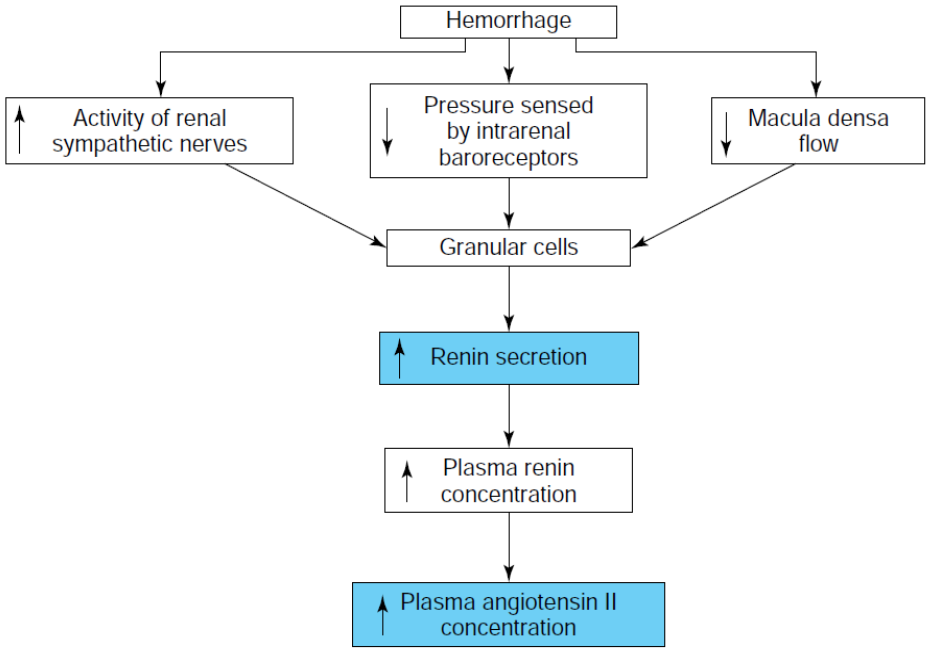


شکل ۷-۴- کنترل ترشح رنین. ۳ مکانیسم اصلی وجود دارند که ترشح رنین توسط آنها کنترل می‌شود. اول، هنگامی که فشار خون کاهش می‌یابد، فعالیت عصب سمپاتیک کلیوی افزایش می‌یابد و گیرنده‌های β_1-آدرنرژیک بر سلول‌های گرانولار شریانچه‌های آوران را برای تحریک ترشح رنین، فعال میک ند. دوم، سلول‌های گرانولار نیز به عنوان "گیرنده‌های فشار درون کلیوی" عمل می‌کنند. این سلول‌ها به تغییرات فشار در شریانچه‌های آوران پاسخ می‌دهند که در مواردی غیر از تنگی شریان کلیوی، انعکاسی از تغییرات در فشار خون شریانی هستند. تغییر شکل غشاهای سلول‌های گرانولار، ترشح رنین را تغییر می‌دهد: هنگامی که فشار کاهش می‌یابد، تولید رنین افزایش می‌یابد. سوم، سلول‌های ماکولا دنسا در بازوی ضخیم صعودی، انتقال سدیم کلرید را با تغییر جذب نمک، با التهاب اسمزی متعاقب، احساس می‌کنند. تغییرات در حجم سلول منجر به رهاسازی ناقلین شیمیایی می‌شوند که ترشح رنین را از سلول‌های گرانولار تغییر می‌دهند: هنگامی که انتقال سدیم کلرید افزایش می‌یابد، تولید رنین کاهش می‌یابد.

با این وجود، اگر خروجی و ورودی کلیه‌ها یکسان نباشد و تغییرات حجم مایع خارج سلولی (ECF) حفظ شود، فشار به تدریج به سمت مقدار افزایش یافته یا کاهش یافته جدید می‌رود. در صورت تغییرات محفوظ در حجم، واکنش گیرنده فشار نمی‌تواند همیشه فشار عادی را حفظ کند. ما معمولاً از نقش کلیه‌ها در کنترل فشار خون آگاه نیستیم، زیرا واکنش گیرنده

www.takbook.com

فشار بر اساسی کوتاه مدت در بافر تغییرات بسیار مؤثر است و کلیه‌ها به خوبی حجم خروجی خود را در مواجهه با تغییرات ورودی تنظیم می‌کنند.



شکل ۷-۵- نموداری که افزایش ترشح رنین و افزایش تولید آنژیوتانسین II را در پاسخ به خون ریزی چشمگیر نشان می‌دهد. سه مکانیسم اصلی، ترشح رنین را فعال می‌کنند: (۱) افزایش فعالیت عصب سمپاتیک کلیوی؛ (۲) کاهش فشار احساس شده توسط گیرنده‌های فشار درون کلیوی و (۳) کاهش انتقال سدیم کلرید به ماکولا دنسا. دو مکانیسم اول مستقیماً رهاسازی رنین را تحریک می‌کنند، در حالی که سومین مکانیسم، بازخورد بازداری را کاهش می‌دهد و اجازه رهاسازی بیشتر رنین را می‌دهد. رنین تشکیل آنژیوتانسین II را افزایش می‌دهد که انقباض عروقی قوی ایجاد کرده و به تصحیح کاهش فشار خون حاصل از خون ریزی کمک می‌کند.

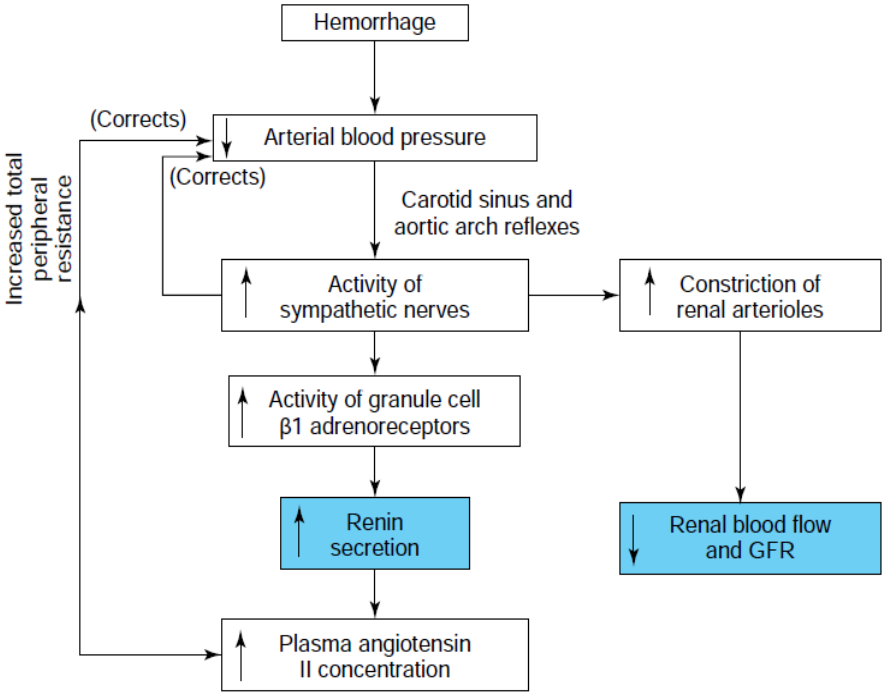
ارتباط میان سدیم، آب و فشار خون

در این نقطه، سیگنال‌های مؤثر بر سه مکانیسم تأثیرگذار اول برای کنترل فشار خون، یعنی عملکرد قلبی، مقاومت عروقی و اتساع وریدی را توصیف کرده‌ایم. هر سه این مکانیسم‌ها می‌توانند خصوصیات سیستم عروقی را برای تطبیق حجم خون موجود تنظیم کنند. چهارمین مکانیسم کلیوی برای کنترل فشار خون، تنظیم حجم خون برای تناسب با سیستم عروقی است. به دلیل اینکه کنترل حجم خون پیچیده‌ترین سیستم مؤثر است، خوب است به ارتباط منطقی بین دفع سدیم کلیوی و حجم خون پیش از توصیف فراتر مکانیسم‌های کنترل اشاره کنیم.

بیایید این سؤال را مطرح کنیم: سدیم باید با فشار خون چه کند؟ فشارها در درخت عروقی به حجم مناسبی از خون نیاز دارند (برای پر کردن سیستم وریدی بسیار انعطاف پذیر و حفرات

www.takbook.com

در قلب). با حجم ناکافی، قلب نمی‌تواند پر شود یا پمپ کند. فشار خون در طولانی مدت به حجم خون بستگی دارد. در مقابل حجم خون به حجم ECF کلی بستگی دارد (یعنی حجم پلاسمای خون و مایع فضای بینابینی بافت‌های بدن).



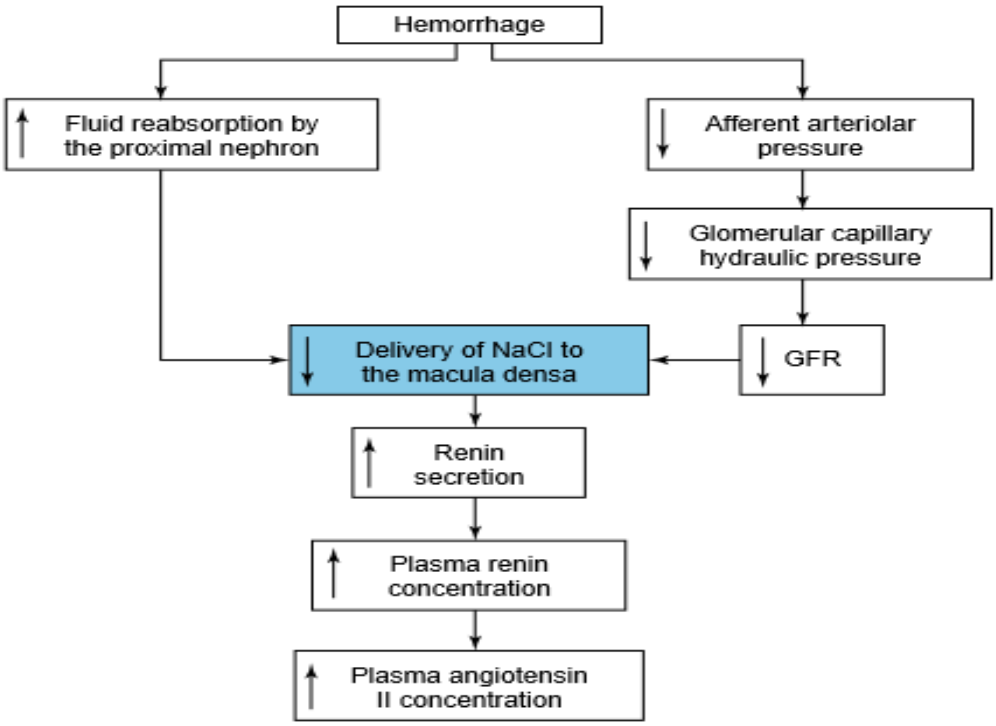
شکل ۷-۶- نموداری که پاسخ عروقی به خون ریزی چشمگیر را نشان می‌دهد. واکنش گیرنده فشار، فعالیت سمپاتیک را افزایش می‌دهد. جدا از اثر نوروترانسمیترهای سمپاتیک بر گیرنده‌های β_1 آدرنرژیک برای تحریک رهاسازی رنین، موجب تحریک گیرنده‌های α_1 آدرنرژیک (همانند گیرنده‌های موجود بر عروق سلول‌های عضله صاف) و ایجاد انقباض شریانچه‌های آوران و کاهش جریان خون کلیوی نیز می‌شود. در کلیه، عمده این کاهش در جریان خون توسط واکنش لوله‌ای گلومرولی کند می‌شود (شکل ۱۴-۷ را ببینید). GFR، میزان تصفیه گلومرولی.

مایعات در فشار فضای بینابینی به عنوان یک بافر برای حجم پلاسما عمل می‌کنند و از اجزای عروقی در برابر تغییرات فوری همراه با نوشیدن، تعرق و موارد دیگر محافظت می‌کنند. اگرچه در طول زمان، تغییرات محفوظ در حجم ECF منجر به تغییرات هم راستا در حجم خون و نهایتاً فشار شریانی می‌شوند. اگر سیستم عروقی به صورت نامناسب بر یک اساس طولانی پر شود، نقطه معین به تدریج تغییر می‌کند. برای حفظ فشار شریانی در حالت عادی، حجم ECF باید به میزان عادی حفظ شود. در بسیاری موارد، تنظیم حجم ECF در سطحی مناسب برای سیستم عروقی، مهم‌ترین عملکرد کلیه‌ها است.

رابطه میان حجم خون و آب کل بدن ظاهراً واضح است، اما رابطه میان محتوای سدیم کل بدن و حجم خون این گونه نیست. با این وجود همان طور که در فصل ۴ بحث شد، رابطه‌ای

www.takbook.com

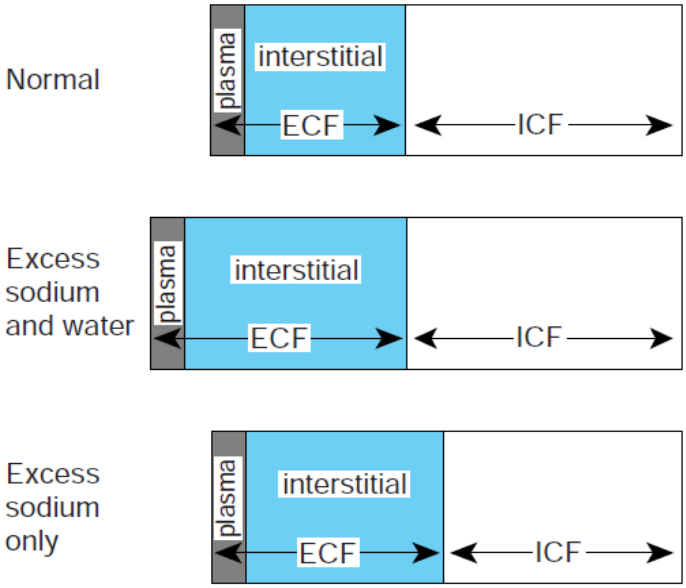
ساده میان حجم یک جزء (الزاماً مقدار آب) و اسمولاریته آن وجود دارد: اسمولاریته = اسمول های کلی/حجم. به بیان دیگر، حجم = اسمول های کلی/اسمولاریته. بنابراین، حجم ECF با محتوای اسمزی کلی و اسمولاریته تعیین می‌شود. اگر بدن محتوای اسمزی کلی ECF و اسمولاریته آن را تنظیم کند، کار تنظیم حجم را انجام داده است. این دقیقاً کاری است که کلیه‌ها انجام می‌دهند. آن‌ها اسمولاریته ECF و محتوای اسمزی کلی را تنظیم می‌کنند. به یاد بیاورید که سدیم مسئول بیش از ۹۰٪ محتوای اسمزی ECF و تعداد برابر آنیون‌های همراه است. در برآورد اول، محتوای اسمزی ECF کلی = محتوای سدیم X ۲. مسئول ۱۰٪ دیگر مواد محلول ECF، موادی همچون پتاسیم، گلوکز، اوره و موارد دیگر هستند. تنظیم مواد محلول به غیر از سدیم، به دلایلی نامرتبط با کنترل اسمولالیته ECF رخ می‌دهد، پس تنظیم محتوای اسمزی معادل تنظیم محتوای سدیم است. شکل ۷-۸ نحوه تغییر حجم ECF هنگامی که بدن بار سدیم دریافت می‌کند را نشان می‌دهد و شکل ۷-۹ پاسخ دفعی به این بارها را نشان می‌دهد.



شکل ۷-۷- حسگر بار NaCl ماکولا دنسا. سلول‌های ماکولا دنسا در بازوی ضخیم صعودی، انتقال سدیم کلرید را با تغییر جذب نمک با التهاب اسمزی متعاقب حس می‌کنند (شکل ۷-۳ را ببینید). تغییرات در حجم سلول منجر به رهاسازی ناقلین شیمیایی می‌شوند که ترشح رنین را از سلول‌های گرانولار تغییر می‌دهند: هنگامی که انتقال سدیم کلرید افزایش می‌یابد، تولید رنین کاهش می‌یابد. GFR، میزان تصفیه گلومرولی.

www.takbook.com

به بیان ساده، تنظیم طولانی مدت فشار خون شریانی شامل کنترل طولانی مدت محتوای سدیم بدن می‌باشد. اگر بدن محتوای سدیم و اسمولاریته پلاسما را کنترل کند (محتوای آب حاوی سدیم)، حجم را کنترل می‌کند. اگر حجم را کنترل کند، پس فشار را کنترل می‌کند. این سؤالی ایجاد می‌کند: کلیه‌ها چگونه درباره محتوای سدیم آگاه هستند تا بتوانند به تغییرات پاسخ دهند؟ تعجب آور است که در تشخیص سدیم کل بدن، متغیر اصلی که کلیه‌ها بر آن نظارت می‌کنند، سنجش مستقیم مقدار سدیم در بدن یا غلظت سدیم پلاسما نیست، بلکه فشارها در بخش‌های مختلف درخت عروقی و در کلیه‌ها هستند که پیش از این توصیف کردیم. تغییرات فشار در هر یک از این مکان‌ها به عنوان تغییری در سدیم کل بدن تعبیر می‌شود، زیرا به غیر از شرایط پاتوفیزیولوژیکی، فشار خون، حجم خون و سدیم کل بدن به صورت آهسته پیش می‌رود.



شکل ۷-۸- رابطه میان سدیم و حجم مایع خارج سلولی (ECF). هر مستطیل بزرگ نماینده آب کل بدن است که به ICF (نواحی سفید) و ECF (نواحی سایه دار) تقسیم می‌شود. ECF فراتر به حجم‌های فضای بینابینی و پلاسمایی تقسیم می‌شود. سدیم اضافی تقریباً همیشه با آب همراه است، پس مازاد سدیم موجب گسترش حجم ECF می‌شود. اگر تغییری در اسمولالیته رخ ندهد، همان طور که در مثال میانی نشان داده شده، گسترش کاملاً در ECF است و تغییری در حجم ICF وجود ندارد. اگر سدیم اضافی بدون آب اضافی وجود داشته باشد، همان طور که در مثال پایینی نشان داده شده، آب از ICF برای حفظ اسمولالیته برابر میان اجزا گرفته می‌شود. در هر دو مورد سدیم اضافی، باعث افزایش حجم ECF و موجب افزایش حجم‌های پلاسمایی و فضای بینابینی می‌شود. ICF، مایع داخل سلولی؛ ECF، مایع خارج سلولی.

محتوای سدیم و فشار خون می‌تواند بسیار بالا یا بسیار پایین باشد. برخی از مکانیسم‌های کنترل کننده دفع سدیم، عمدتاً فشار بالا/محتوای سدیم بالا را تصحیح می‌کنند، در حالی که

www.takbook.com

مکانیسم‌های دیگر عمدتاً فشار پایین/محتوای سدیم پایین را تصحیح می‌کنند. با این وجود برخی مکانیسم‌های دیگر با انحراف در هر جهت وارد عمل می‌شوند. این پاسخگویی دو طرفه بر اولین مکانیسم کنترل مورد بحث ما اعمال می‌شود (کنترل میزان تصفیه گلومرولی (GFR)).

کنترل میزان تصفیه گلومرولی

به دلیل اینکه دفع سدیم نماینده تفاوت میان تصفیه و بازجذب است، تعجب آور نیست که یکی از مهم‌ترین کنترل‌ها بر دفع سدیم، تنظیم GFR است. تغییر میزان سدیم تصفیه شده حاصل از تغییر در GFR نیز با تغییر در میزان آب تصفیه شده همراه است. بنابراین هر گونه تغییر در GFR نماینده مکانیسمی برای تغییر حجم ECF است.

کنترل واکنش GFR عمدتاً به واسطه تغییر مقاومت شریانچه آوران و وابران صورت می‌گیرد. تغییرات در مقاومت، توسط تغییرات در فعالیت عصب سمپاتیک کلیوی و سطوح در جریان آنژیوتانسین II ایجاد می‌شوند. (همان طور که در بخش‌های بعدی توصیف خواهد شد، هورمون ضد ادراری [ADH] و هورمون‌های ناتریورتیکی نیز می‌توانند نقش‌های فیزیولوژیکی مهمی تحت شرایط خاص داشته باشند.) این واکنش‌ها و مکانیسم‌های جزئی که توسط آنها GFR را پایین می‌آورند، در فصل ۲ شرح داده شده‌اند (اشکال ۲-۶ تا ۲-۱۰ را ببینید).

فعالیت عصب سمپاتیک کلیوی و ترشح رنین هنگام افزایش فیزیولوژیکی حجم پلاسما، کاهش می‌یابد. اگرچه، در فردی که رژیم غذایی معمول آمریکایی را مصرف می‌کند، که حاوی مقادیر نسبتاً بالای سدیم است، فعالیت سمپاتیک معمولاً به قدری پایین است که کاهش فراتر، تأثیر کمی بر GFR (یا جریان خون کلیوی [RBF]) دارد یا بی تأثیر است.

کنترل مستقیم دفع سدیم با آنژیوتانسین II

ما در بالا درباره اثر قوی آنژیوتانسین II بر فشار خون توسط تغییر مقاومت عروق محیطی بحث کردیم، اما آنژیوتانسین II در کلیه‌ها نیز از طریق چند مکانیسم، اثر مستقیم و قابل توجهی بر حفظ سدیم می‌گذارد. (۱) موجب انقباض شریانچه‌های کلیوی می‌شود (همانند شریانچه‌ها در مکان‌های دیگر)، بنابراین جریان خون کلیوی و GFR را کاهش می‌دهد. (۲) سلول‌های مزانشیال گلومرولی را منقبض می‌کند و همچنین موجب کاهش GFR می‌شود. (۳) موجب تحریک بازجذب سدیم در لوله نزدیک با تحریک تبادل Na-H می‌شود. هنگامی که سطوح آنژیوتانسین II بالا هستند، کلیه‌ها سدیم کمتری را تصفیه کرده و مقدار بیشتری

www.takbook.com

بازجذب می‌کنند، بنابراین به شدت میزان دفع شده را کاهش می‌دهند. در مقابل هنگامی که آنژیوتانسین II کمی وجود دارد، مقادیر زیاد سدیم در لوله باقی می‌مانند و نهایتاً دفع می‌شوند. بنابراین، تنوع در سطوح آنژیوتانسین II یک سیستم پاسخ دو طرفه بسیار قوی است که به کلیه‌ها اجازه می‌دهد افزایش یا کاهش فشار خون را تنظیم کنند. هنگامی که بدن غنی از سدیم می‌شود یا فشار بالا باقی می‌ماند، آنژیوتانسین II کمی تولید می‌شود و کلیه‌ها اجازه دفع مقدار بالای سدیم را می‌دهند.

اگرچه در تقلیل حجم (یعنی از دست دادن سدیم و آب) یا کاهش محفوظ در فشار شریانی، سطوح آنژیوتانسین II بالا هستند و کلیه‌ها سدیم را حفظ می‌کنند. این موجب ثبات محتوای سدیم و بنابراین حجم ECF در سطحی مناسب برای عادی نگه داشتن حجم خون می‌شود.

ناتریورز و پر ادراری فشاری

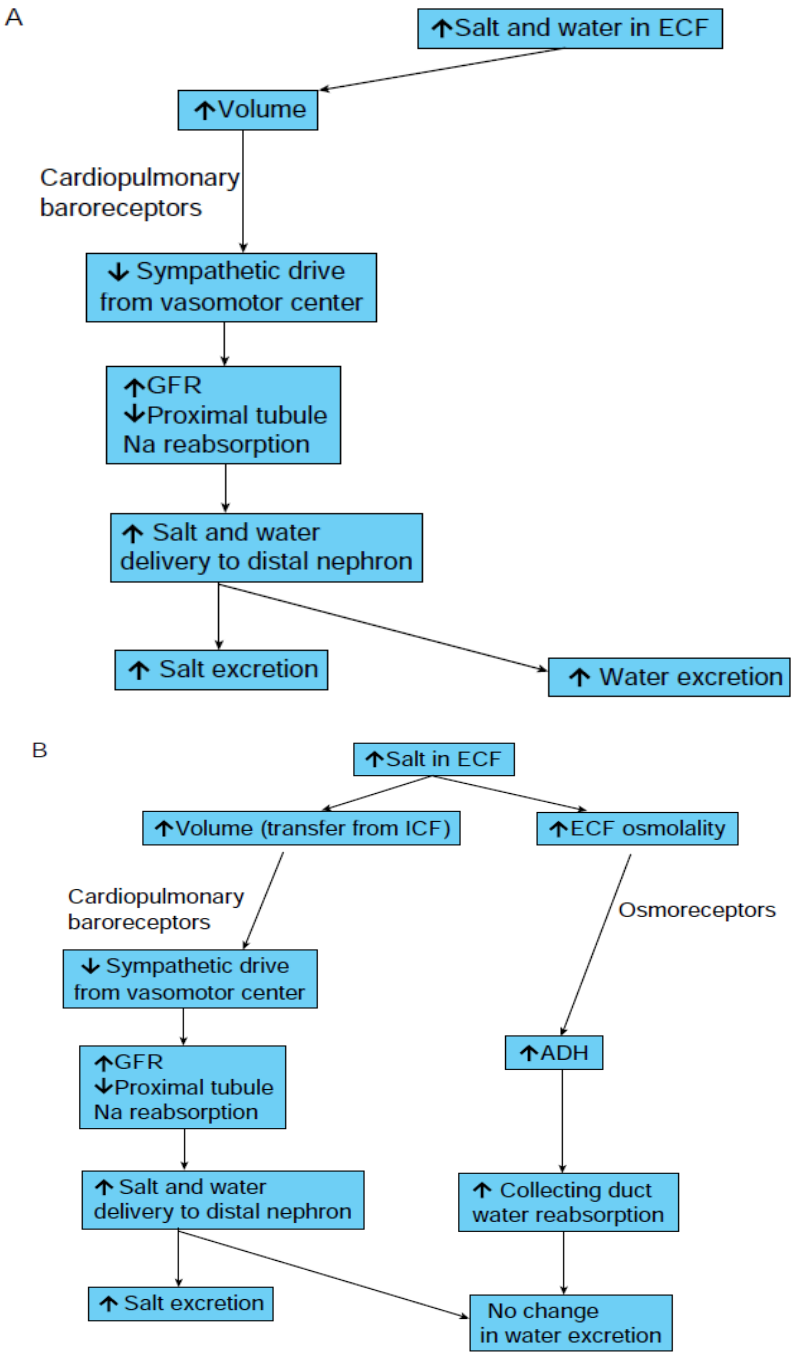
مکانیسمی که به واسطه آن آنژیوتانسین II مستقیماً موجب تغییر بازجذب سدیم در پاسخ به فشار بالا می‌شود، ناتریورز فشاری نام دارد (و به دلیل اینکه ناتریورز منجر به افزایش دفع آب می‌شود، می‌توان به درستی آن را ناتریورز و پر ادراری فشاری خواند).

در اصل کلیه ادرار ایزوتونیک را برای کاهش حجم خون (و فشار خون) دفع می‌کند. افزایش‌های چشمگیر در فشار شریان کلیوی با گیرنده‌های فشار درون کلیوی تشخیص داده می‌شوند، یعنی ناتریورز و پر ادراری فشاری توسط سیگنال‌های خارجی روشن نمی‌شوند.

فشار بالا، سطوح آنژیوتانسین II درون کلیوی را کاهش می‌دهد. تعداد تبادل گران Na-H در غشای رأسی تحت تأثیر قوی آنژیوتانسین II قرار می‌گیرد. هنگامی که سطوح آن کاهش می‌یابد، تبادلگران Na-H همراه با کاهش همزمان فعالیت Na-K-ATPase غشا پایه-جانبی، عقب می‌آیند. نتیجه کاهش آنژیوتانسین II در پاسخ به فشار بالای شریان کلیوی، بازجذب سدیم کمتر و حضور سدیم بیشتر در لوله هنله و بنابراین دفع بیشتر است (شکل ۷-۱۰ را ببینید).

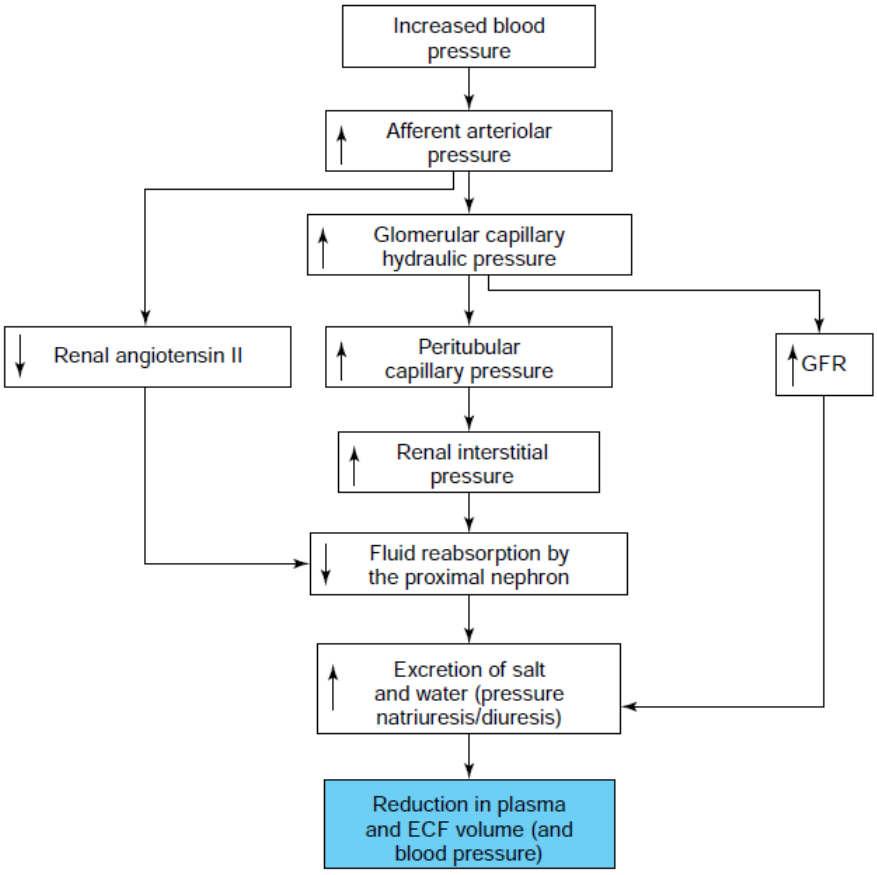
ناتریورز و پر ادراری فشاری به عنوان نوعی سیستم پشتیبان عمل می‌کند که اگر سیستم‌های واکنشی با عمل سریع تنظیم فشار خون نتوانند کاملاً افزایش‌های بالا را تصحیح کنند، وارد عمل می‌شود.

www.takbook.com



شکل ۷-۹- پاسخ کلیوی به بارهای سدیم. A، بار سدیم همراه با بار آب. گسترش حجم نشانه افزایش در GFR و کاهش در بازجذب سدیم لوله نزدیک است و موجب افزایش انتقال سدیم و آب به نفرون دور و نهایتاً دفع آن‌ها می‌شود. B، بار سدیم بدون آب. سدیم با کشیدن آب از ICF موجب گسترش ECF می‌شود و منجر به افزایش در GFR و کاهش در بازجذب لوله نزدیک می‌گردد. افزایش در اسمولالیته ECF نشانه افزایش ترشح ADH است و موجب افزایش بازجذب آب در نفرون دور می‌شود. این افزایش انتقال آب از لوله نزدیک را آغاز می‌کند و منجر به عدم تغییر در دفع آب می‌شود.

www.takbook.com



شکل ۷-۱۰- پاسخ کلیه‌ها به افزایش فشار خون (ناتریورز / پر ادراری). بخشی از پاسخ متوسط مدت به افزایش فشار خون، کاهش حجم خون است (در تلاش برای انطباق حجم خون با ظرفیت درخت عروقی). چند مکانیسم برای این پاسخ وجود دارد. مهم‌ترین آنها کاهش بازجذب سدیم در لوله نزدیک به دلیل کاهش تعداد ناقلین عملکردی (آنتی پورترهای Na-H) در غشای رأسی سلول‌های اپیتلیال لوله نزدیک است. کاهش احتمالاً در پاسخ به کاهش سطوح آنژیوتانسین II رخ می‌دهد. یک افزایش نیز (معمولاً کم) در میزان تصفیه گلومرولی (GFR) و فشار هیدروستاتیک اطراف لوله‌ای و فشار فضای بینابینی کلیوی رخ می‌دهد که به نفع کاهش بازجذب نمک و آب در قشر است (به ویژه در لوله نزدیک). ECF، مایع خارج سلولی.

اگر سطوح اطراف لوله‌ای آنژیوتانسین II با ابزار آزمایشگاهی ثابت نگه داشته شوند، ناتریورز و پر ادراری فشاری به شدت کند یا حتی حذف می‌شوند. اثر ثابت نگه داشتن ناقلین سمپاتیک، مشابه اما قابل توجه است. بنابراین، همین عوامل که مستقیماً بر مقاومت محیطی عروق آوران برای تصحیح فشار خون اثر می‌گذارند (ناقلین سمپاتیک و آنژیوتانسین II)، بر بازجذب لوله‌ای برای تصحیح حجم ECF نیز اثر می‌گذارند.

یک ویژگی کلیدی ناتریورز و پر ادراری فشاری این است که درجه دفع نمک و آب برای افزایشی مشخص در فشار، بسته به وضعیت حجم بدن متفاوت است. گرچه ناتریورز فشاری دقیقاً با مکانیسم‌های درون کلیوی روشن می‌شود، مقدار آن می‌تواند تحت تأثیر عوامل خارجی نیز قرار گیرد. اگر حجم ECF عادی یا بالا باشد و فشار شریان کلیوی افزایش یابد، ناتریورز و

www.takbook.com

پر ادراری فشاری در افزایش دفع سدیم و آب و کاهش حجم خون بسیار مؤثر هستند. از طرف دیگر، اگر حجم ECF پایین باشد و فشار شریان کلیوی افزایش یابد، اتلاف نمک و آب کمتری وجود دارد. به نظر می‌رسد که وضعیت حجم بدن به عنوان کنترل افزایشی در ناتریورز و پر ادراری فشاری عمل می‌کند. هنگامی که حجم ECF بالا است، ناتریورز و پر ادراری فشاری قوی وجود دارد و هنگامی که حجم ECF پایین است، ناتریورز و پر ادراری فشاری بسیار کمتری وجود دارد. تحت شرایط عادی، ناتریورز و پر ادراری فشاری یک مکانیسم نفرونی در لوله نزدیک است که برای دفع سدیم و آب هنگامی که فشار خون بسیار بالا است، خیلی مهم است. این کار را با کاهش بازجذب ایزوتونیک نمک و آب از لوله حلقوی و صاف نزدیک انجام می‌دهد.

نیروهای استارلینگ مویرگی اطراف لوله‌ای و نقش فشار هیدرولیک فضای بینابینی کلیوی

تغییرات در GFR، جدا از تأثیر مستقیم بر حجم تصفیه شده، بر بازجذب آن حجم نیز تأثیر می‌گذارند. افزایش فشار مویرگی اطراف لوله‌ای یا فشار فضای بینابینی، بازجذب خالص را کاهش می‌دهد (و بنابراین منجر به دفع بیشتر می‌شود). از دیدگاه نیروهای استارلینگ مؤثر بر مویرگی، باید واضح باشد که فشار مویرگی بالا بر ضد بازجذب است. اما فشار فضای بینابینی بالا باید به نفع بازجذب باشد، پس چرا ضد آن نیز عمل می‌کند؟ اول، افزایش فشار فضای بینابینی موجب نشتی عقبی مایع بازجذب شده از فضای فضای بینابینی در اتصالات محکم به لوله می‌گردد. بنابراین، این فشار مکانیسم‌های انتقال سلولی برای سدیم و آب را تغییر نمی‌دهد، بلکه بازجذب خالص به دست آمده توسط این مکانیسم‌ها، به ویژه در لوله نزدیک "دارای نشتی" را کاهش می‌دهد. در اصل اگر فضای بینابینی "بسیار پر شود"، انتقال مایع بیشتر به درون آن دشوار خواهد بود. به بیان دیگر، فشار فضای بینابینی بالا بیشتر از اینکه حرکت مایعات از فضای بینابینی به مویرگ را افزایش دهد، بر ضد حرکت مایعات از لوله به فضای بینابینی عمل می‌کند.

کاهش فشار انکوتیک مویرگی- اطراف لوله‌ای π_{PC} نیز بر ضد بازجذب است. البته سؤال جدید این است: چگونه تغییرات در GFR موجب تغییرات در P_{PC} و π_{PC} می‌شوند؟ ما پاسخ این سؤال را از فصل ۲ می دانیم: P_{PC} با (۱) فشار شریانی و (۲) مقاومت‌های عروقی مرکب شریانچه‌های آوران و وابران تنظیم می‌شود که میزان فشار شریانی از بین رفته تا زمان رسیدن به مویرگ‌های

www.takbook.com

اطراف لوله‌ای را تعیین می‌کند. π_{PC} با (۱) فشار انکوتیک شریانی و (۲) کسر تصفیه (GFR/RPF) تنظیم می‌شود که میزان افزایش فشار انکوتیک از مقدار شریانی اصلی طی عبور از گلومرول ها را تعیین می‌کند.

در نهایت منطقی است که P_{PC} و π_{PC} بر فشار فضای بینابینی و بنابراین بازجذب سدیم تأثیر بگذارند، زیرا این پدیده‌ها تنها تداومی منطقی از نمودارهای جریان هستند که پیش از این برای مطالعه کنترل همئوستاتیک GFR به کار بردیم. رویدادهایی که با اتلاف مایعات از بدن آغاز می‌شوند، با ۳ تغییر کاهنده GFR پایان می‌یابند: افزایش انقباض شریانچه‌های آوران و وابران (القا شده توسط اعصاب کلیوی و آنژیوتانسین II)، کاهش فشار هیدرولیک شریانی و افزایش فشار انکوتیک شریانی. شکل ۱۰-۷ نحوه کاهش فشار هیدرولیک فضای بینابینی توسط این ۳ عامل و بنابراین افزایش بازجذب سدیم را نشان می‌دهد. بنابراین، پاسخ‌های همئوستاتیک که GFR را در پاسخ به کاهش سدیم بدن کاهش می‌دهند نیز معمولاً موجب افزایش بازجذب سدیم می‌شوند و این رویداد همئوستاتیک "مطلوب" برای حفظ حجم در پاسخ به تقلیل مایعات بدنی است.

همین منطق هنگامی که پاسخ‌های همئوستاتیک مطلوب، افزایش GFR و کاهش بازجذب سدیم برای حذف سدیم اضافی از بدن هستند نیز اعمال می‌شود. بنابراین، هنگامی که یک رژیم پر نمک یا گسترش حجم ECF از علت فیزیولوژیکی دیگر رویداد اصلی است، این موارد رخ می‌دهند: (۱) کاهش فشار انکوتیک پلاسما (حاصل از رقیق شدن پروتئین‌های پلاسما)، (۲) افزایش فشار شریانی و (۳) اتساع عروق کلیوی در پی کاهش فعالیت اعصاب سمپاتیک کلیوی و کاهش آنژیوتانسین II. همزمان، GFR و فشار فضای بینابینی، به مقدار کمی افزایش می‌یابد که موجب کاهش بازجذب مایعات می‌گردد. شکل ۷-۱۰ این پاسخ‌های ناتریورتیک به افزایش فشار شریانی را نشان می‌دهد.

تعادل گلومرولی- لوله‌ای

همان طور که پیش از این بیان شد، در تنظیم دفع سدیم، کنترل لوله‌ای بازجذب سدیم مهم‌تر از کنترل GFR است. یک دلیل این است که تغییر در GFR به صورت خودکار موجب القای تغییری متناسب در بازجذب سدیم توسط لوله‌های نزدیک می‌شود، پس کسر بازجذب شده (اما نه مقدار کلی) نسبتاً ثابت باقی می‌ماند (جدول ۷-۱). این پدیده نام نسبتاً بی حاصل تعادل گلومرولی- لوله‌ای دارد. در پاسخ به تغییر اولیه در GFR، درصد سدیم تصفیه‌ای بازجذب

www.takbook.com

شده نزدیک تقریباً ثابت باقی می‌ماند (حدود ۶۵٪). کسر بازجذب نشده نیز حدوداً ثابت باقی می‌ماند (حدود ۳۵٪). بنابراین، تغییر در GFR هنوز به عنوان تغییر در سدیم و آب وارده به لوله هنله منعکس می‌شود. تعادل گلومرولی- لوله‌ای به این معنی نیست که بازجذب لوله نزدیک همیشه دقیقاً ۶۵٪ سدیم تصفیه شده است. تنها می‌گوید که هنگامی که کسر بازجذب شده تغییر می‌یابد، تغییر در اثر فرآیندی به غیر از تغییرات در GFR رخ می‌دهد. چند مکانیسم در لوله نزدیک برای تحریک بازجذب سدیم (افزایش درصد بازجذب شده بالای ۶۵٪) یا بازداری بازجذب سدیم (کاهش درصد زیر ۶۵٪) رخ می‌دهند.

جدول ۷-۱- اثر تعادل گلومرولی- تعادلی "عالی" بر توده‌ای از سدیم که لوله نزدیک را ترک می‌کند.

GFR (لیتر/دقیقه)	P_{Na} mmol/L)	تصفیه شده (میلی مول/دقیقه)	بازجذب شده نزدیک (۶۶/۷٪ تصفیه شده؛ میلی مول/دقیقه)	ترک کننده نزدیک (میلی مول/دقیقه)
۰/۱۲۴	۱۴۵	۱۸	۱۲	۶
۰/۱۶۵	۱۴۵	۲۴	۱۶	۸
۰/۰۶۲	۱۴۵	۹	۶	۳

نتیجه خالص بازجذب کسری ثابت، کاهش دامنه تفاوت در سدیم ترک کننده لوله نزدیک است.

مکانیسم‌های مسئول انطباق تغییرات در بازجذب لوله‌ای با تغییرات در GFR، کاملاً درون کلیوی هستند (یعنی تعادل گلومرولی- لوله‌ای به ورودی عصبی خارجی یا هورمونی نیاز ندارد؛ در واقع همان طور که پیش از این توصیف شد، حضور چنین ورودی معمولاً مانع وجود تعادل گلومرولی- لوله‌ای می‌شود).

تعادل گلومرولی- لوله‌ای به واقع یک دفاع خط دوم است که از تغییرات در همودینامیک کلیوی و ایجاد تغییرات بزرگ در دفع سدیم جلوگیری می‌کند. اولین خط دفاعی، تنظیم خودکار GFR است که در فصل ۲ و بحثی پیشین درباره بازخورد لوله ای-گلومرولی توصیف شد. تنظیم خودکار GFR از تغییر بیش از حد GFR در پاسخ مستقیم به تغییرات در فشار خون جلوگیری می‌کند و تعادل گلومرولی- لوله‌ای پاسخ دفع سدیم به تغییرات در GFR را کند می‌کند. بنابراین، بازخورد لوله ای-گلومرولی و تعادل گلومرولی- لوله‌ای به واسطه تنظیم خودکار GFR، فرآیندهایی هستند که به کسر بزرگ مسئول کنترل همئوستاتیک دفع سدیم اجازه استقرار در ورودی‌های اصلی مؤثر بر بازجذب لوله‌ای سدیم مستقل از تغییرات GFR را می‌دهند.

www.takbook.com

پیش از توصیف مکانیسم‌های کنترل طولانی مدت در بخش بعدی، می‌خواهیم به ۲ ویژگی کلیدی مدیریت کلیوی سدیم اشاره کنیم. اول، تعاملات بین مکانیسم‌های مختلفی که تا به حال توصیف کرده‌ایم، به کلیه‌ها اجازه می‌دهند ترکیب کنندگان حقیقی پیام‌های متضاد باشند. مثالی خوب، مورد طولانی شدن ورزش هوازی به ویژه دوی ماراتن است. ورزشکاران به خوبی تربیت و هیدراته شده در روزهای خنک در دوی ماراتن شرکت کرده (بنابراین اتلاف سدیم مازاد به عنوان عاملی پیچیده را حذف می‌کنند) و برای بیش از ۲ ساعت با افزایش فشار خون ورزش شدید می‌کنند. فشار سیستولی معمولاً ۵۰٪ افزایش می‌یابد، در حالی که MAP حدود ۲۰٪ بالا می‌رود. این افزایش فشار باید به تنهایی القاگر ناتریورز فشاری شدید باشد. اما این کار را نمی‌کند. دفع سدیم کلیوی در این شرایط به دلیل اینکه سیگنال‌های دیگر بر ناتریورز فشاری غلبه می‌کنند، کاهش می‌یابد.

ما همچنین می‌خواهیم اشاره کنیم که تمام مکانیسم‌های توصیف شده تا اینجا، منجر به تنظیم همراه مواد محلول و آب می‌شوند، یعنی به تنهایی موجب افزایش یا کاهش دفع سدیم و آب در راستای دقیق می‌گردند. این به عنوان کنترلی دقیق بر حجم ECF بسیار مؤثر است. اگرچه، مصرف سدیم و آب هر دو بسیار متغیر هستند و اغلب ارتباطی با هم ندارند. اگر یکی بیش از دیگری مصرف شود، بدن باید مقدار بیشتری از مورد مازاد را دفع کند. چنین کنترل مستقلی به مکانیسم‌های اضافی غیر عملکردی در لوله نزدیک نیاز دارد. اکثر فرآیندها برای کنترل مستقل تعادل سدیم و آب در نفرون دور رخ می‌دهند (تعجب آور نیست، زیرا نفرون دور نماینده سازگاری تکاملی پستانداران با محیط قلمروی خود می‌باشد).

کنترل طولانی مدت: تنظیم آلدوسترون تعادل سدیم

در صورت میزان ثابت مصرف نمک و آب، تصحیح کاهش محفوظ در فشار خون به کاهش دفع کلیوی نمک و آب تا زمان بازگشت تعادل مثبت مایعات موقت حجم خون به میزان عادی نیاز دارد. کنترلی مهم بر بازجذب سدیم در نفرون دور شامل هورمون آلدوسترون می‌باشد. اثر اولیه آلدوسترون، افزایش بازجذب سدیم در لوله‌های اتصالی و مجاری جمع کننده می‌باشد. حفظ سدیم در اثر آلدوسترون، سیستمی مؤثر است که برای تصحیح کاهش‌های طولانی مدت در فشار خون حیاتی می‌باشد. مهم‌ترین عامل فیزیولوژیکی کنترل کننده سطوح در جریان آلدوسترون، سطح جاری آنژیوتانسین II است. بنابراین، کاهش فشار خون، یک پاسخ سریع و کوتاه مدت به واسطه گیرنده فشار و رهاسازی متوسط مدت به واسطه کلیه و تولید آنژیوتانسین

www.takbook.com

II را ایجاد می‌کند که موجب تقویت پاسخ عروقی کوتاه مدت اولیه می‌شود. با این وجود، حتی اگر فشار خون به نزدیک میزان عادی بازگردد، آنژیوتانسین II در گردش موجب تحریک قشر آدرنال برای تولید آلدوسترون می‌شود. این هورمون لوله پیچیده دور را برای افزایش بازجذب سدیم و بنابراین افزایش سدیم کلی بدن و حجم خون برای تصحیح طولانی مدت محتوای سدیم کلی بدن و میانگین فشار خون تحریک می‌کند.

آلدوسترون عمدتاً در لوله جمع کننده قشری و مجرای جمع کننده قشری به ویژه با سلول‌های اصلی، بازجذب سدیم را تحریک می‌کند. انتظار عملی در این بخش از نفرون برای تنظیم خروجی سدیم می‌رود، زیرا بیش از ۹۰٪ سدیم تصفیه شده تا زمان رسیدن ماده تصفیه شده به سیستم مجرای جمع کننده، بازجذب می‌شود.

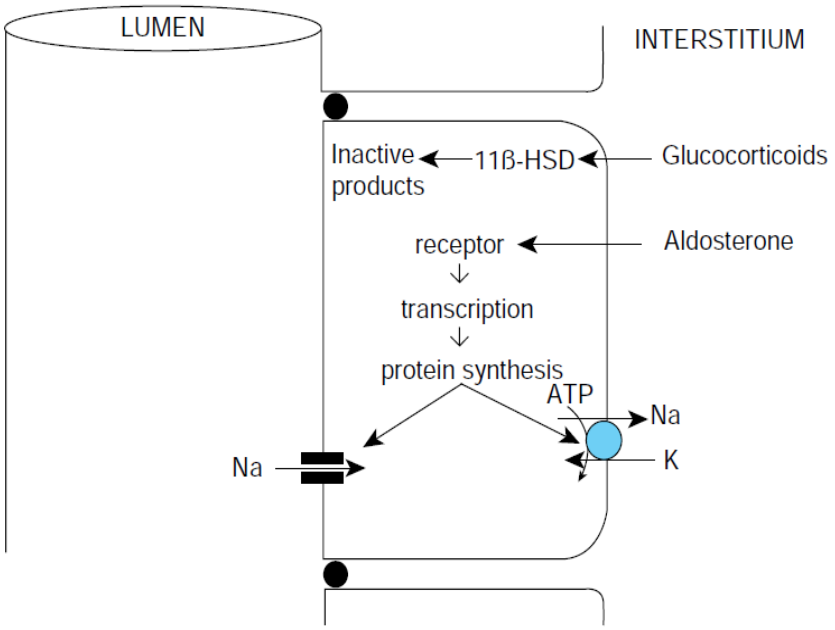
مقدار کلی بازجذب سدیم وابسته به تأثیر آلدوسترون حدود ۲٪ کل سدیم تصفیه شده است. بنابراین با ثابت باقی ماندن تمام عوامل دیگر، در غیاب کامل آلدوسترون، فرد ۲٪ سدیم تصفیه شده را دفع می‌کند، در حالی که در حضور حداکثر غلظت‌های پلاسمای آلدوسترون، عملاً سدیمی دفع نمی‌شود. ممکن است دو درصد از سدیم تصفیه شده کم به نظر برسد، اما در واقع به دلیل حجم بالای ماده تصفیه شده گلومرولی، زیاد است:

$$\begin{aligned}\text{Total filtered Na/day} &= \text{GFR} \times \text{PNa} \\ &= 180\ \text{L/day} \times 145\ \text{mmol/L} \\ &= 26{,}100\ \text{mmol/day}\end{aligned}$$

بنابراین آلدوسترون بازجذب $0.02 \times 26{,}100\ \text{mmol/day} = 522$ را کنترل می‌کند. از لحاظ سدیم کلرید، فرمی که بیشترین میزان سدیم در آن مصرف می‌شود، این مقدار برابر حدود g ۳۰ NaCl در روز است، مقداری که بسیار بیشتر از میزانی است که فرد به طور متوسط مصرف می‌کند. بنابراین با کنترل غلظت پلاسمای آلدوسترون بین حداقل و حداکثر، می‌توان دفع سدیم را به طوری با جذب تنظیم کرد که سدیم کل بدن و حجم ECF ثابت باقی بماند. (جالب است که آلدوسترون موجب تحریک انتقال سدیم با دیگر اپیتلیای بدن، یعنی تعرق و مجاری بزاقی و روده نیز می‌شود. اثر خالص مشابه دفع در کلیه است: حرکت سدیم از مجرا به خون. بنابراین آلدوسترون یک محرک چند هدفی حفظ سدیم است.) در کلیه، آلدوسترون مانند بسیاری از هورمون‌های آستروئید دیگر عمل می‌کند. به عنوان یک مولکول، لیپیدی بودن مشخصه کافی برای عبور آزاد از غشا سلول‌های اصلی را دارد و پس از آن با گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید در سیتوپلاسم ادغام می‌شود. گیرنده‌های متصل به آلدوسترون تحت تغییر

www.takbook.com

در ساختار قرار می‌گیرند که یک سیگنال تعیین موقعیت هسته‌ای پنهان پیشین را آشکار می‌کند. پس از انتقال به هسته، گیرنده به عنوان یک فاکتور رونویسی عمل می‌کند که موجب افزایش بیان ژن و سنتز RNA پیام رسان (mRNA) می‌شود. mRNA واسطه ترجمه پروتئین‌های خاص است. اثر این پروتئین‌ها، افزایش فعالیت یا تعداد کانال‌های سدیمی غشای مجرایی و پمپ‌های Na-K-ATPase غشای پایه-جانبی برای تأمین دقیق مواد مورد نیاز برای افزایش بازجذب سدیم است (شکل ۷-۱۱).



شکل ۷-۱۱- مکانیسم عمل آلدوسترون. آلدوسترون وارد سلول‌های اصلی می‌شود و با گیرنده‌های آلدوسترون سیستولی واکنش نشان می‌دهد. گیرنده‌های متصل به آلدوسترون با DNA هسته‌ای برای افزایش بیان ژن واکنش نشان می‌دهند. محصولات ژن القا شده در اثر آلدوسترون، کانال‌های سدیمی و پمپ‌های سدیمی را برای افزایش بازجذب سدیم فعال می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدهایی همچون کورتیزول نیز قادر به اتصال به گیرنده آلدوسترون هستند. اگرچه، توسط ۱۱ بتا هیدروکسی آستروئید دهیدروژناز غیر فعال می‌شوند.

کنترل ترشح آلدوسترون

چندین ورودی به غده آدرنال، ترشح آلدوسترون را تنظیم می‌کنند و در تعادل الکترولیت نقش دارند. مهم‌ترین آنها، آنژیوتانسین II است که توسط RAS کلی اولید می‌شود. به علاوه، افزایش غلظت پتاسیم پلاسما همان طور که در فصل ۸ در زمینه مدیریت کلیوی پتاسیم توصیف می‌شود، ترشح آلدوسترون را تحریک می‌کند، در حالی که عوامل ناتریورتیک شریانی (در قسمت‌های بعدی توصیف می‌شود) موجب بازداری ترشح آلدوسترون می‌شوند.

www.takbook.com

همان طور که پیش از این شرح داده شد، غلظت پلاسمای آنژیوتانسین II عمدتلً توسط غلظت پلاسمای رنین تعیین می‌شود. بر این طبق، کنترل ترشح آلدوسترون در واکنش‌های تنظیم کننده سدیم با عواملی تعیین می‌شود که ترشح رنین را تنظیم می‌کنند (مانند گیرنده‌های فشار درون کلیوی، ماکولا دنسا و اعصاب سمپاتیک کلیوی). بنابراین هنگامی که حجم پلاسما کاهش می‌یابد، برای مثال با رژیم غذایی کم سدیم، خون ریزی یا اسهال، ترشح رنین تحریک می‌گردد و منجر به افزایش ترشح آلدوسترون از طریق آنژیوتانسین II می‌شود. سپس این هورمون بازجذب سدیم را تحریک می‌کند (شکل ۷-۱۲). در مقابل، هنگامی که فرد یک رژیم غذایی پر سدیم را مصرف می‌کند، ترشح رنین کاهش می‌یابد و منجر به کاهش ترشح آلدوسترون از طریق کاهش آنژیوتانسین II پلاسما می‌شود.

بازگشت به بازخورد لوله ای-گلومرولی و تنظیم خودکار

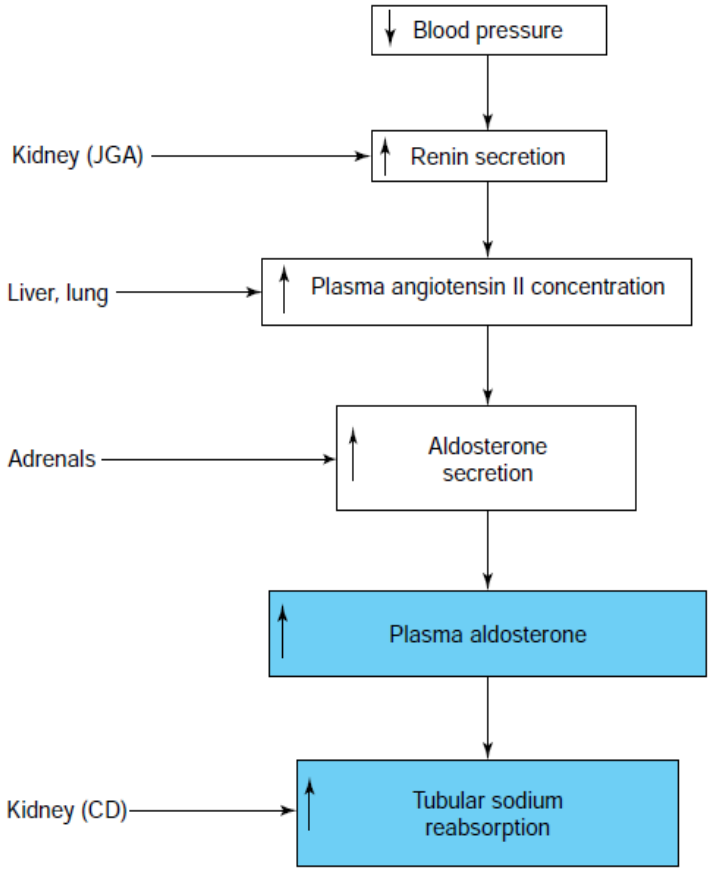
پاسخ‌ها به گیرنده‌های فشار درون کلیوی، شریانی و قلبی ریوی، مکانیسم‌های بسیار مؤثری برای کنترل حجم خون هستند. بخشی از این کنترل موجب تغییراتی در GFR به واسطه تغییرات در مقاومت شریانچه آوران می‌شود. گرچه این تغییر در مقاومت آوران اثر تغییر دهنده GFR به شیوه‌ای ضروری برای تصحیح حجم خون را دارد، دارای اثر اضافی تغییر RBF و فشار در مویرگ‌های گلومرولی نیز هست که ممکن است عواقب مضر توصیف شده در فصل ۲ را داشته باشد.

کاهش چشمگیر در RBF، نواحی کلیه با اکسیژن کم، مانند ماکولا را در خطر بالا قرار می‌دهد. افزایش چشمگیر در فشارهای مویرگی گلومرولی احتمالاً به گلومرول ها آسیب می‌رساند. به علاوه، توانایی تصحیح عدم تعادل الکترولیت و آب کلی بدن به حفظ جریان لوله‌ای (مانند GFR) در یک محدوده مشخص بستگی دارد. بنابراین، کلیه‌ها مکانیسم‌های خاصی برای کند کردن پاسخ‌هایی دارند که در غیر این صورت منجر به تغییرات بسیار بالا در GFR یا RBF می‌شوند. این مکانیسم‌ها تنظیم خودکار و بازخورد لوله ای-گلومرولی هستند. مهم است تأکید کنیم که این مکانیسم‌ها موجب انسداد تغییرات در GFR و جریان خون کلیوی نمی‌شوند؛ تنها تغییرات را از تشدید حفظ می‌کنند.

تنظیم خودکار GFR شامل تولید منطقه‌ای پروستاگلاندین ها در شرایطی می‌شود که ممکن است انقباض عروقی قوی به خودی GFR و جریان خون کلیوی بسیار بالا را کاهش دهد

www.takbook.com

(تحریک سمپاتیک بالا و سطوح بالای آنژیوتانسین II). تولید پروستاگلاندین های کلیوی (تنظیم خودکار) بر ضد اعمال آنژیوتانسین II بر کلیه‌ها است، یعنی پروستاگلاندین ها منجر به اتساع عروق شریانچه‌ها و آرام شدن سلول‌های مزانشیال می‌شوند (شکل ۷-۸). افزایش غلظت‌های آنژیوتانسین II محلی (درون کلیوی) همراه با رهاسازی رنین و افزایش ورودی سمپاتیک، تحریک پروستاگلاندین ها را تحریک می‌کنند. اثر اتساعی عروق پروستاگلاندین ها، اثر آنژیوتانسین II و ورودی سمپاتیک بر شریانچه‌های کلیوی را تعدیل می‌کند و اجازه جریان خون کاهش یافته اما منطقی و تداوم GFR را می‌دهد (شکل ۷-۱۳ را ببینید).

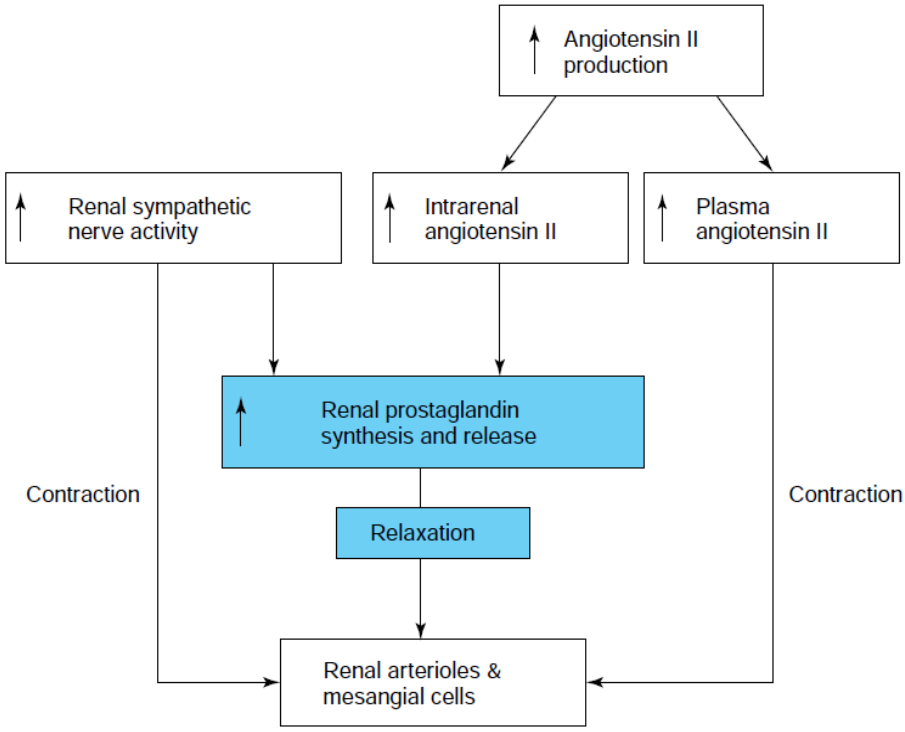


شکل ۷-۱۲- پاسخ RAS به کاهش فشار خون. افزایش ترشح رنین از طریق افزایش آنژیوتانسین II در جریان، منجر به تحریک ترشح آلدوسترون می‌شود. آلدوسترون بازجذب سدیم لوله‌ای را تحریک کرده و بنابراین ذخایر سدیم بدن را حفظ می‌کند.

بازخورد لوله ای-گلومرولی، متناوباً با شناساگر بار سدیم کلرید ماکولا دنسا همراه است و نقش مهمی در شرایطی که GFR بسیار بالا است (مانند افزایش حجم) بازی می‌کند. از بحث قبلی به یاد بیاورید که بارهای بالای سدیم کلرید در بازوی ضخیم صعودی منجر به بازداری از رهاسازی رنین می‌شوند. سلول‌های ماکولا دنسا در انتهای بازوی ضخیم صعودی سیمپورترهای

www.takbook.com

Na-K-2Cl را دارند که می‌توانند به سرعت Na, Cl و K را جذب کنند و منجر به التهاب شدید سلول‌ها هنگام بالا بودن GFR (انتقای NaCl) شوند (شکل ۷-۹ را ببینید). افزایش Na و Cl در مجرای بازوی ضخیم صعودی محرک آنتی پورتر Na-H است و سلول‌ها را قطبی زدایی می‌کند (مانند سلول‌های ضخیم بازوی صعودی، K از طریق کانال‌های K بازیافت می‌شود). این قطبی زدایی منجر به عبور Ca از غشای پایه-جانبی می‌شود. افزایش Ca منجر به رهاسازی ATP از سطح غشا پایه-جانبی سلول‌های نزدیک به سلول‌های مزانشیال گلومرولی می‌شود.

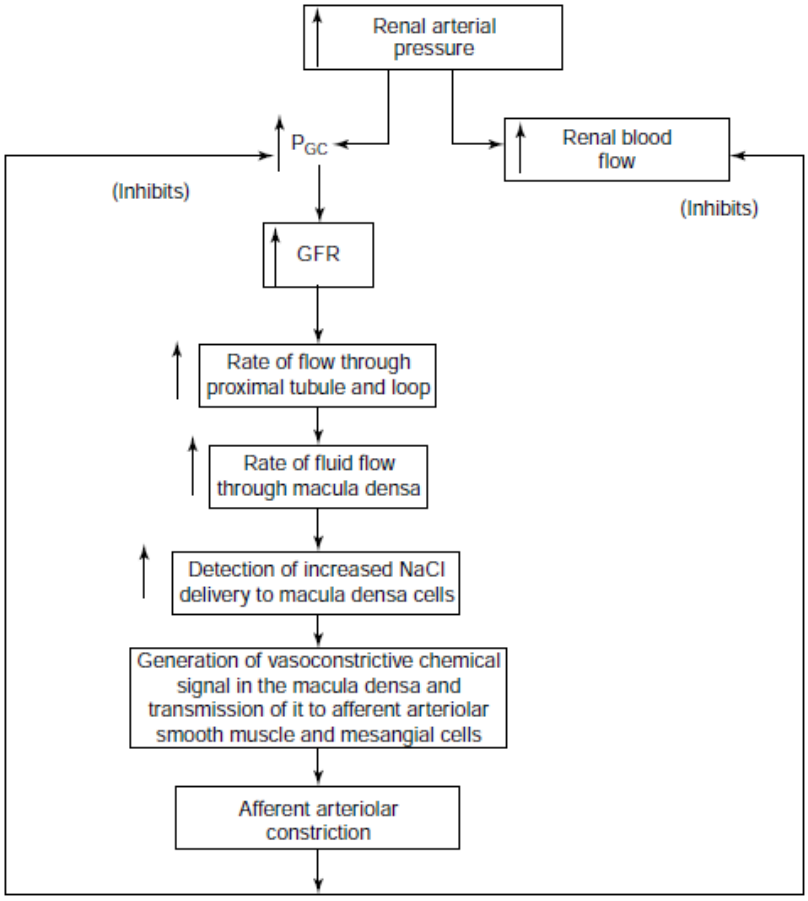


شکل ۷-۱۳- پروستاگلاندین واسطه پاسخ‌های تنظیم خودکار است. تولید پروستاگلاندین ها (عمدتاً PGE_2) نزدیک گلومرول ها، شریانچه آوران را آرام کرده و بنابراین با آثار انقباضی فعالسازی عصب سمپاتیک کلیوی و آنژیوتانسین II مقابله می‌کند.

این ATP محرک گیرنده‌های P2 پورینرژیک بر سلول‌های مزانشیال و سلول‌های عضله صاف شریانچه آوران است. تحریک گیرنده P2 موجب افزایش Ca در این سلول‌ها شده و انقباض را افزایش می‌دهد. به علاوه، افزایش Ca در سلول‌های شریانچه آوران است که ترشح رنین را کاهش می‌دهد. ممکن است ATP به آدنوزین نیز متابولیزه شود که می‌تواند گیرنده‌های آدنوزین مولد نتیجه مشابه گیرنده‌های P2 را تحریک کند (بر خلاف اعمال اتساع عروق آدنوزینی در اکثر بافت‌های دیگر). انقباض سلول‌های مزانشیال موجب کاهش ناحیه تصفیه

www.takbook.com

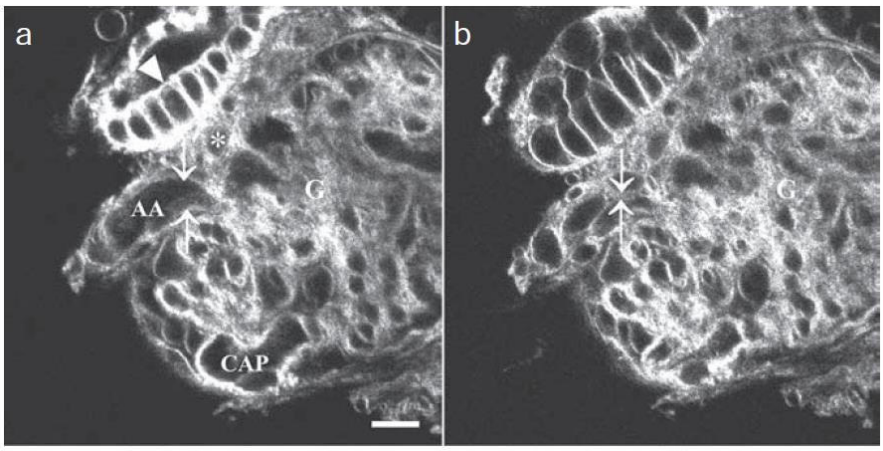
مؤثر می‌شود که GFR را پایین می‌آورد. انقباض سلول‌های عضله صاف شریانچه آوران، مقاومت آوران را افزایش داده و RBF و GFR را کاهش می‌دهد (اشکال ۷-۱۴ و ۷-۱۵ را ببینید).



شکل ۷-۱۴- مکانیسم بازخورد لوله ای-گلومرولی. بازخورد لوله ای-گلومرولی موجب پیشگیری از تغییرات در فشار شریان کلیوی از ایجاد تغییرات شدید در انتقال سدیم به ماکولا دنسا می‌شود. این مکانیسم در مسیر مخالف واکنش‌های دیگر عمل می‌کند و بنابراین تا بخشی موجب کاهش یا کندی تأثیرگذاری آن‌ها می‌شود. اگرچه، اثر کلی افزایش فشار شریان کلیوی هنوز یک افزایش خالص در دفع سدیم است (با شکل ۷-۱۰ مقایسه کنید). GFR میزان تصفیه گلومرولی؛ P_{GC}، فشار هیدروستاتیک در مویرگ‌های گلومرولی.

مجموعه رویدادهای توصیف شده گیج کننده هستند، پس نتیجه نهایی این است: محتوای نمک بالا در بازوی ضخیم صعودی یک نفرون، سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کند که تصفیه در نفرون را کاهش می‌دهند، بنابراین تمایل به افزایش دفع سدیم آغاز شده توسط فرآیندهای دیگر در شرایطی که پاسخ مناسب کلی، افزایش دفع سدیم است را (مانند گسترش حجم)، کند می‌کنند (اما حذف نمی‌کنند).

www.takbook.com



شکل ۷-۱۵- مثالی از بازخورد لوله ای-گلومرولی. تغییرات در مورفولوژی دستگاه مجاور گلومرولی طی افزایش غلظت NaCl لوله‌ای از ۲۵ (اسمولالیته = ۲۱۰ mOsm/kg/H2O) به ۱۳۵ mmol (اسمولالیته = ۳۰۰ mOsm/kg/H2O). التهاب سلول‌های ماکولا دنسا (پیکان‌ها) و التهاب/انقباض موازی سلول‌ها در بخش نهایی شریانچه آوران موجب بسته شدن تقریباً کامل مجرای شریانچه (پیکان‌ها)، تلاش لوله‌های مویرگی (CAP) و افت حجم کل گلومرول (G) می‌شود. * سلول‌های مزانژیال. ستون = ۱۰ میکرومتر.

مکانیسم‌های دیگر برای کنترل تعادل سدیم

گرچه چند مکانیسم کلیوی برای کنترل تعادل سدیم مستقل از تعادل آب وجود دارند، اما تحت شرایط فیزیولوژیکی عادی، هیچ یک اهمیتی به میزان آلدوسترون را ندارند. تنها تحت شرایط فیزیولوژیکی خاص این مکانیسم‌ها سهم چشمگیری در تنظیم تعادل سدیم دارند.

پپتیدهای ناتریورتیک

چند بافت، اعضای خانواده هورمونی پپتیدهای ناتریورتیک را در بدن سنتز می‌کنند، به دلیل افزایش دفع سدیم در ادرار این نام را دارند. مهم‌ترین اینها پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) و پپتید ناتریورتیک مغزی هستند (BNP؛ به این دلیل که ابتدا در مغز کشف شد، این نام را گرفت). منبع اصلی هر دو پپتیدهای ناتریورتیک، قلب است. پپتیدهای ناتریورتیک اعمال عروقی و لوله‌ای دارند. آن‌ها موجب آرام شدن شریانچه آوران شده و بنابراین افزایش تصفیه را ترویج می‌دهند و در چند مکان در لوله عمل می‌کنند. موجب بازداری رهاسازی رنین، بازداری اعمال آنژیوتانسین II که معمولاً بازجذب سدیم را افزایش می‌دهند و عمل در مجرای جمع کننده مدولاری برای بازداری از بازجذب سدیم می‌شوند. محرک اصلی برای افزایش ترشح پپتیدهای ناتریورتیک، انبساط دهلیز است که طی گسترش حجم پلاسما رخ می‌دهد. این احتمالاً محرک افزایش پپتیدهای ناتریورتیک است که در افرادی با رژیم غذایی پر نمک

www.takbook.com

رخ می‌دهد. گرچه اکثر متخصصین تصور می‌کنند که این پپتیدها نقش فیزیولوژیکی مهمی در تنظیم دفع سدیم در این موقعیت و موقعیت‌های دیگر گسترش حجم پلاسما دارند، در حال حاضر امکان سنجش دقیق سهم آنها وجود ندارد، گرچه حتماً کمتر از آلدوسترون هستند. همان طور که در بخش‌های بعدی توصیف خواهد شد، این پپتیدها در بیمارانی با نارسایی قلبی به شدت افزایش می‌یابند و به عنوان شاخص‌های تشخیصی عمل می‌کنند.

هورمو ضد ادراری

همان طور که در فصل ۶ توصیف شد، عملکرد اصلی ADH، افزایش نفوذپذیری مجاری جمع کننده قشری و مدولاری به آب و بنابراین کاهش دفع آب است. علاوه بر این، ADH با اثر بر مجرای جمع کننده قشری که یکی از مکان‌های تحت تأثیر آلدوسترون است، موجب افزایش بازجذب سدیم نیز می‌شود. این اثر به ویژه هنگامی مشخص است که آلدوسترون پلاسما افزایش می‌یابد و عمل ADH با عمل این هورمون استروئیدی هم نیروبخش می‌شود. این منطقی است، زیرا همان طور که در قسمت‌های بعدی بحث خواهد شد، ترشح ADH همانند آلدوسترون هنگام کاهش حجم پلاسما تحریک می‌شود.

هورمون‌های دیگر

بسیاری از هورمون‌های شناخته شده که معمولاً با عملکرد کلیوی همراه نیستند، می‌توانند بر بازجذب سدیم تأثیر بگذارند. کورتیزول، استروژن، هورمون رشد، هورمون تیروئید و انسولین موجب افزایش بازجذب سدیم می‌شوند، در حالی که گلوکاگون، پروژسترون و هورمون پاراتیروئید بازجذب آن را کاهش می‌دهند. هنگامی که سطح هر یک از این هورمون‌ها افزایش یابد (مانند افزایش استروژن طی بارداری)، بر بازجذب سدیم و بنابراین دفع آن تأثیر می‌گذارد. اگرچه، ترشح این هورمون‌ها بر خلاف هورمون‌های پیش از این توصیف شده، به طور انعکاسی به ویژه برای تنظیم همئوستاتیک تعادل سدیم، کنترل نمی‌شود.

خلاصه کنترل دفع سدیم

کنترل دفع سدیم به کنترل ۲ متغیر عملکرد کلیوی بستگی دارد: GFR و میزان بازجذب سدیم (جداول ۷-۲ و ۷-۳). مورد دوم توسط سیستم هورمونی رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، اعصاب سمپاتیک کلیوی، آثار مستقیم فشار خون شریانی بر کلیه‌ها (ناتریورز فشاری) و عوامل

www.takbook.com

ناتریورتیک شریانی کنترل می‌شود. فشار هیدرولیکی فضای بینابینی کلیوی و چند عامل پاراکرین کلیوی نقش‌های مهمی در تنظیم بازجذب سدیم بازی می‌کنند.

هنگام در نظر گرفتن مکانیسم‌های دفع سدیم، در نظر گرفتن ۲ گروه مکانیسم‌های با مفهوم متفاوت سودمند است: (۱) مکانیسم‌های نفرونی لوله نزدیک (کنترل GFR، ناتریورز فشاری و تا حد کمتری تغییرات در نیروهای استارلینگ) که منجر به تغییرات همراه در دفع سدیم و آب می‌شوند و (۲) آثار نفرونی لوله دور که در آنها سدیم می‌تواند مستقل از آب بازجذب شود. مکانیسم‌های لوله نزدیک عمدتاً در دفع حجم مازاد ECF دخالت دارند، در حالی که مکانیسم‌های لوله دور موجب تغییر دفع سدیم هنگام مصرف سدیم بدون تعادل با مصرف آب می‌شوند. هر دو نوع مکانیسم‌ها می‌توانند فشار خون را به دلیل رابطه نزدیک میان سدیم کلی بدن و آب، حجم خون و فشار خون تغییر دهند.

انعطاف پذیری بالایی در چنین سیستم چند عاملی وجود دارد. بنابراین، گرچه اعصاب سمپاتیک کلیوی بر GFR، ترشح رنین، فشار هیدرولیک فضای بینابینی کلیوی و سلول‌های لوله‌ای تأثیر می‌گذارند، یک کلیه پیوند خورده و بنابراین بدون عصب، همئوستازی سدیم بسیار خوبی را به دلیل دیگر عوامل غیر عصبی شناخته شده دخیل حفظ می‌کند.

جدول ۷-۲- آثار تحریک عصب کلیوی

۱. از طریق عمل مستقیم بر گیرنده‌های β1 سلول‌های گرانولار، ترشح رنین را تحریک می‌کند.
۲. از طریق عمل مستقیم بر سلول‌های لوله‌ای (چندین گیرنده) بازجذب سدیم را تحریک می‌کند؛ یک مکان در لوله نزدیک تأثیر می‌پذیرد.
۳. انقباض شریانچه‌های آوران و وابران را تحریک می‌کند (گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک).
در نتیجه ...
الف. GFR و RBF هر دو کاهش می‌یابند، مورد دوم بسیار بیشتر از اولی کاهش می‌یابد.
ب. افزایش مقاومت کلیوی موجب کاهش PPC و افزایش کسر تصفیه موجب افزایش πPC می‌شود. این تغییرات منجر به کاهش فشار هیدرولیک فضای بینابینی کلیوی می‌شوند که بازجذب سدیم را عمدتاً در لوله نزدیک تحریک می‌کند.
ج. کاهش GFR و افزایش بازجذب سدیم لوله نزدیک (آثار ۲ و ۳ب) منجر به کاهش انتقال مایعات به ماکولا دنسا می‌شوند که ترشح رنین را علاوه بر اثر ۱ بالا افزایش می‌دهد.

سه گروه اثر عصب کلیوی به ترتیب برانگیخته شدن با افزایش تعداد ضربان های عصب کلیوی به مقادیر بالا و بالاتر فهرست شده‌اند. دقت کنید که آثار مستقیم ترشح رنین و بازجذب سدیم در سطوح تحریک پایین‌تری از میزان لازم برای برانگیختگی انقباض عروق کلیوی رخ می‌دهند.

www.takbook.com

GFR، میزان تصفیه گلومرولی؛ RBF، جریان خون کلیوی؛ P_{PC} فشار هیدرولیک مویرگی-اطراف لوله‌ای؛ π_{PC} فشار انکوتیک مویرگی اطراف لوله‌ای.

جدول ۷-۳- تغییرات در این عوامل بر دفع سدیم در پاسخ به تغییرات حجم پلاسما تأثیر می‌گذارد.

تصفیه سدیم
GFR
غلظت سدیم پلاسما (به غیر از اختلالات شدید، اهمیت کمی دارد)
بازجذب لوله‌ای سدیم
فشار خون شریانی بر بازجذب لوله نزدیک تأثیر می‌گذارد (ناتریورز فشاری)
آلدوسترون
عوامل مویرگی اطراف لوله‌ای، عمل از طریق RIHP
اعصاب کلیوی (آثار لوله‌ای مستقیم و آثار غیر مستقیم از طریق آنژیوتانسین II و RIHP)
اعصاب کلیوی (آثار لوله‌ای مستقیم و آثار غیر مستقیم از طریق آنژیوتنسین II و RIHP)
آنژیوتانسین II (آثار لوله‌ای مستقیم و اثر غیر مستقیم از طریق RIHP)
GFR (تعادل گلومرولی لوله‌ای)
عامل ناتریورتیک دهلیزی
هورمون ضد ادراری

GFR، میزان تصفیه گلومرولی؛ RIHP، فشار هیدرولیک فضای بینابینی کلیوی.

در کل، ورودی که غیاب آن بیشترین مشکل را در تنظیم سدیم ایجاد می‌کند، آلدوسترون است.

در افراد عادی، مکانیسم‌ها برای تنظیم دفع سدیم به قدری دقیق هستند که علی رغم تغییرات قابل توجه در جذب غذایی یا اتلاف در اثر تعرق، استفراغ، اسهال، خون ریزی یا سوختگی، تعادل سدیم تنها درصد کمی تفاوت دارد.

کنترل دفع آب

با گذشت زمان، دفع آب باید مطابق با محدوده تعادل باشد: تطابق خروجی با ورودی. اگرچه، "معیار آب" فیزیولوژیکی برای سنجش ورودی وجود ندارد. پس خروجی توسط ورودی کنترل نمی‌شود. در عوض، خروجی توسط عوامل مربوط به اهداف اصلی "تصویر بزرگ" توصیف شده در مقدمه این فصل تنظیم می‌شود. یعنی، حفظ حجم کافی برای پر کردن فشار عروقی و تعیین اسمولالیته مناسب برای محیط سالم سلول‌های بافت. بنابراین تعجب آور نیست که سیگنال‌های اصلی تنظیم کننده دفع آب از گیرنده‌های فشاری نشأت می‌گیرند که پر بودن عروقی و گیرنده‌های اسمزی ارزیابی کننده اسمولالیته پلاسما را ارزیابی می‌کنند.

www.takbook.com

دفع آب از لحاظ مفهومی متشکل از ۲ جزء اصلی می‌باشد: یک جزء نفرونی لوله نزدیک که آب در آن همراه با سدیم به عنوان مایع ایزواسمزی بازجذب می‌شود، و یک جزء نفرون دور که آب در آن مستقل از سدیم بازجذب می‌شود. جزء نفرونی لوله نزدیک عمدتاً مکانیسم تنظیم حجم ECF در پاسخ به تغییرات فشار خون است، در حالی که میزان بازجذب آب نفرونی لوله دور مستقل از بازجذب سدیم است. عمدتاً توسط ADH تعیین می‌شود که نفوذپذیری آب مجاری جمع کننده را افزایش داده و بنابراین بازجذب آب را افزایش و دفع آب را کاهش می‌دهد. بر این طبق، آب کلی بدن عمدتاً توسط واکنش‌هایی تنظیم می‌شود که ترشح ADH را تغییر می‌دهند.

ADH یک پپتید است که توسط گروهی مجزا از نورون‌های هیپوتالاموسی تولید می‌شود که اجسام سلولی آنها در هسته‌های فوق کیاسما و فرا بطنی قرار دارد و آکسون های آن‌ها در غده هیپوفیز خلفی پایان می‌یابد که ADH از آن وارد خون می‌شود. مهم‌ترین ورودی به این نورون‌ها، از گیرنده‌های فشار قلبی عروقی و گیرنده‌های اسمزی است.

کنترل ترشح ADH با گیرنده‌های فشار

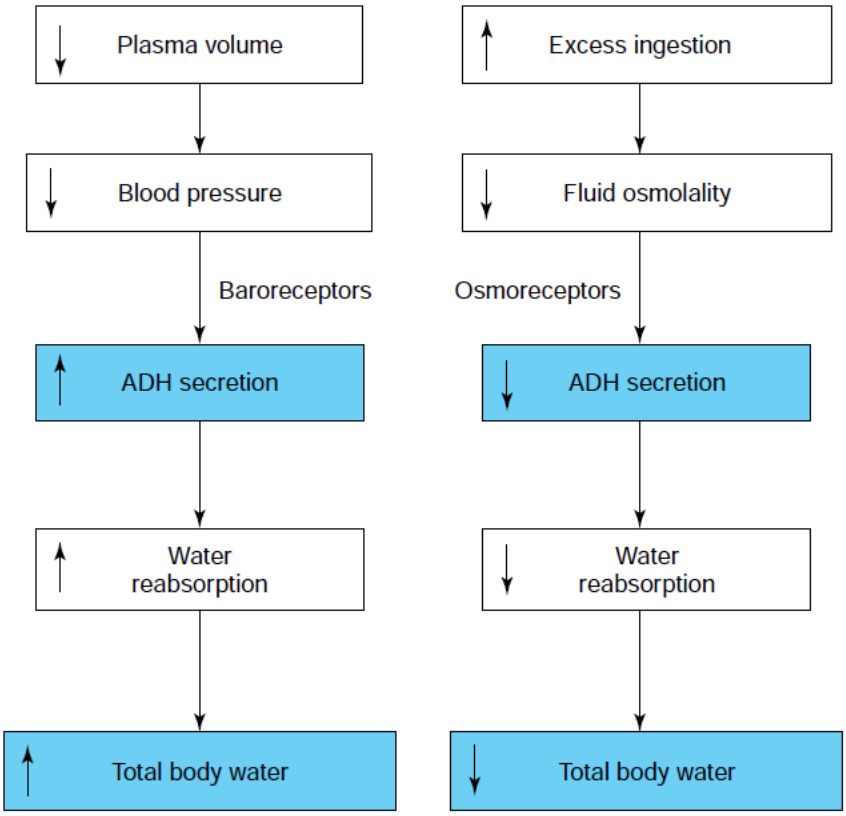
کاهش حجم خارج سلولی (برای مثال حاصل از اسهال یا خون ریزی) به صورت انعکاسی موجب افزایش ترشح آلدوسترون می‌شود. همچنین منجر به افزایش ترشح ADH نیز می‌گردد. واکنش به واسطه ورودی عصبی به نورون‌های ترشح کننده ADH از گیرنده‌های فشار قلبی-ریوی و شریانی صورت می‌گیرد.

کاهش فشارهای قلبی عروقی موجب اشغال کمتر توسط گیرنده‌های فشار می‌شود. از طریق نورون‌های آوران از گیرنده‌های فشار و مسیرهای نزولی به هیپوتالاموس، این کاهش اشغال گیرنده‌های فشار، ترشح ADH را تحریک می‌کند. بر عکس، گیرنده‌های فشار با افزایش فشارهای قلبی عروقی تحریک می‌شوند و این منجر به بازداری از ترشح ADH می‌گردد. ارزش انطباقی این واکنش‌های گیرنده فشار، کمک به بازیابی حجم ECF و بنابراین فشار خون است (شکل ۷-۱۶).

این واکنش ارزش انطباقی دومی دارد: کاهش زیاد حجم پلاسما با گیرنده‌های فشار قلبی عروقی موجب تحریک غلظت‌های بالایی از ADH می‌شود — بسیار بیشتر از مقدار لازم برای تولید حداکثر ضد ادراری — که هورمون می‌تواند آثار منقبض کننده عروقی مستقیم بر عضله

www.takbook.com

صاف شریانچه بگذارد. نتیجه، افزایش مقاومت محیطی کلی است که به افزایش فشار خون شریانی مستقل از بازیابی کندتر حجم مایعات بدن کمک می‌کند.



شکل ۷-۱۶- تنظیم تعادل آب. ۲ مسیر اصلی برای تغییر آب کلی بدن. در سمت چپ، تغییرات در هورمون ضد ادراری (ADH) آزاد شده از غده هیپوفیز خلفی با تغییرات در حجم خون تحریک می‌شوند. در سمت راست، کاهش اسمولالیته موجب التهاب سلول‌های گیرنده اسمزی در هیپوتالاموس قدامی می‌شود که اشغال آنها را بازمی دارد و سلول‌های هسته فوق کیاسما مجاور که ترشح ADH از زوائد آکسونی خود در هیپوفیز خلفی را کاهش می‌دهند، متوقف می‌کند.

شریانچه‌های کلیوی و سلول‌های مزانشیال نیز در این پاسخ محدود کننده شرکت می‌کنند و بنابراین غلظت بالای پلاسمای ADH، بسیار متفاوت از تأثیر آن بر نفوذپذیری آب لوله‌ای، می‌تواند حفظ سدیم و آب را با کاهش GFR افزایش دهد.

کنترل گیرنده اسمزی ترشح ADH

ما دیده‌ایم که چگونه تغییرات در حجم ECF همزمان تغییرات واکنشی در دفع سدیم و آب بدن را تحریک می‌کنند. این انطباقی است، زیرا موقعیت‌هایی که موجب تغییر حجم ECF می‌شوند، اغلب با اتلاف یا کسب سدیم و آب در مقادیر تقریباً متناسب همراه هستند. در

www.takbook.com

مقابل، حال می‌بینیم که تغییرات در آب کلی بدن که در آن تغییری در سدیم کلی بدن رخ نمی‌دهد، توسط تغییرات در دفع آب، اما نه دفع سدیم، جبران می‌شوند.

اثر مهم کسب یا اتلاف آب بدون تغییرات مطابق در سدیم، تغییر در اسمولالیته مایعات بدن است. این یک نکته کلیدی است، زیرا تحت شرایط کسب یا اتلاف آب بدون مواد محلول، گیرنده‌هایی که واکنش‌های کنترلی ترشح ADH را آغاز می‌کنند، گیرنده‌های اسمزی هستند: گیرنده‌های پاسخگو به تغییرات در اسمولالیته. اکثر گیرنده‌های اسمزی در بافت‌های اطراف بطن سوم مغزی قرار دارند. این بافت‌ها حاوی مویرگ‌های پنجره دار می‌باشند که اجازه تطبیق سریع ترکیب فضای بینابینی هنگام تغییر ترکیب پلاسما را می‌دهند. سلول‌های هیپوتالاموسی که ADH را ترشح می‌کنند، از گیرنده‌های اسمزی، ورودی عصبی دریافت می‌کنند. از طریق این ارتباطات، افزایش اسمولالیته آن‌ها را تحریک کرده و میزان ترشح ADH آن‌ها را افزایش می‌دهد (شکل ۷-۱۶ را ببینید). برای مثال، هنگامی که فرد ۱ لیتر آب می‌نوشد، آب مازاد موجب کاهش اسمولالیته مایع بدن می‌شود که به صورت انعکاسی ترشح ADH از طریق گیرنده‌های اسمزی هیپوتالاموسی را متوقف می‌کند. در نتیجه، نفوذپذیری آب مجاری جمع کننده بسیار پایین می‌آید و آب کمی از این بخش‌ها بازجذب می‌شود یا اصلاً آب بازجذب نمی‌شود و حجم بالایی از ادرار بسیار رقیق (هیپواسمزی) دفع می‌گردد. به این شیوه، آب اضافی حذف می‌شود.

برعکس، هنگامی که کمبود آب خالص رخ می‌دهد (برای مثال به دلیل فقدان آب)، اسمولالیته مایعات بدن افزایش می‌یابد، ترشح ADH در واکنش تحریک می‌شود، نفوذپذیری آب مجاری جمع کننده افزایش می‌یابد، بازجذب آب حداکثر است و حجم بسیار کمی از ادرار با غلظت بالا (هیپراسمزی) دفع می‌شود. به این شیوه، آب تصفیه شده به نسبت کمتری از مواد محلول دفع می‌شود که اسمولالیته مایعات بدن را به سمت میزان عادی کاهش می‌دهد.

ما ۲ مسیر آوران مهم که سلول‌های هیپوتالاموسی مترشحه ADH را کنترل می‌کنند، توصیف کرده‌ایم: یکی از گیرنده‌های فشاری و یکی از گیرنده‌های اسمزی. بنابراین این سلول‌های هیپوتالاموسی ترکیب کنندگان حقیقی هستند که میزان فعالیت آنها توسط ورودی سیناپسی کلی به آنها تعیین می‌شود. بنابراین افزایش همزمان حجم پلاسما و کاهش اسمولالیته مایعات بدن موجب بازداری قوی در ترشح ADH می‌شود. برعکس، کاهش همزمان حجم پلاسما و افزایش اسمولالیته، ترشح ADH را به شدت تحریک می‌کند. اگرچه، هنگامی که ورودی‌های گیرنده فشاری و گیرنده اسمزی بر ضد هم هستند چه اتفاقی می افتد (برای مثال اگر حجم

www.takbook.com

پلاسما و اسمولالیته هر دو کاهش یابند)؟ در کل، به دلیل حساسیت بالای گیرنده‌های اسمزی، هنگامی که تغییرات در اسمولالیته و حجم پلاسما کم تا متوسط هستند، تأثیر گیرنده اسمزی بر گیرنده فشاری غلبه می‌کند. با این وجود، تغییر بسیار بالا در حجم پلاسما بر کاهش اسمولالیته مایعات بدن در تأثیرگذاری بر ترشح ADH غالب است؛ تحت چنین شرایطی، آب در مواد محلول مازاد حفظ می‌شود و مایعات بدنی هیپواسمزی می‌شوند (به همین دلیل، غلظت پلاسما کاهش می‌یابد). در اصل، برای بدن حفظ حجم عروقی و بنابراین اطمینان از CO کافی، مهم‌تر از حفظ اسمولالیته عادی است.

سلول‌های مترشحه ADH نیز ورودی سیناپسی از بسیاری از نواحی مغز دریافت می‌کنند. بنابراین، ترشح ADH و جریان ادرار می‌تواند با درد، ترس و گستره‌ای از عوامل دیگر، از جمله داروهایی مانند الکل که ترشح ADH را متوقف می‌کنند، تغییر یابد. اگرچه، این پیچیدگی نباید تعمیم اینکه ترشح ADH در طولانی مدت عمدتاً با حالات اسمولالیته مایعات بدن و حجم پلاسما تعیین می‌شود را مبهم کند.

چند بیماری (مانند دیابت بی مزه که از دیابت شیرین که به عنوان دیابت قند نیز شناخته می‌شود متفاوت است) اتفاقی که زمان اختلال سیستم ADH می افتد را نشان می‌دهند. دیابت بی مزه با پر ادراری آب مداوم تا ۲۵ لیتر در روز مشخص می‌شود. در اکثر موارد، افراد دارای دیابت بی مزه توانایی تولید ADH را به دلیل آسیب به هیپوتالاموس از دست داده‌اند یا توانایی پاسخ دهی به ADH را به دلیل نقص در گیرنده‌های سلول اصلی ADH از دست داده‌اند. بنابراین نفوذپذیری مجرای جمع کننده به آب علی رغم اسمولالیته یا حجم خارج سلولی پایین و بدون تغییر است. در مقابل، بیماری‌های دیگر (مانند آسیب دست یا تومورهای مغزی) با ترشح بسیار بالای ADH همراه هستند. همان طور که می‌توان پیش بینی کرد، بیمارانی با این بیماری‌ها، به دلیل بازجذب مازاد آب خالص، کاهش اسمولالیته پلاسما (و غلظت سدیم) را نشان می‌دهند.

شکل ۷-۱۷ عوامل اصلی کنترل کننده دفع سدیم و آب کلیوی در پاسخ به تعرق شدید را خلاصه می‌کند. عرق یک محلول هیپواسمزی است که عمدتاً حاوی آب، سدیم و کلرید است. بنابراین، تعرق موجب کاهش حجم ECF و افزایش اسمولالیته مایعات بدن می‌شود. حفظ کلیوی آب و سدیم به جبران آب و نمک از بین رفته در تعرق کمک می‌کند.

www.takbook.com

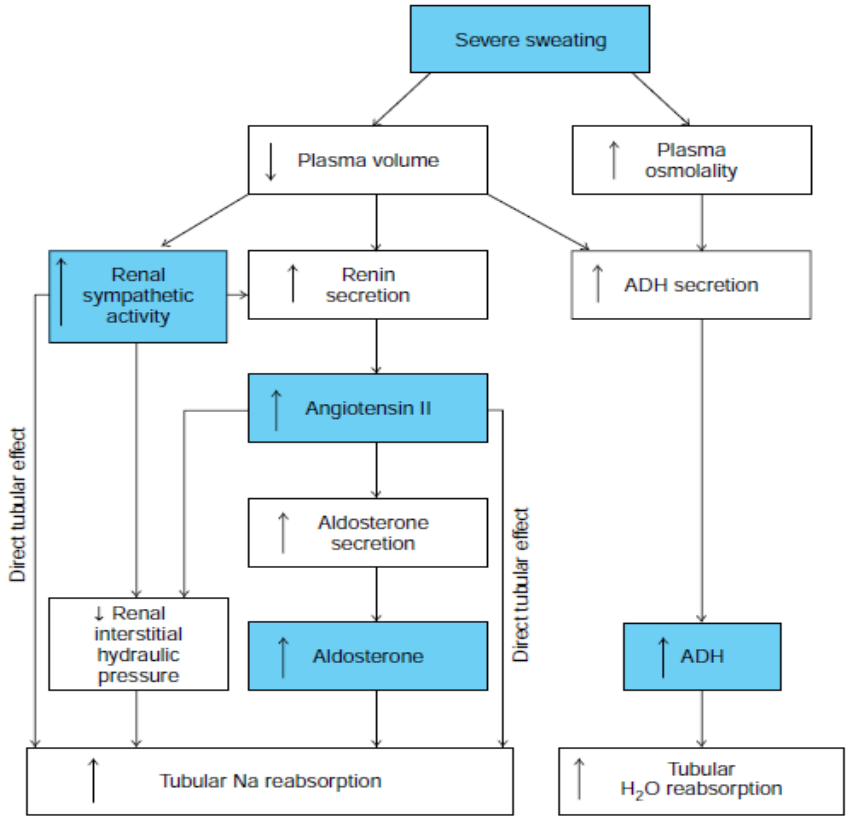
تشنگی و اشتهای نمک

کمبود بالای نمک و آب را تنها تا بخشی می‌توان با حفظ کلیوی این مواد جبران کرد و مصرف آنها مکانیسم جبرانی نهایی است. مراکز واسطه تشنگی در هیپوتالاموس قرار دارند (بسیار نزدیک به نواحی تولید کننده ADH). احساس ذهنی تشنگی که فرد را به کسب و مصرف آب وا می‌دارد، با کاهش حجم پلاسما و افزایش اسمولالیته مایعات بدن تحریک می‌شود. اهمیت انطباقی هر دو، مشخص است. دقت کنید که اینها دقیقاً تغییرات یکسانی هستند که محرک تولید ADH می‌باشند و گیرنده‌هایی — گیرنده‌های اسمزی و سلول‌های عصب که به گیرنده‌های فشاری قلبی عروقی پاسخ می‌دهند — که واکنش‌های کنترلی ADH را آغاز می‌کنند، نزدیک گیرنده‌هایی هستند که تشنگی را آغاز می‌کنند. اگرچه پاسخ تشنگی حساسیت بسیار کمتری نسبت به پاسخ ADH دارد.

مسیرهای دیگری نیز وجود دارند که تشنگی را کنترل می‌کنند. برای مثال، خشکی دهان و گلو موجب تشنگی چشمگیری می‌شوند که تنها با مرطوب کردن آنها رفع می‌شود. همچنین هنگامی که حیواناتی همچون شتر (و انسان‌ها تا حدی کمتر) بسیار دهیدراته می‌شوند، به سرعت آب کافی برای جایگزینی اتلاف آن می‌نوشند و سپس توقف می‌کنند. جالب این است که هنگام توقف، آب هنوز زمانی برای بازجذب شدن از دستگاه گوارشی به خون نداشته است. نوعی سنجش جذب آب توسط دستگاه گوارشی رخ داده، اما ماهیت آن هنوز نامشخص است. آنژیوتانسین II عاملی دیگر است که تشنگی را تحریک می‌کند: با اثر مستقیم بر مغز. این هورمون یکی از مسیرهایی را تشکیل می‌دهد که توسط آن تشنگی هنگام کاهش حجم ECF تحریک می‌شود.

اشتهای نمک که آنالوگ تشنگی است نیز یک جزء بسیار مهم از همئوستازی سدیم در اکثر پستانداران است. واضح است که اشتهای نمک در این گونه‌ها ذاتی است و از ۲ جزء تشکیل شده است: (۱) اشتهای لذت جویانه و (۲) اشتهای تنظیمی. به بیان دیگر، (۱) حیوانات از نمک لذت می‌برند و هر زمان که بتوانند، علی رغم کمبود نمک، آن را مصرف می‌کنند و (۲) محرک آنها برای کسب نمک در حضور کمبود بسیار افزایش می‌یابد.

www.takbook.com



شکل ۷-۱۷- خلاصه عوامل مهمی که بازجذب سدیم و آب لوله‌ای را در تعرق شدید افزایش می‌دهند. گرچه این مکانیسم‌ها نمی‌توانند حجم از دست رفته را بازگردانند، برای حفظ حجم موجود عمل می‌کنند و مکانیسم تشنگی به موازات آن برانگیخته می‌شود. (هورمون ضد ادراری [ADH] نیز بازجذب سدیم را افزایش می‌دهد، اما این اثری نسبتاً جزئی است و نشان داده نشده است). این تغییرات همراه با کاهش GFR نیز که رخ می‌دهد، به صورت همئوستاتیک موجب کاهش اتلاف سدیم و آب ادراری می‌شوند. (برای تجسم پاسخ به رژیم پر سدیم یا تزریق آب نمک، به سادگی "تعرق شدید" را با این رویدادها جایگزین کنید، تمام پیکان‌ها در جعبه‌ها را معکوس کنید و یک افزایش در پپتید ناتریورتیک دهلیزی، در نتیجه انبساط دهلیزی بیفزایید.)

اگرچه اهمیت این مطالعات حیوانی برای انسان‌ها نامشخص است. هوس نمک به ظاهر در انسان‌هایی رخ می‌دهد که تقلیل شدید نمک دارند، اما سهم چنین اشتهای نمک تنظیمی به همئوستازی روزانه سدیم در افراد عادی احتمالاً کم است. از طرف دیگر همان طور که با مصرف بالای تقریباً جهانی نمک هنگام ارزانی و موجودی آن مشخص است، به نظر می‌رسد که انسان‌ها اشتهای لذت جویانه قوی برای نمک دارند. بنابراین، مصرف نمک یک فرد متوسط آمریکایی با این وجود که انسان‌ها معمولاً می‌توانند با کمتر از ۰/۵ گرم در روز زنده بمانند، ۱۵-۱۰ گرم در روز است. همان طور که پیش از این توصیف شد، مصرف نمک بالا می‌تواند در پاتوژنز فشار خون بالا در افراد آسیب پذیر سهم داشته باشد.

www.takbook.com

نارسایی قلبی مادرزادی و فشار خون بالا: بیماری‌های قلبی که شامل تغییر دفع سدیم می‌باشند

نارسایی قلبی مادرزادی و فشار خون بالا شامل اختلال مدیریت کلیوی سدیم می‌باشند. در نارسایی قلبی مادرزادی و اکثر موارد فشار خون بالا، عملکرد مخل کلیوی به ظاهر در پیام دهی نامناسب کلیه‌ها به جای پاتولوژی مکانیسم انتقال کلیوی است.

نارسایی قلبی مادرزادی با عضله قلبی ضعیف مشخص می‌شود که نمی‌تواند CO را افزایش دهد تا با تقاضای ورزش مطابقت کند و مهم‌تر از آن تنها می‌تواند CO استراحت کافی در حضور محرک عصبی هورمونی بالا فراهم کند (همانند یک خودرو که با ۲ سیلندر عمل می‌کند و تنها هنگامی می‌تواند سرعت پیدا کند که شتاب دهنده به زمین فشرده می‌شود). محرک عصبی هورمونی با سطوح بالای رنین، آنژیوتانسین II، آلدوسترون، کاتکول آمین‌ها و واسطه‌های دیگر مشخص می‌شود. حجم مایعات افزایش می‌یابد و منجر به آدم ریه‌ها، بافت‌های محیطی یا هر دو می‌شود و به همین دلیل است که نارسایی قلب مادرزادی نام دارد. به دلیل حجم بالای مایعات، فشارهای دهلیزی که توسط گیرنده‌های فشار قلبی-ریوی احساس می‌شوند، بالا هستند. فشارهای دهلیزی بالا باید منجر به کاهش ترشح ADH و کاهش محرک سمپاتیک برای کلیه‌ها شوند. در عوض این پیام‌ها افزایش می‌یابند و کلیه‌ها در نقطه معین جدیدی عمل می‌کنند که در آن دفع سدیم عادی تنها به صرف حجم مایعات بدنی اضافی رخ می‌دهد. اگر حجم مایعات به گونه‌ای تا سطوح عادی کاهش یابد، دفع کلیوی سدیم تا سطوح بسیار پایینی افت می‌کند. یک ویژگی دیگر نارسایی قلبی مادرزادی، سطوح بالای پپتیدهای ناتریورتیک است. این پاسخی مناسب برای فشارهای دهلیزی بالا است و تا بخشی با پیام‌های حفظ سدیم کلیه‌ها مقابله می‌کند، اما خروجی سدیم را در سطح فرد عادی که به صورت موقت حجم بالای مایعاتی که در بیمار با نارسایی قلبی مزمن وجود دارد را بازیابی نمی‌کند. حجم‌های بالای مایعات اغلب منجر به تغییرات ساختاری در قلب (اتساع) می‌شوند که تنها پمپ کردن ناقص را تشدید می‌کنند. درمان برای نارسایی قلبی مادرزادی شامل استفاده از داروهای ادرار آور برای کاهش حجم بالای مایعات و داروهای بازدارنده تولید آنژیوتانسین II (بازدارندگان ACE) یا مسدود کننده عمل آنژیوتانسین II (آنتاگونیست های گیرنده آنژیوتانسین) می‌باشد. به علاوه، پپتیدهای ناتریورتیک سنتزی ابزاری برای افزایش ادرار هستند.

www.takbook.com

فشار خون بالا نیز یک بیماری تعادل غیر عادی سدیم است. فشار خون بالا همیشه باید با حجم خون و محتوای سدیم کلی بدن همراه باشد که برای حجم درخت عروقی بسیار بالا هستند. در برخی موارد، دلیل حجم خون مازاد واضح است. برای مثال بیماری گلومرولی کلیوی اغلب منجر به رهاسازی نامناسب رنین با افزایش متعاقب آنژیوتانسین II، آلدوسترون، بازجذب سدیم مجرای جمع کننده و نهایتاً افزایش فشار خون می‌شود؛ تومور قشر آدرنال می‌تواند منجر به تولید مازاد آلدوسترون و افزایش فشار خون شود؛ یا کسب جهش عملکردی در مکانیسم بازجذبی سدیم در مجرای جمع کننده نیز منجر به بازجذب سدیم مازاد و فشار خون بسیار بالا می‌شود. این ۳ مثال، ۳ نوع نقص در مکانیسم کنترل پیچیده برای حفظ سدیم کلی بدن و میانگین فشار خون را نشان می‌دهند. اولی، تولید رنین مازاد، مشکلی با مکانیسم حس کننده برای جزء کلیوی سیستم کنترل فشار خون است. دومی، تولید مازاد آلدوسترون، نقصی در مکانیسم پیام دهی است که میان حسگر (حسگرهای فشار در عروق بزرگ و کلیه) و مجری (بازجذب سدیم نفرون دور) قرار دارد. مثال سوم، نقصی در سیستم مجری است (بازجذب سدیم لوله دور). در این موارد، نقص کم و بیش مشخص است و تصحیح پاتولوژی پایه معمولاً فشار خون بالا را تصحیح میک ند (یعنی بازدارندگان ACE اثر رنین مازاد را کاهش می‌دهند، اسپیرونولاکتون گیرنده‌های آلدوسترون را متوقف می‌کند و تزریق آمیلورید با کانال‌های سدیمی اپیتلیال موجب کاهش بازجذب سدیم می‌شود). سطوح رنین، سطوح آنژیوتانسین و سطوح آلدوسترون عادی یا حتی کاهش یافته‌اند و با این وجود فشار خون به گونه‌ای افزایش می‌یابد که گویی نقطه معین حلقه کنترل از حس کردن فشار خون تا بازجذب سدیم به طور غیر قابل توضیحی بالا است. سطوح نسبتاً عادی رنین، آنژیوتانسین II و آلدوسترون در گردش به این معنی هستند که نقص در تنظیم بازجذب سدیم در تعامل متعاقب آلدوسترون با سلول‌های لوله جمع کننده قرار دارد. یک مزیت تحقیقات فشار خون بالا، تعریف اجزای مسئول برای کنترل بازجذب سدیم بوده که توسط آلدوسترون در تلاشی برای مداخله در فرآیند منتهی به افزایش سدیم کلی بدن و افزایش فشار خون القا می‌شوند.

مفاهیم کلیدی

۱- چندین مکانیسم دارای هم پوشانی، دفع سدیم و آب را تنظیم می‌کنند؛ اکثر آنها با فشار خون مرتبط هستند.

www.takbook.com

۲- مرکز محرک رگ‌های مدولاری، فشار خون را بر اساس لحظه به لحظه از طریق واکنش گیرنده فشار تنظیم می‌کند و موجب تنظیم دفع کلیوی سدیم و آب نیز می‌شود.
۳- آنژیوتانسین II تنظیم کننده حیاتی دفع سدیم و فشار خون از طریق اعمال خود در کلیه‌ها، عروق محیطی و غدد آدرنال است.
۴- تنظیم محتوای سدیم، عامل تعیین کننده نهایی فشار خون در طولانی مدت از طریق کنترل حجم مایعات خارج سلولی (ECF) است.
۵- تمام کنترل‌های فیزیولوژیکی در لوله نزدیک با هم بر دفع سدیم و آب اثر می‌گذارند، در حالی که اعمال آلدوسترون و ADH در لوله دور، سدیم و آب را به صورت مستقل تنظیم می‌کنند.
۶- تنظیم طولانی مدت دفع سدیم و بنابراین فشار خون، بر اعمال آلدوسترون متمرکز است.
۷- ترشح ADH با فشار خون از طریق سیستم مرکز گیرنده فشار-محرک رگ‌ها و اسمولالیته پلاسما از طریق گیرنده‌های اسمزی هیپوتالاموسی تنظیم می‌شود.

سؤالات مطالعه

۷-۱. در یک آزمایش حیوانی، بار سدیم تصفیه شده یک سگ در یک کلیه تزریق پمپی مجزا، ۱۵ mmol/min است. (۱) پیش بینی می‌کنید در انتهای لوله نزدیک، چقدر سدیم باقی بماند؟ (۲) اگر GFR او ناگهان ۳۳٪ افزایش یابد، حال چقدر سدیم در انتهای لوله نزدیک باقی می‌ماند؟
۷-۲. معمولاً آلدوسترون محرک بازجذب حدود ۳۳ g سدیم کلرید در روز است. اگر یک بیمار ۱۰۰٪ عملکرد آدرنال خود را از دست دهد، آیا ۳۳ g سدیم کلرید در روز به صورت نامحدود دفع می‌شود؟
۷-۳. بیماری از خون ریزی شدید رنج برده و غلظت پروتئین پلاسما آن عادی است. (زمان کافی برای حرکت مایعات فضای بینابینی به پلاسما نگذشته است.) آیا این به این معنی است که فشار انکوتیک اطراف لوله ای-مویرگی نیز عادی است؟
۷-۴. اگر شریان کلیوی راست به صورت غیر عادی منقبض شود، چه اتفاقی برای ترشح رنین توسط کلیه راست و کلیه چپ می افتد؟
۷-۵. بیماری از هیپر آلدوسترونیسم اولیه رنج می‌برد (یعنی افزایش ترشح آلدوسترون در اثر تومور آدرنال مولد آلدوسترون). آیا غلظت رنین پلاسما بالاتر یا پایین‌تر از حد عادی است؟

www.takbook.com

۷-۶. عاملی که دفع سدیم و آب را افزایش می‌دهد، یک ادرار آور نامیده می‌شود (گرچه ناتریورتیک احتمالاً واژه بهتری است). انسداد بازجذب سدیم در لوله نزدیک، لوله هنله، لوله دور، یا مجرای جمع کننده، همه تأثیری ادرار آور دارند. صحیح یا غلط؟

۷-۷. به فردی دارویی داده می‌شود که شریانچه‌های آوران و وابران را منبسط می‌کند. با فرض بر اینکه دارو عمل دیگری ندارد، چه اتفاقی برای درصد سدیم تصفیه شده‌ای می افتد که لوله نزدیک این فرد بازجذب می‌کند؟

۷-۸. داروی جدیدی با عمل دوگانه یافت می‌شود: مسیرهای ورود سدیم در اپیتلیوم لوله نزدیک را مسدود می‌کند و به گیرنده‌های ADH در مجاری جمع کننده متصل می‌شود و عمل ADH را تقلید می‌کند. آیا ادرار نهایی حاوی مقادیر اضافی یا کمتر سدیم و مقادیر اضافی یا کمتر آب خواهد بود و آیا هایپراسمزی، ایزواسمزی یا هایپواسمزی خواهد بود؟

۷-۹. یک داروی جدید دیگر نیز اعمال دوگانه دارد، این بار مسیرهای ورود سدیم در بازوی ضخیم صعودی را مسدود می‌کند و اعمال ADH گونه همانند سؤال ۸-۷ اعمال می‌کند. حال آیا ادرار نهایی حاوی مقادیر اضافی یا کمتر سدیم و مقادیر اضافی یا کمتر آب خواهد بود و آیا هایپر اسمزی، ایزو اسمزی یا هایپو اسمزی خواهد بود؟

۷-۱۰. آنژیوتانسین II که قادر به تنظیم کلیه است، توسط عمل آنزیمی در کدام مکان‌ها تشکیل می‌شود (همه موارد اعمال شونده را انتخاب کنید)؟

الف. غدد آدرنال

ب. کلیه‌ها

ج. هیپوتالاموس

د. ریه‌ها

www.takbook.com

www.takbook.com

فصل هشتم

تنظیم کلیوی تعادل پتاسیم

اهداف

- دانشجو باید تبادلات داخلی پتاسیم را درک کند:
- تعادل و توزیع عادی پتاسیم بین سلول‌ها و مایع خارج سلولی را بیان کند.
- توصیف کند که پتاسیم چگونه بین سلول‌ها و مایع خارج سلولی حرکت کند و چگونه بر اساسی کوتاه مدت، حرکت از مایع خارج سلولی در برابر تغییرات بالای غلظت پتاسیم محافظت کند.
- توصیف کند که چگونه سطوح پتاسیم پلاسما همیشه وضعیت پتاسیم کلی بدن را منعکس نمی‌کند.
- بیان کند که چگونه انسولین و اپی نفرین بر جذب سلولی پتاسیم تأثیر می‌گذارند و موقعیت‌هایی که در آنها این آثار هورمونی بیشترین اهمیت را دارند، شناسایی کند.
- دانشجو باید تنظیم کلیوی دفع پتاسیم را درک کند:
- تعمیمات درباره مدیریت کلیوی پتاسیم برای افرادی با رژیم غذایی پر پتاسیم و کم پتاسیم را بیان کند.
- مقادیر نسبی پتاسیم بازجذب شده با لوله نزدیک و بازوی ضخیم صعودی لوله هنله را علی رغم وضعیت جذب پتاسیم بیان کند.
- توصیف کند که چگونه بخش‌های نفرون فراتر از بازوی ضخیم صعودی می‌توانند ترشح یا بازجذب خالص را بروز دهند؛ نقش سلول‌های اصلی و سلول‌های اینترکاله در این فرآیندها را توصیف کند.

www.takbook.com

- ورودی‌هایی که میزان ترشح پتاسیم توسط نفرون دور را کنترل می‌کنند، فهرست کند.
- اعمال کانال‌های پتاسیمی ROMK و BK در شرایط دفع پتاسیم پایین، عادی و بالا را توصیف کند.
- مکانیسمی که توسط آن تغییرات در تعادل پتاسیم بر ترشح آلدوسترون تأثیر می‌گذارد را توصیف کند.
- آثار اکثر داروهای ادرار آور و ادرار آور اسمزی بر دفع پتاسیم را بیان کند.
- رابطه میان اختلالات در وضعیت اسید-باز و سطح پتاسیم پلاسما را توصیف کند.

www.takbook.com

پتاسیم همانند تمام یون‌های مهم دیگر، بین مایع درون سلولی و مایع خارج سلولی (ECF) بدن توزیع شده است. اما بر خلاف سدیم، اکثریت پتاسیم درون سلولی است و تنها حدود ۲٪ پتاسیم کل بدن خارج سلولی است. اگرچه این کسر کوچک برای عملکرد بدن کاملاً حیاتی است و غلظت پتاسیم در ECF مقدار به دقت تنظیم شده است. افزایش یا کاهش چشمگیر (هیپرکالمی و هیپوکالمی) به دور از مقدار عادی ۴ mEq/L علت مداخله بالینی است. اهمیت حفظ نسبتاً ثابت این غلظت، عمدتاً از نقش پتاسیم در قابلیت تحریک عصب و عضله نشأت می‌گیرد. پتانسیل‌های مقاومت غشای این بافت‌ها، تحت تأثیر قوی نسبت غلظت پتاسیم درون سلولی به خارج سلولی قرار دارند. افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی موجب قطبی زدایی پتانسیل استراحت غشا و بنابراین اختلال قابلیت تحریکی سلول می‌شود. برعکس، کاهش غلظت پتاسیم خارج سلولی معمولاً غشاهای سلول را هیپر پلاریزه می‌کند.

تنظیم پتاسیم بین اجزای داخل سلولی و خارج سلولی

با توجه به اینکه عمده پتاسیم بدن داخل سلول‌ها است، غلظت پتاسیم خارج سلولی وابستگی بالایی به (۱) مقدار کلی پتاسیم در بدن و (۲) توزیع این پتاسیم بین اجزای مایع خارج سلولی و داخل سلولی دارد. پتاسیم کل بدن با تعادل میان جذب و دفع پتاسیم معین می‌شود. افراد عادی با دفع مقدار پتاسیم ادراری معادل مقدار پتاسیم مصرفی منهای مقادیر حذف شده در مدفوع و عرق، تعادل پتاسیم و سدیم دارند. معمولاً اتلاف پتاسیم از طریق عرق و دستگاه گوارشی کم است، اما ممکن است مقادیر زیادی از طریق دستگاه گوارشی طی استفراغ یا اسهال از دست برود. دوباره، کنترل عملکرد کلیوی، مکانیسم اصلی که توسط آن پتاسیم کل بدن در تعادل حفظ می‌شود.

این واقعیت که عمده پتاسیم بدن داخل سلولی است، از اندازه و خصوصیات اجزای داخل سلولی و خارج سلولی پیروی می‌کند. حدود دو سوم مایعات بدن داخل سلولی هستند (حجم سیستولی مجموع تمام سلول‌ها در بدن)؛ غلظت‌های پتاسیم سلولی معمول، حدود mEq/L ۱۴۰-۱۵۰ است. یک سوم از مایعات بدن خارج سلولی با غلظت پتاسیم حدود mEq/L ۴ هستند. در شرایط بالینی، تنها می‌توان غلظت خارج سلولی را اندازه گرفت (پتاسیم داخل سلولی پشت دیواری از غشای سلول پنهان شده است). به علاوه، مقادیر خارج سلولی الزاماً منعکس کننده پتاسیم کل بدن نیستند. برای مثال ممکن است بیمار هیپرکالمی بوده (غلظت پتاسیم پلاسمای بالا) و با این وجود دچار تقلیل پتاسیم کل بدن باشد.

www.takbook.com

سطح بالای پتاسیم درون سلول‌ها با عملکرد کلی پمپ‌های غشای پلاسمایی سدیم پتاسیم ATPase (Na-K-ATPase) حفظ می‌شود که به صورت فعال پتاسیم را به سلول‌ها منتقل می‌کند. به دلیل اینکه مقدار پتاسیم در جزء خارج سلولی تا این حد کم است (در کل mEw ۶۰-۴۰)، حتی تغییرات بسیار کم پتاسیم به داخل یا خارج سلول‌ها می‌تواند تغییرات بزرگی در غلظت پتاسیم خارج سلولی ایجاد کند. همین طور، یک وعده غذایی غنی از پتاسیم (مانند استیک، سیب زمینی و اسفناج) می‌تواند به سادگی غلظت بتاسیم خارج سلولی را در صورت عدم انتقال عمده پتاسیم از خون به جزء داخل سلولی، دو برابر کند. بنابراین حیاتی است که بارهای غذایی به سرعت وارد جزء داخل سلولی شوند تا از تغییرات چشمگیر در غلظت پتاسیم پلاسما پیشگیری کنند. بافتی که بیشترین سهم را در تجزیه پتاسیم دارد، عضله اسکلتی است، تنها به دلیل اینکه حاوی بیشترین حجم درون سلولی در مجموع است. عضله به صورت مؤثر پتاسیم خارج سلولی را با جذب یا رهاسازی آن تنظیم می‌کند و غلظت پتاسیم پلاسما را نزدیک به میزان عادی نگه می‌دارد. بر یک اساس لحظه به لحظه، این از ECF در برابر تغییرات در غلظت پتاسیم حفاظت می‌کند. عوامل اصلی دخیل در این فرآیندهای همئوستاتیک شامل انسولین و اپی نفرین می‌باشند که هر دو موجب افزایش جذب پتاسیم توسط عضله (و سلول‌های خاص دیگر) از طریق تحریک Na-K-ATPase غشای پلاسمایی می‌شوند. نفوذی دیگر، دستگاه گوارش است که حاوی یک شبکه عصبی گسترده ("مغزی - معده") می‌باشد که پیام‌ها را به سیستم عصبی مرکزی می‌فرستد. همچنین حاوی مجموعه‌ای از سلول‌های انتروآندوکرینی است که گستره‌ای از هورمون‌های پپتیدی را رها می‌کنند. این پیام‌های عصبی و هورمونی، همراه با هم بر بسیاری از اندام‌های هدف، از جمله کلیه‌ها (بحث بعدی را ببینید) در پاسخ به ورودی غذایی تأثیر می‌گذارند. در حالی که جزئیات سیستم‌های پیام دهی GI هنوز تحت بررسی هستند، به خوبی می دانیم که بارهای تزریق شده دهانی از مواد همچون پتاسیم و گلوکز، به صورت متفاوتی از بارهای مشابه تزریق شده به صورت درون وریدی مدیریت می‌شوند.

افزایش غلظت انسولین پلاسما پس از یک وعده غذایی، عاملی حیاتی در حرکت پتاسیم مصرف و جذب شده به سلول‌ها و عدم تجمع آن در ECF است. سپس این پتاسیم جدید به آرامی از سلول‌ها بین وعده‌های غذایی بیرون می‌آید تا دفع شود. به علاوه، افزایش بالای غلظت پتاسیم پلاسما موجب تسهیل ترشح انسولین در هر زمان می‌شود و انسولین اضافی موجب القای جذب پتاسیم بیشتری توسط سلول‌ها می‌گردد، یک سیستم فیدبک منفی برای نقض افزایش حاد

www.takbook.com

در غلظت پتاسیم پلاسما. در مرتبه عادی، انسولین نیز جذب گلوکز و متابولیسم آن توسط سلول‌ها را تحریک می‌کند: یک منبع انرژی ضروری برای تحریک Na-K-ATPase فعال شونده در اثر انسولین مسئول برای حرکت پتاسیم به داخل سلول‌ها.

تأثیر اپی نفرین بر جذب پتاسیم سلولی احتمالاً بیشترین اهمیت فیزیولوژیکی را طی ورزش و آسیب دارد. در ورزش، پتاسیم از سلول‌های عضله که به سرعت پتانسیل‌های عمل ایجاد می‌کنند خارج می‌شود و سلول‌های آسیب دیده، پتاسیم نشت می‌کنند. در هر دو مورد، این موجب افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی می‌شود. اگرچه در همین زمان، ورزش یا آسیب می‌تواند موجب افزایش ترشح اپی نفرین از آدرنال شود و تحریک جذب پتاسیم توسط این هورمون و سلول‌های دیگر، تا بخشی جریان خروجی از سلول‌های عضله در حال ورزش یا آسیب دیده را آغاز می‌کند.

تأثیری دیگر بر توزیع پتاسیم بین مایع درون سلولی و ECF، غلظت یون هیدروژن ECF است: افزایش غلظت یون هیدروژن ECF (اسیدوز؛ فصل ۹ را ببینید) اغلب با حرکت خالص پتاسیم به خارج از سلول‌ها همراه است، در حالی که کاهش غلظت یون هیدروژن ECF (آلکالوز) موجب حرکت خالص پتاسیم به داخل آن‌ها می‌شود. طوری است که گویی یون‌های هیدروژن و پتاسیم در حال تبادل در غشاهای پلاسما هستند (یعنی یون‌های هیدروژن طی اسیدوز وارد سلول می‌شوند و طی آلکالوز خارج می‌شوند و پتاسیم خلاف این را انجام می‌دهد)، اما مکانیسم پایه دقیق این "تبادلات" هنوز مشخص نشده است. اگرچه مانند اثر انسولین، احتمالاً شامل بازداری (اسیدوز) یا فعالسازی (آلکالوز) Na-K-ATPase می‌باشد.

مدیریت کلیوی پتاسیم

مرور

گرچه بافت‌های دیگر نقش مهمی در کنترل لحظه به لحظه غلظت پتاسیم پلاسما بازی می‌کنند، در تحلیل نهایی، کلیه محتوای پتاسیم کل بدن را تعیین می‌کند. بنابراین درک مدیریت پتاسیم توسط کلیه، کلید درک تعادل پتاسیم است. پتاسیم به صورت آزاد در فضای بومن تصفیه می‌شود. تحت تمام شرایط، تقریباً تمام بار تصفیه شده (۹۰٪~) توسط لوله نزدیک و بازوی ضخیم صعودی لوله هنله بازجذب می‌شود. سپس اگر بدن سعی کند پتاسیم را حفظ کند، عمده مابقی در نفرون دور و مجرای جمع کننده مدولاری بازجذب می‌شود و

www.takbook.com

تقریباً پتاسیمی در ادرار باقی نمی‌گذارد. در مقابل، اگر بدن پتاسیم خود را تخلیه کند، مقدار زیادی در نفرون دور ترشح شده و منجر به دفع بالا می‌گردد. هنگامی که ترشح به این میزان بالا رخ می‌دهد، ممکن است مقدار دفع شده فراتر از بار تصفیه شده رود. روش اصلی تنظیم در کنترل بر ترشح در بخش‌های نفرون فراتر از لوله هنله قرار دارد. بیایید به مدیریت پتاسیم توسط چند بخش نفرون نگاه کنیم و سپس به موضوع کنترل بپردازیم.

از آن جایی که پتاسیم به صورت آزاد تصفیه می‌شود، سطح پلاسمای عادی ۴ mEq/L و GFR معادل ۱۵۰ لیتر در روز یا بیشتر منجر به بار تصفیه شده روزانه حدود ۶۰۰ mEq/day می‌شود. رویدادهای متعاقب در بخش‌های مختلف لوله در جدول ۱-۸ خلاصه شده‌اند. در لوله نزدیک، حدود ۶۵٪ از بار تصفیه شده عمدتاً از طریق مسیر بین سلولی بازجذب می‌شود. مقداری از جریان توسط شیب غلظت تنظیم شده هنگام بازجذب آب تحریک می‌شود (بنابراین تمام مواد محلول باقی مانده در مجرای لوله‌ای تغلیظ می‌شود). برخی ممکن است با آب سریع بازجذب شده (داروی حلال) حرکت کنند. به هر روش، این مسئول عمده بازجذب پتاسیم به روشی الزاماً تنظیم نشده است. در لوله هنله، بازجذب اضافی وجود دارد. رویدادهای اصلی در بازوی ضخیم صعودی رخ می‌دهند، جایی که مولتی پورتر Na-K-2Cl در غشای مجرایی، پتاسیم را بازجذب می‌کند (شکل ۶-۳ را ببینید). مقداری از این پتاسیم در غشای رأسی از طریق کانال‌های پتاسیم به مجرا بازمی گردد و مابقی از غشای پایه-جانبی با ترکیبی از جریان غیر فعال از طریق کانال‌ها و از طریق سیمپورترها با کلر، سلول‌ها را ترک می‌کند و منجر به بازجذب ترانس سلولی خالص می‌شود. مقداری از پتاسیم نیز توسط مسیر بین سلولی در این بخش بازجذب می‌شود که با یک ولتاژ مثبت مجرا تحریک شده است. معمولاً حدود ۲۵٪ بار تصفیه شده در بازوی ضخیم صعودی بازجذب می‌شود و تنها حدود ۱۰٪ به نفرون دور می‌رود.

www.takbook.com

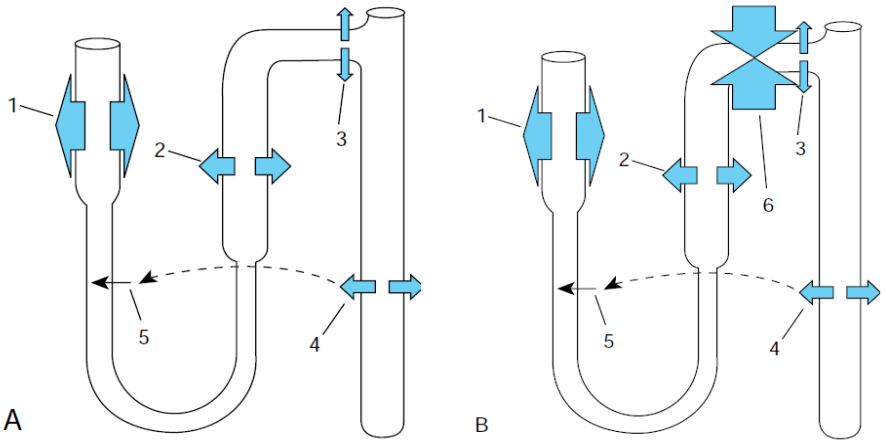
جدول ۸-۱- خلاصه نقل و انتقالات پتاسیم در طول نفرون

Transport	Normal- or high-potassium diet	Low-potassium diet or potassium depletion
Proximal tubule	Reabsorption (60–80%)	Reabsorption (55%)
Thick ascending limb	Reabsorption (5–25%)	Reabsorption (30%)
Distal convoluted tubule	Secretion	Reabsorption
Principal cells, connecting tubule, and cortical collecting duct	Substantial secretion (>15%)	Little secretion
H-K-ATPase-containing intercalated cells, cortical collecting duct	Reabsorption (10%)	Reabsorption (10%)
H-K-ATPase-containing cells, medullary collecting duct	Reabsorption (5%)	Reabsorption (5%)

اگر بارهای پتاسیم غذایی بسیار پایین باشند، در نفرون دور بازجذب دائمی وجود دارد، اما ترشح مازادی هم وجود دارد که هنگام بالا بودن بار غذایی، بسیار بیشتر از بازجذب است. اکثر اعمال تنظیمی دفع پتاسیم در این بخش‌های دور رخ می‌دهد. نفرون دور از تعدادی بخش، از جمله لوله حلقوی دور، لوله اتصالی، لوله جمع کننده اولیه، یعنی تمام بخش‌های لوله بین انتهای بازوی ضخیم صعودی و مجرای جمع کننده مدولاری تشکیل شده است. امکان تمایز دقیق میان این بخش‌ها از لحاظ عملکرد وجود ندارد، گرچه لوله اتصالی به دلیل تکمیل غنی عناصر انتقالی، اهمیت ویژه‌ای در مدیریت پتاسیم دارد. به نظر می‌رسد که عمده ترشح پتاسیم پیش از بخش‌هایی رخ می‌دهد که عمده آب بازجذب می‌شود (مجرای جمع کننده قشری). در نهایت، مجاری جمع کننده مدولاری تحت تمام شرایط، پتاسیم را به میزان متوسطی بازجذب می‌کنند. هنگامی که مجموع فرآیندهای بالادست تقریباً تمام پتاسیم را بازجذب کرده، مجاری جمع کننده مدولاری، دفع نهایی ادرار را تا چند درصد بار تصفیه شده، برای دفع حدود ۱۵-۱۰ mEq/day پایین می‌آورند. از طرف دیگر، اگر بخش‌های بالادست مقدار زیادی را ترشح کنند، بازجذب متوسط در مجاری جمع کننده مدولاری کار کمی برای پیشگیری از دفع که می‌تواند به ۱۰۰۰ mEq/day برسد، انجام می‌دهد. شکل ۸-A۱ و B، مدیریت کلیوی کلی پتاسیم در نواحی مختلف لوله در شرایط دفع پتاسیم بالا و پایین را نشان می‌دهند.

www.takbook.com

مشکلی در مدیریت کلیوی پتاسیم در تمام نواحی، به ویژه لوله نزدیک و بازوی ضخیم صعودی، این است که انتقال فعال آن همیشه با انتقال فعال یک ماده محلول دیگر همراه است. جریان ورودی فعال پتاسیم در طول غشای پایه-جانبی از طریق Na-K-ATPase همه جا موجود، با جریان خروجی سدیم همراه است، در حالی که جریان ورودی پتاسیم در طول غشای مجرایی از طریق آنتی پورترهای H-K با جریان خروجی پروتون‌ها صورت می‌گیرد. بنابراین در توصیف مدیریت کلیوی پتاسیم در بخش‌های مختلف، همیشه باید سرانجام مواد محلول دیگر را نیز در نظر بگیریم. در لوله نزدیک، Na-K-ATPase در غشای پایه-جانبی در حرکت سدیم از سلول به فضای بینابینی بسیار فعال است و جذب همزمان پتاسیم از فضای بینابینی را الزامی می‌کند. همان طور که می دانیم، پتاسیم وارد فضای بینابینی اطراف لوله نزدیک می‌شود، سپس این پتاسیم پمپ شده باید با جریان غیر فعال از طریق کانال‌ها در غشای پایه-جانبی، به فضای بینابینی بازیافت شود.



شکل ۸-۱- A. انتقال پتاسیم در نواحی مختلف لوله تحت شرایطی که در آنها دفع پتاسیم پایین است. در لوله نزدیک (۱) اکثر پتاسیم تصفیه شده، عمدتاً با مسیر بین سلولی بازجذب می‌شود. در بازوی ضخیم صعودی (۲) عمده مابقی، اکثراً با مسیر ترانس سلولی بازجذب می‌شود. در مجرای جمع کننده قشری و (۳) مدولاری (۴)، بازجذب اضافی از طریق سلول‌های آن منطقه رخ می‌دهد. مقداری از پتاسیم بازجذب شده در فضای بینابینی مدولاری به داخل بازوی نازک لوله هنله بازیافت می‌شود (۵). B، بازجذب پتاسیم تحت شرایط نیازمند دفع پتاسیم بالا. رویدادها در اکثر نواحی لوله مشابه زمانی هستند که پتاسیم کمی برای دفع وجود دارد، اما در نفرون دور، به ویژه در لوله اتصالی، ترشح بالایی وجود دارد (۶) که در برخی موارد بیشتر از مجموع فرآیندهای بازجذبی است.

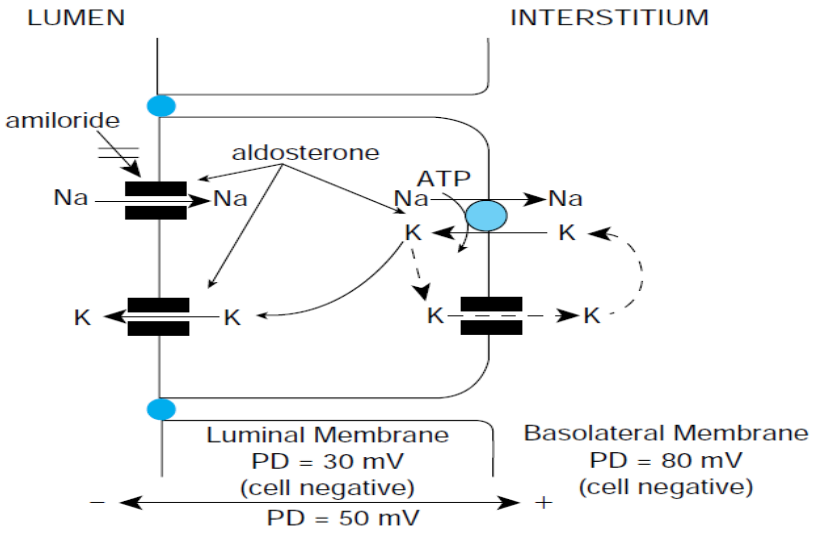
در بازوی ضخیم صعودی، تعامل با سدیم پیچیده‌تر است. همان طور که در بالا ذکر شد، پتاسیم به صورت فعال از هر دو غشا به درون سلول منتقل می‌شود و به صورت غیر فعال از طریق هر دو غشا، سلول‌ها را ترک می‌کند. از مجرای لوله‌ای با سدیم از طریق آنتی پورترهای Na-K-2Cl و از فضای بینابینی از طریق Na-K-ATPase به سلول‌های اپیتلیال پمپ می‌شود. از آن جایی که پتاسیم بسیار کمتری نسبت به سدیم در مجرا وجود دارد، پتاسیم باید با

www.takbook.com

جریان کانال غیر فعال به مجرا بازیافت شود تا ذخیره پتاسیم موجود برای حرکت مولتی پورتر با سدیم را حفظ کند. در غیر این صورت، بازجذب سدیم تنها به میزان پتاسیم حاضر در مایعات لوله‌ای محدود می‌شود. از لحاظ کمی، مجموع تمام این فرآیندهای ترانس سلولی و بین سلولی، بازجذب خالص حدود ۲۰٪ از بار تصفیه شده است.

ترشح در نفرون دور و تنظیم آن

همان طور که در فصل ۶ توصیف شد، دو نوع سلول در اپیتلیوم نفرون دور وجود دارند: سلول‌های اصلی (حدود ۷۰٪ سلول‌ها) و سلول‌های اینترکاله. سلول‌های اینترکاله، به نوع A (فراوان‌ترین) و نوع B (کمتر) تقسیم می‌شوند. سلول‌های اصلی پتاسیم را در مقادیر بسیار متغیر ترشح می‌کنند، در حالی که سلول‌های اینترکاله نوع A پتاسیم را بازجذب می‌کنند. اصول حاکم بر ترشح و بازجذب، ساده و مستقیم هستند. ترشح پتاسیم توسط سلول‌های اصلی شامل جذب پتاسیم از فضای بینابینی به واسطه Na-K-ATPase و ترشح به مجرای لوله‌ای از طریق کانال‌ها می‌باشد (شکل ۸-۲). سلول‌های اینترکاله نوع A، پتاسیم را از طریق H-K-ATPase در غشای مجرایی بازجذب می‌کنند که به صورت فعال پتاسیم را از مجرا جذب می‌کند و سپس به پتاسیم اجازه می‌دهد از غشای پایه-جانبی و توسط کانال‌های پتاسیمی وارد فضای بینابینی شود.



شکل ۸-۲- مسیر عمومی برای ترشح پتاسیم توسط سلول‌های اصلی. ترشح پتاسیم وابسته به بازجذب سدیم از طریق *Na-K-ATPase* است. داروی آمیلوراید از ورود سدیم جلوگیری می‌کند و بنابراین ترشح پتاسیم را بازمی دارد. آلدوسترون بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم را در چند نقطه تحریک می‌کند.

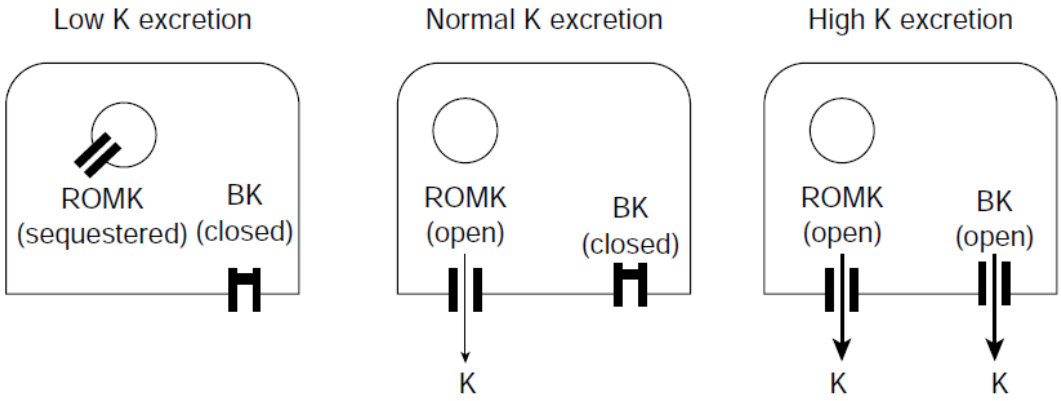
www.takbook.com

تنظیم دفع پتاسیم شامل چند کنترل بر فرآیندهای ترشحی در نفرون دور می‌باشد، همانند یک ماشین که در آن تمام سرنشینان، یک پدال گاز و ترمز دارند. همانند مورد دفع سدیم، نمی‌توانیم عملکرد این کنترل‌ها در هر موقعیت را پیش بینی کنیم. خوش بختانه با پتاسیم و سدیم، کلیه‌های سالم عمل "درست" قابل توجهی انجام می‌دهند، یعنی دفع پتاسیم را در پاسخ به بارهای غذایی بالا افزایش می‌دهند و دفع را در صورت رژیم‌های محدود کاهش می‌دهند. حتی با دستکاری های آزمایشی، وادار کردن کلیه‌ها در انجام عملی غیر از این، دشوار است (اما همان طور که در قسمت‌های بعدی توصیف می‌شود، بیماری‌هایی خاص با تنظیم عادی پتاسیم مداخله می‌کنند). عمده این تنظیم شامل کنترل فعالیت کانال‌های پتاسیمی می‌باشد. کلیه‌ها و دیگر اندام‌های بدن، چند نوع کانال پتاسیمی را بیان می‌کنند؛ برای سهولت، ما معمولاً تمایزی میان انواع قائل نمی‌شویم. (در غیر این صورت باید کتابی داشته باشیم که کاملاً به کانال‌های پتاسیمی اختصاص دارد!) اگرچه در سلول‌های اصلی نفرون دور دو نوع کانال به عنوان ترشح کننده پتاسیم به شیوه‌ای تنظیم شده برجسته هستند: ROMK (کانال پتاسیمی خارج مدولای کلیوی، زیرا ابتدا در آنجا شناسایی شد) و BK (زیرا هر کانال ظرفیت "بزرگی" برای ترشح پتاسیم دارد). به دلیل ترکیبات مختلف زیر واحدهای کانال و ویرایش متناوب رونوشت‌ها، چند ایزوفرم از هر نوع کانال وجود دارند. گرچه کانال‌های ROMK و BK هر دو رسانای پتاسیم هستند، نقش‌های متفاوتی بازی می‌کنند و با مکانیسم‌های کاملاً متفاوتی تنظیم می‌شوند. در بارهای بسیار پایین پتاسیم، عملاً ترشحی توسط هیچ نوع از کانال‌ها صورت نمی‌گیرد. کانال‌های ROMK در وزیکول‌های درون سلولی حضور دارند و کانال‌های BK غشایی بسته می‌شوند. در بارهای عادی پتاسیم، کانال‌های ROMK به غشای مجرایی منتقل می‌شوند و پتاسیم ترشح می‌کنند. کانال‌های BK هنوز بسته هستند و حفظ می‌شوند و برای پاسخ دهی به پیام‌های مناسب هنگام نیاز آماده هستند. در مقادیر دفع بالا، هر دو نوع کانال در غشای مجرایی حاضر هستند و به سرعت پتاسیم ترشح می‌کنند (شکل ۸-۳).

شکل ۸-۴ عوامل مؤثر بر ترشح و بنابراین دفع نهایی پتاسیم را نشان می‌دهد. متن زیر توصیفی کوتاه درباره نحوه تأثیرگذاری عوامل مخصوص بر دفع پتاسیم فراهم می‌کند. (۱) پتاسیم پلاسما. نقش پتاسیم پلاسما، قابل درک ترین تأثیر است. اول، بار تصفیه شده نسبت مستقیمی با غلظت پلاسما دارد. دوم، محیط سلول‌های اصلی، یعنی فضای بینابینی قشری، غلظت

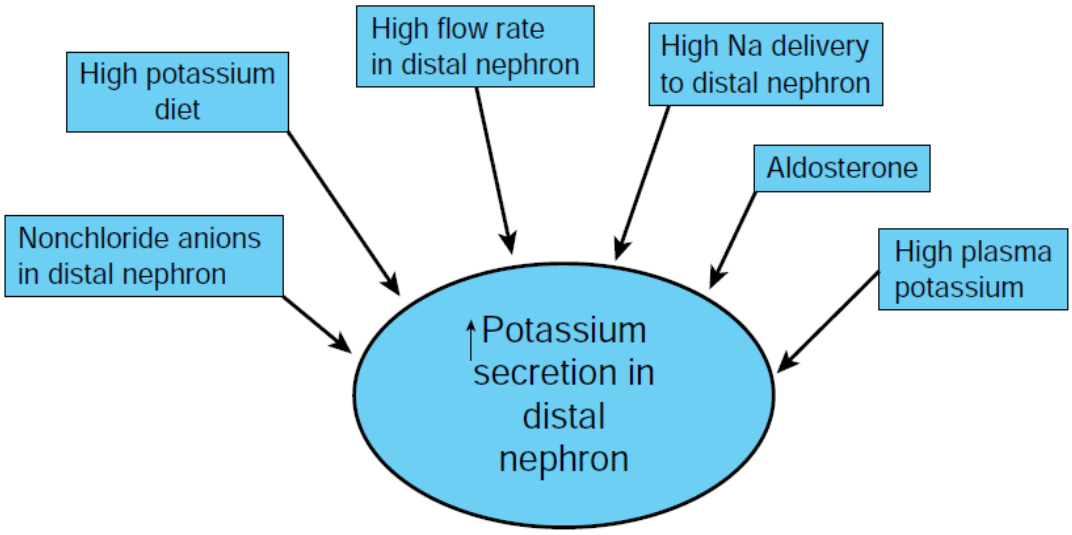
www.takbook.com

پتاسیمی دارد که تقریباً مشابه پلاسما است. Na-K-ATPase که پتاسیم را جذب می‌کند، حساسیت بالایی به غلظت پتاسیم در این فضا دارد و هنگام تغییر بالا و پایین سطوح پتاسیم در پلاسما، میزان پمپ خود را تغییر می‌دهد. بنابراین، غلظت پتاسیم پلاسما بر دفع پتاسیم تأثیر می‌گذارد، اما عامل غالب تحت شرایط عادی نیست. (۲) آلدوسترون. ما درباره نقش آلدوسترون در تنظیم دفع سدیم در فصل ۷ بحث کردیم. اینجا نقش آن در دفع پتاسیم را توصیف می‌کنیم. یک محرک ترشح آلدوسترون، افزایش سطح پتاسیم پلاسما است (شکل ۷-۱۱ را ببینید). این عمل مستقیم پتاسیم بر قشر آدرنال است و شامل سیستم رنین-آنژیوتنسین نمی‌باشد. آلدوسترون و افزایش بیان Na-K-ATPase نیز محرک بیان کانال‌های ROMK در نفرون دور است. هر دو عمل اثر افزایش ترشح پتاسیم را دارند. پمپ کردن بیشتر توسط Na-K-ATPase پتاسیم بیشتری از فضای بینابینی به سیتوسل سلول‌های اصلی تأمین می‌کند و کانال‌های ROMK مسیرهای بیشتری برای ترشح فراهم می‌کنند. (۳) انتقال سدیم به نفرون دور. هر تغییری در مدیریت سدیم پیش از نفرون دور، تعیین می‌کند که چه میزان از بازوی ضخیم صعودی فرستاده می‌شود، یعنی به نفرون دور منتقل می‌شود.



شکل ۸-۳- فعالیت کانال‌های پتاسیمی ROMK و BK در سلول‌های اساسی تحت شرایط مختلف. هنگامی که بدن پتاسیم حفظ می‌کند و مقدار کمی دفع می‌کند، کانال‌های ROMK عمدتاً در وزیکول‌های درون سلولی حضور دارند و کانال‌های BK نیز بسته می‌شوند؛ بنابراین عملاً ترشحی وجود ندارد. تحت بارهای پتاسیم متوسط (شرایط عادی)، کانال‌های ROMK پتاسیم ترشح می‌کنند، در حالی که کانال‌های BK بسته باقی می‌مانند. با دفع پتاسیم بالا، فعالیت کانال ROMK به حداکثر می‌رسد و کانال‌های BK باز می‌شوند و اجازه ترشح بالا را می‌دهند.

www.takbook.com



شکل ۸-۴- عوامل افزایش دهنده ترشح پتاسیم توسط سلول‌های اصلی.

تغییرات در مدیریت بالادست سدیم شامل تغییرات در بار تصفیه شده و بازجذب در بخش‌های قبلی می‌باشند. انتقال سدیم بر ترشح پتاسیم اثر می‌گذارد، زیرا انتقال سدیم بیشتر به معنی جذب سدیم بیشتر توسط سلول‌های اصلی است؛ بنابراین، پمپ شدن سدیم بیشتر به خارج توسط Na-K-ATPase ها در مقابل موجب پمپ شدن پتاسیم بیشتر به داخل می‌شود. افزایش پتاسیم می‌تواند تنها به فضای بینابینی بازیافت شود، اما نتیجه معمول، ترشح پتاسیم بیشتر است. (۴) میزان جریان نفرون دور. نقش میزان جریان در تنظیم ترشح پتاسیم خود یک موضوع جدا است. افزایش جریان با عناصر حساس مکانیکی سلول‌های اصلی تشخیص داده می‌شود. این شامل خم شدن مژک مرکزی نفوذی از سطح رأسی به مجرای لوله‌ای می‌باشد. خم شدن مژک مرکزی، رهاسازی درون سلولی کلسیم و فعالسازی کانال‌های BK را آغاز می‌کند. تحت اکثر شرایط، افزایش انتقال سدیم علت اصلی افزایش جریان است، زیرا سدیم با آب همراه است. بنابراین افزایش انتقال سدیم به معنای افزایش جریان است. افزایش جریان تأثیر دیگری دارد. با زدودن پتاسیمی که با ترشح به لوله می‌رسد، غلظت پتاسیم لوله‌ای برای حفظ شیب غلظت مساعد برای ترشح، به قدر کافی پایین نگه داشته می‌شود. (۵) غلظت آنیون‌های غیر کلری. برای ترشح پتاسیم توسط سلول‌های اصلی، باید یک مسیر (کانال‌ها) و یک نیروی محرک (شیب الکتروشیمیایی) وجود داشته باشد. تحت شرایطی که بازجذب سدیم به دلیل جایگزینی نوعی کلر مجرایی با آنیون‌هایی که معمولاً غلظت بالایی ندارند و نمی‌توانند سدیم را همراهی کنند محدود می‌شود (زیرا نفوذپذیری آنها کمتر از کلر است)، یک اثر، قطبی

www.takbook.com

زدایی غشای مجرایی است (معمولاً به عنوان افزایش منفی بودن مجرا توصیف می‌شود). این نیروی محرک برای ترشح پتاسیم را افزایش می‌دهد. درباره این در بخش اختلالات ترشح پتاسیم بحث خواهیم کرد. (۶) پتاسیم غذایی.

اثر پتاسیم غذایی بر عملکرد کلیوی، واضح‌ترین تنظیم کننده دفع پتاسیم است، با این وجود کمتر از مابقی موارد شناخته شده است. یک کار مهم کلیه‌ها، حفظ تعادل سدیم با افزایش و کاهش دفع پتاسیم در موازات با بار غذایی است. کلیه‌های سالم این کار را به خوبی انجام می‌دهند. مشکل در درک سیگنال دهی است — کلیه‌ها از کجا می‌دانند فرد چقدر پتاسیم مصرف کرده است؟ گرچه بارهای پتاسیم بالا می‌توانند کمی پتاسیم پلاسما را افزایش دهند، بر اساس تغییرات در پتاسیم پلاسما یا دیگر عوامل شناسایی شده، تغییرات در دفع همراه با رژیم غذایی ظاهراً مسئول این نیستند. اگرچه، پیام‌های گوارشی مذکور نه تنها بر جذب سلولی پتاسیم بازجذب شده از دستگاه گوارش تأثیر می‌گذارند، بلکه بر مدیریت کلیوی پتاسیم نیز تأثیر گذار هستند و ظاهراً یکی از روابط میان بار غذایی و دفع می‌باشند. یکی از علائم بارهای غذایی متغیر، تنظیم توزیع کانال‌های ROMK بین غشای مجرایی و ذخیره درون سلولی است، یعنی رژیم‌های غذایی پر پتاسیم منجر به الحاق کانال‌های مجرایی و بنابراین ترشح بالاتر پتاسیم می‌شوند. در مقابل، طی دوره‌های طولانی مدت مصرف پتاسیم پایین، چند کانال ROMK در غشای رأسی وجود دارند. یک سازگاری دیگر با دوره‌های طولانی مصرف پتاسیم پایین، افزایش فعالیت H-K-ATPase در سلول‌های جای گرفته است که منجر به بازجذب مؤثرتر پتاسیم تصفیه شده می‌شود.

اختلالات در مدیریت کلیوی پتاسیم

ما این بخش را با اشاره بر یک مشکل احتمالی در مدیریت کلیوی پتاسیم آغاز می‌کنم که در کلیه‌های سالم مشکل نیست. مشکل احتمالی، تعادل همزمان سدیم و پتاسیم است. رژیم‌های معمول غذایی شامل مقادیر متغیری از سدیم و پتاسیم می‌باشند و کلیه‌ها باید هر ترکیبی از بارها: هر دو بالا، هر دو پایین، یکی بالا و دیگری پایین را مدیریت کنند. با توجه به اینکه انتقال بسیاری از این یون‌ها با مکانیسم‌های همراه صورت می‌گیرد، قابل توجه است که کلیه‌ها می‌توانند هر ترکیبی را مدیریت کنند. هنگامی که آلدوسترون را به عنوان تنظیم کننده هر دو در نظر می‌گیریم، این قابل توجه تر می‌شود. اگر فرد نمک کمی مصرف کند (بارهای پایین سدیم و پتاسیم) پس انتظار داریم برای حفظ ذخایر سدیم بدن، سطوح آلدوسترون بالای

www.takbook.com

کافی برای تحریک بازجذب سریع سدیم را ببینیم. اما این باید منجر به ترشح سریع پتاسیم نیز شود که عمل ناخواسته بدن در تلاش برای حفظ پتاسیم است. پاسخ به سادگی این است که پتاسیم نمی‌تواند ترشح شود، مگر اینکه کانال‌های باز وجود داشته باشند. اگر اعمال توالی‌های پیام دهی درون سلولی موجب جدایی عمده کانال‌های ROMK در وزیکول‌های درون سلولی شده باشند، پس پتاسیمی که از طریق Na-K-ATPase از فضای بینابینی جذب شده، دوباره به فضای بینابینی بازجذب می‌شود و ترشح نمی‌گردد.

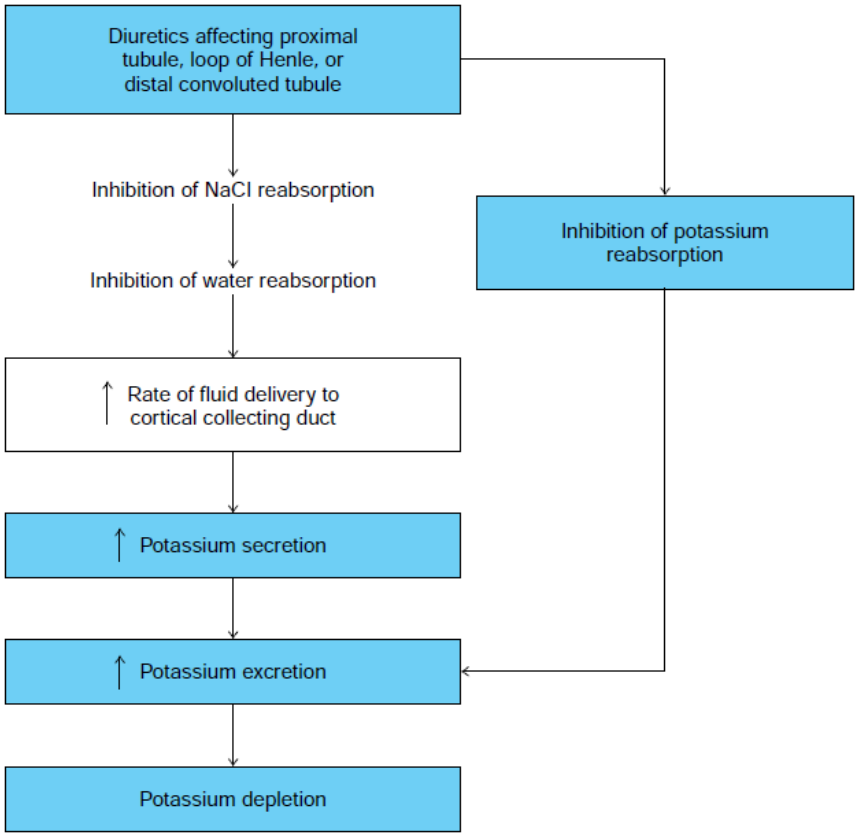
آثار داروهای ادرار آور (دیورتیک)

داروهای ادرار آور عواملی هستند که حجم ادرار را افزایش می‌دهند و حجم ECF را کاهش می‌دهند. گرچه اکثر داروهای ادرار آور در عمل اختصاصی افزایش دفع آب و سدیم مؤثر هستند، عارضه جانبی افزایش دفع کلیوی پتاسیم را دارند. دفع پتاسیم تقریباً همیشه در افراد تحت تأثیر پر ادراری اسمزی (تصفیه بالای مواد محلولی که بازجذب نشده‌اند) یا درمان با داروهای ادرار آوری که بازجذب سدیم در لوله نزدیک، لوله هنله یا لوله حلقوی دور را مسدود می‌کنند (یعنی جریان بالایی بازجذب سدیم از سلول‌های اصلی را مسدود می‌کنند) افزایش می‌یابد. اتلاف پتاسیم می‌تواند موجب تقلیل پتاسیم شدید شود.

افزایش دفع پتاسیم تا بخشی به دلیل این واقعیت است که همان طور که پیش از این بیان شد، بازجذب پتاسیم در لوله نزدیک و لوله هنله با بازجذب سدیم مرتبط است. بر این طبق، داروهای ادرار آوری که بر این مکان‌ها عمل می‌کنند، نه تنها مانع بازجذب سدیم بلکه مانع بازجذب پتاسیم نیز می‌شوند. اگرچه، عمده افزایش دفع پتاسیم نه به دلیل این کاهش بازجذب، بلکه به دلیل افزایش ترشح پتاسیم توسط نفرون دور است. در تمام این حالات ادرار آور، انتقال سدیم و حجم مایع جاری به نفرون دور به ازای واحد زمانی، با توقف بالادست بازجذب سدیم و آب افزایش می‌یابد. این افزایش جریان و افزایش انتقال سدیم است که محرک افزایش ترشح پتاسیم و بنابراین دفع آن می‌باشد (شکل ۸-۵).

برای تأکید فراتر بر این نکته، بیایید این اطلاعات را با درک خود از عمل آلدوسترون ترکیب کنیم. افزایش آلدوسترون در افرادی با نارسایی قلبی یا بیماری‌های دیگر هیپرآلدوسترونیسم ثانویه معمولاً موجب ترشح بالای پتاسیم نمی‌شود، زیرا این بیماران همزمان انتقال مایع پایینی به نفرون دور دارند.

www.takbook.com



شکل ۸-۵- مسیری که توسط آن داروهای ادرار آور مؤثر بر لوله نزدیک، لوله هنله یا لوله حلقوی دور موجب تقلیل پتاسیم می‌شوند. کاهش بازجذب پتاسیم، عاملی با اهمیت کمتر در افزایش دفع پتاسیم نسبت به افزایش ترشح در سلول‌های اصلی مجاری جمع کننده قشری است.

با این وجود چه اتفاقی می افتد هنگامی که چنین افرادی با داروهای ادرار آور برای حذف سدیم و آب حفظ شده درمان می‌شوند؟ داروهای ادرار آور انتقال مایعات به نفرون دور را افزایش می‌دهند و حال بیماران دچار افزایش آلدوسترون و جریان می‌شوند. این ترکیب موجب افزایش چشمگیر ترشح و دفع پتاسیم می‌شود. برای پیشگیری از این ترکیب، می‌توان داروهای مسدود کننده اعمال کلیوی آلدوسترون را تجویز کرد؛ چنین داروهایی ادرار آور ضعیف هستند، زیرا تحریک آلدوسترون بازجذب سدیم را مسدود می‌کنند (با مقدار کم همراه با بازجذب آب). با این وجود، بر خلاف داروهای ادرار آور دیگر، آن‌ها "از پتاسیم چشم پوشی می‌کنند"، زیرا همزمان تحریک آلدوسترون کانال‌های پتاسیمی افزایش دهنده ترشح پتاسیم را مسدود می‌کنند. گروه دیگری از داروهای ادرار آور "چشم پوشی کننده از پتاسیم" کانال‌های سدیمی در سلول‌های اصلی مجرای جمع کننده قشری را مسدود می‌کنند؛ این از ورود سدیم از مجرا به سلول جلوگیری می‌کند و به صورت مؤثر از پمپ کردن سدیم و پتاسیم توسط Na-K-

www.takbook.com

ATPase غشای پایه-جانبی پیشگیری کرده و تبادل رأسی یون‌های سدیم با پتاسیم را مسدود می‌کند. انسداد بازجذب سدیم بالادست از نفرون دور موجب افزایش ترشح پتاسیم می‌شود؛ اگرچه، انسداد بازجذب سدیم در نفرون دور این کار را نمی‌کند.

آثار تغییرات اسید- باز بر دفع پتاسیم

اختلالات اولیه اسید-باز، علت مهم عدم تعادل پتاسیم ثانویه هستند (و همان طور که در فصل ۹ بحث شد، عدم تعادل در پتاسیم بدن می‌تواند وضعیت اسید-باز را مختل کند). این موضوعات دشواری دارند، زیرا آثار به صورت ثابت و پیوسته دیده نمی‌شوند. با این وجود، افزایش pH پلاسما (آلکالوز) اغلب (مکرر اما نه همیشه) با هیپوکالمی (غلظت پتاسیم پایین پلاسما) همراه است. همین طور، pH پایین پلاسما (اسیدوز) معمولاً با هیپرکالمی همراه است. اینکه این روابط بین اسید-باز و پتاسیم به واقع در یک بیمار خاص دیده می‌شوند یا نه، به عوامل بسیاری از جمله علت اختلال اسید-باز بستگی دارد.

۲ دلیل شناخته شده برای آثار وضعیت اسید-باز بر پتاسیم وجود دارد. اول، افزایش و کاهش در غلظت خارج سلولی یون‌های هیدروژن منجر به تبادل عملی این یون‌ها با کاتیون‌های سلولی می‌شود که مهم‌ترین آنها پتاسیم است. طی آلکالوز، غلظت پایین یون هیدروژن خارج سلولی موجب القای جریان خروجی یون‌های هیدروژنی می‌شود که معمولاً به بافرهای داخل سلولی متصل هستند. اتلاف یون‌های هیدروژن بار مثبت با جذب کاتیون‌های دیگر، در این مورد پتاسیم، متعادل می‌شود. بنابراین، آلکالوز (با خروج یون‌های هیدروژن از سلول‌های بافت برای جبران اتلاف از ECF) موجب القای سلول‌ها در جذب پتاسیم و بنابراین هایپوکالمی می‌شود. برعکس، pH پایین (با جذب سلولی همزمان یون‌های هیدروژن) اغلب منجر به دفع پتاسیم توسط سلول‌ها و هایپرکالمی می‌شود.

علاوه بر این تبادلات پتاسیم با یون‌های هیدروژن، تأثیر pH درون سلولی بر فعالیت کانال پتاسیمی و Na-K-ATPase سلولی وجود دارد. pH درون سلولی پایین از فعالیت پمپ‌های دیگر ممانعت می‌کند و به پتاسیم اجازه می‌دهد از سلول‌ها خارج شود (به ویژه سلول‌های عضله) تا پتاسیم پلاسما افزایش یابد. معمولاً افزایش پتاسیم پلاسما محرک جذب پتاسیم توسط Na-K-ATPase در سلول‌های اصلی می‌شود، اما pH درون سلولی پایین از پمپ‌های این محل و کانال‌های پتاسیمی غشای مجرایی نیز ممانعت می‌کند. بنابراین، سلول‌های اصلی به صورت نامتناسب پاسخ می‌دهند و به صورت مؤثر پتاسیم پلاسمای مازاد را ترشح نمی‌کنند

www.takbook.com

(حفظ پتاسیم متناقض). pH درون سلولی بالا این آثار را معکوس می‌کند و ممانعت را رفع می‌کند (به صورت مؤثر پمپ و کانال‌های پتاسیمی را تحریک می‌کند). آلکالوز اتلاف پتاسیم را افزایش می‌دهد و به ایجاد هیپوکالمی کمک می‌کند. بنابراین، بیماری که از آلکالوز رنج می‌برد (القا شده در اثر استفراغ) افزایش دفع ادراری پتاسیم تنها در نتیجه آلکالوز را بروز می‌دهد و بنابراین دچار کمبود پتاسیم می‌شود.

در نهایت، تأکید می‌شود که گرچه آلکالوز اغلب با هیپوکالمی و اسیدوز با هیپرکالمی همراه است، همیشه این مورد صادق نیست.

مفاهیم کلیدی

۱- تنها کسر کوچکی از پتاسیم بدن خارج سلولی است و ممکن است غلظت خارج سلولی شاخص خوبی از وضعیت پتاسیم کل بدن نباشد.

۲- بر اساسی کوتاه مدت، جذب و رهاسازی پتاسیم از سلول‌های بافت در نوسانات بزرگ در غلظت پتاسیم خارج سلولی جلوگیری می‌کند.

۳- مدیریت کلیوی کلی با بازجذب تقریباً تمام پتاسیم تصفیه شده و سپس ترشح مقداری از پتاسیم انجام می‌شود که تعادل میان مصرف و دفع را حفظ می‌کند.

۴- عمدتاً سلول‌های اصلی لوله اتصالی و مجرای جمع کننده قشری هستند که مقدار ترشح پتاسیم را تغییر می‌دهند.

۵- ترشح پتاسیم (و بنابراین دفع آن) با انتقال سدیم بالا به نفرون دور در اثر عمل بالادست داروهای ادرار آور افزایش می‌یابد.

سؤالات مطالعه

۸-۱. کنترل دفع پتاسیم عمدتاً با تنظیم میزان کدام یک از موارد زیر صورت می‌گیرد؟

الف. تصفیه پتاسیم

ب. جذب پتاسیم

ج. ترشح پتاسیم

۸-۲. هنگام مصرف یک رژیم پر پتاسیم یا پر سدیم، امکان دفع پتاسیم یا سدیم بیشتر در ادرار نسبت به میزان تصفیه شده وجود دارد؟

۸-۳. صحیح یا غلط بودن هر یک از موارد زیر را مشخص کنید.

www.takbook.com

الف. در لوله نزدیک، مسیر اصلی بازجذب برای سدیم و پتاسیم بین سلولی است.
ب. در بازوی ضخیم صعودی، مسیر اصلی بازجذب برای سدیم و پتاسیم از طریق مولتی پورتر Na-K-2Cl است.
ج. در بازوی ضخیم صعودی، مقادیر برابر سدیم و پتاسیم جذب می‌شوند.

۸-۴. حضور مقادیر بالای مواد محلول بازجذب نشده (مانند گلوکز) در لوله نزدیک مانع بازجذب پتاسیم در لوله نزدیک می‌شود. صحیح یا غلط؟

۸-۵. حضور مقادیر بالای مواد محلول بازجذب نشده (مانند گلوکز) در لوله جمع کننده مانع ترشح پتاسیم می‌شود. صحیح یا غلط؟

۸-۶. یک بیمار، توموری در غده آدرنال دارد که به طور پیوسته مقادیر بالای آلدوسترون ترشح می‌کند (هایپر آلدوسترونیسم اولیه). آیا میزان دفع پتاسیم عادی، بالا یا پایین است؟

۸-۷. بیماری با نارسایی قلبی مادرزادی شدید، مقادیر بالایی آلدوسترون ترشح می‌کند. آیا میزان دفع پتاسیم عادی، بالا یا پایین است؟

۸-۸. فردی با رژیم پر پتاسیم، مقادیر بالایی پتاسیم دفع می‌کند. این عمدتاً توسط کدام یک از مکانیسم‌ها صورت می‌گیرد؟

الف. کاهش بازجذب در لوله نزدیک
ب. کاهش بازجذب در بازوی ضخیم صعودی
ج. کاهش بازجذب در لوله اتصالی و مجاری جمع کننده
د. افزایش ترشح در لوله اتصالی و مجاری جمع کننده

۸-۹. در صورت مصرف یک وعده غذایی پر پتاسیم، عمل کلیدی انسولین برای پیشگیری از افزایش بالای غلظت پتاسیم پلاسما چیست؟

الف. کاهش بازجذب پتاسیم از دستگاه گوارش
ب. افزایش جذب پتاسیم توسط سلول‌های بافت
ج. افزایش دفع کلیوی پتاسیم

www.takbook.com

فصل نهم

تنظیم تعادل یون هیدروژن

اهداف

- دانشجو باید روابط میان (۱) ورودی و خروجی اسیدها و بازها، (۲) تنظیم بافرهای پلاسما و (۳) مقدار pH پلاسما را درک کند:
  - منابع اصلی برای ورودی اسیدها و بازهای ثابت به بدن، از جمله فرآیندهای متابولیک و فعالیت‌های دستگاه گوارشی را بیان کند.
  - توصیف کند که چرا سطوح کربن دی اکسید بر غلظت یون‌های هیدروژن تأثیر می‌گذارند و ورودی کربن دی اکسید (اسید فرار) را از ورودی اسیدهای ثابت متمایز کند.
  - معادله هندرسون – هاسل باخ برای کربن دی اکسید را بیان کند — سیستم بافری بی کربنات.
  - توصیف کند که چگونه ورودی اسیدها و بازهای ثابت بر سطوح بی کربنات بدن تأثیر می‌گذارد.
  - توضیح دهد که چرا سطوح کربن دی اکسید بدن معمولاً با ورودی اسیدها و بازهای ثابت تغییر نمی‌یابند.
  - توضیح دهد که چرا برخی مایعات pH پایین پس از متابولیزه شدن، خون را قلیایی می‌کنند.
- دانشجو باید مدیریت کلیوی عمومی اسیدها و بازها را درک کند:

www.takbook.com

- بازجذب بی کربنات تصفیه شده توسط لوله نزدیک، از جمله نقش کربنیک انیدراز و آنتی پورترهای Na-H غشای رأسی را توصیف کند.
- توصیف کند که چگونه بی کربنات در پاسخ به بار قلیایی باید دفع شود:

دانشجو باید نحوه پاسخ گویی کلیه‌ها به بار اسیدی را درک کند:

- توصیف کند که چگونه دفع اسید و تولید بی کربنات جدید با هم مرتبط هستند.
- مفهوم اسیدهای قابل تیتراسیون ادراری را تعریف کند.
- توصیف کند که چگونه تیتراسیون بافرهای تصفیه شده، یک روش دفع اسید است.
- توصیف کند که چگونه تبدیل گلوتامین به آمونیوم و دفع متعاقب آمونیوم به هدف دفع اسید دست می‌یابد.
- بیان کند که چگونه دفع اسید کلی با اسیدهای قابل تیتراسیون و دفع آمونیوم مرتبط است.

➢ دانشجو باید ماهیت اختلالات اسید-باز و معنای جبران را درک کند:

- ۴ گروه اختلال اسید-باز اصلی را تعریف کند.
- معنای جبران را تعریف کند.
- پاسخ کلیوی به اختلالات اسید - باز تنفسی را توصیف کند.
- پاسخ تنفسی به تغییرات در pH شریانی را توصیف کند.
- مشکلات غیر کلیوی که ممکن است موجب ایجاد آلکالوز متابولیک توسط کلیه‌ها شوند را شناسایی کند.

www.takbook.com

رهنمودهایی برای مطالعه زیست شناسی اسید– باز

موضوع فیزیولوژی اسید- باز دانشجویان را برای نسل‌ها آزرده کرده است. در نظر داشتن چند اصل پایه که در زیر خلاصه شده‌اند و نگاه به پیچیدگی‌های تنظیم اسید-باز همیشه از دید این اصول به درک فیزیولوژی اسید-باز کمک می‌کند.

لازم است بدن غلظت پروتون‌های آزاد در مایع خارج سلولی (ECF) را تا مقدار نزدیک به nM ۴۰ (۷/۴ pH) تنظیم کند تا پروتئین‌ها را برای عملکرد صحیح در معرض ECF قرار دهد. این تنظیم تعادل اسید-باز نام دارد. اساس تعادل اسید-باز به ۲ فرآیند مرتبط می‌رسد:

(۱) انطباق دفع معادلات اسید/باز با ورودی آنها و (۲) تنظیم نسبت اسیدهای ضعیف به بازهای هم نوع آنها در سیستم‌های بافر. انطباق دفع ورودی، بدن را به صورت ثابت از این مواد راضی نگه می‌دارد، یعنی بدن را در تعادل حفظ می‌کند. تنظیم نسبت اسیدهای ضعیف به بازهای هم نوع آنها، pH را در مقداری ثابت که بافر می‌شود حفظ می‌کند؛ یعنی در برابر تغییرات سریع pH از آن محافظت می‌شود. تعادل ورودی و خروجی اسید یا باز کل بدن و تنظیم غلظت‌های بافر فیزیولوژیکی، ارتباط نزدیکی دارند، اما چشم پوشی از یک دیدگاه حین نگاه به موارد دیگر، آسان است.

رهنمود ۱: اسیدها و بازها از اصل تعادل پیروی می‌کنند

اسیدها و بازها در معرض محدوده‌های مشابه تعادل ورودی و خارجی مانند مواد دیگر قرار می‌گیرند (مانند سدیم، اوره و آب). هر روز فرآیندهای فیزیولوژیکی اسیدها و بازها را به مایعات بدن ما می‌افزایند و موجب افزایش یا کاهش غلظت یون‌های هیدروژن (تغییر pH) می‌شوند. از طرف دیگر، کلیه‌های عادی اسیدها و بازهای مطابق با ورودی روزانه را دفع می‌کنند، بنابراین تعادل اسید-باز بدن را حفظ می‌کنند. علی رغم پیچیدگی‌های تعادل اسید-باز، اصل پایه تعادل همیشه باقی می‌ماند. یک دلیل برای تأکید بر مفهوم تعادل این است که بر خلاف موادی همچون سدیم، مسیرهای متعددی برای ورود اسیدها یا بازها وجود دارد، از جمله (۱) فراوری مواد غذایی مصرف شده، (۲) ترشحات دستگاه گوارشی (GI) و (۳) تولید مجدد اسیدها و بازها از متابولیسم چربی‌ها و گلیکوژن ذخیره شده. به علاوه، کلیه‌ها قطعاً عوامل حفظ کلی تعادل یون هیدروژن هستند.

www.takbook.com

دلیل دیگری برای تأکید بر مفهوم تعادل، رفع یک ابهام عمومی درباره اختلالات اسید-باز است، موقعیت‌هایی که در آنها ورودی یا خروجی بالا و نامعمولی از اسید وجود دارد یا pH پلاسما غیر عادی است (مانند کتواسیدوز دیابتی). گرچه بدن گاهی موقتاً تعادل اسیدها و بازها را ندارد (همان طور که گاهی موقتاً برای بسیاری از مواد دیگر تعادل ندارد)، اختلالات اسید-باز به این معنی نیستند که عدم تعادل مداومی وجود دارد. در اسیدوز متابولیک طولانی، ممکن است ورودی بالای اسید و خروجی بالا و برابری وجود داشته باشد. هیچ گاه موقعیتی نیست که در آن اسید یا باز برای دوره زمانی طولانی بدون متعادل شدن با خروجی معادل، وارد بدن شود. اگرچه تعادل اسید-باز (یعنی ورودی و خروجی برابر اسید) الزاماً به معنی عدم تغییر در شیمی بدن نیست. برای تعادل سدیم، بازجذب سدیم مازاد مداوم به صورت پیوسته و نامحدود سدیم کلی بدن را افزایش نمی‌دهد. بلکه عوامل دیگر تحریک می‌شوند تا سدیم را به تعادل بازگردانند، اما وضعیت تعادل جدید تنها به صرف افزایش فشار خون می‌آید. ممکن است ورودی و خروجی یون هیدروژن طی اختلالات متابولیکی که اسید مازاد تولید می‌کنند برابر (در تعادل) باشد، اما تعادل تنها پس از تغییر قابل توجه در pH خون یا غلظت بی کربنات ایجاد می‌شود.

رهنمود ۲: مایعات بدن بافر می‌شوند

اسیدها و بازهایی که وارد بدن می‌شوند باید به همان میزان برای حفظ تعادل دفع شوند. اغلب فاصله‌ای میان ورودی و خروجی وجود دارد و اجازه تجمع اسید یا باز را می‌دهد. سیستم‌های بافری از تغییرات بالا در pH هنگام وقوع تجمعات موقت، پیشگیری می‌کنند. یک سیستم بافر از سه ماده تشکیل شده که بر طبق ثابت تعادل، روابط مشخصی با هم دارند: اسید ضعیف، باز هم نوع آن و پروتون‌های آزاد. در چنین سیستمی غلظت آبی آزاد پروتون‌ها تنها کسر ناچیزی از غلظت اسید است و با نسبت اسید به باز هم نوع خود معین می‌شود. شیمی واکنش ساده (معادله ۹-۱) توصیف می‌کند که چگونه یک اسید ضعیف به باز هم نوع خود و یک یون هیدروژن آزاد تجزیه می‌شود. در تعادل، غلظت یون‌های هیدروژن آزاد با نسبت غلظت باز هم نوع به اسید ضعیف معین می‌شود (معادله ۹-۲) یا به شکل آشناتر pH در معادله ۹-۳ تعیین می‌گردد (معادله هندرسون-هاسلباخ).

www.takbook.com

$$\text{Acid} \leftrightarrow \text{conjugate base} + H^+ \quad (۱-۹)$$

$$[H] = K\,[\text{acid}]/[\text{base}] \quad (۲-۹)$$

$$pH = pK + \log\,[\text{base/acid}] \quad (۳-۹)$$

در نظر بگیرید اگر بافرها را نداشتیم چه اتفاقی رخ می‌داد. اگر اسید قوی (مانند هیدروکلریک اسید) به آب بدون بافر می‌افزودیم، غلظت پروتون‌های آزاد معادل غلظت اسید می‌شد. اگر ۱۰ mmol/L اسید داشتیم، دارای ۱۰ mmol/L پروتون می‌بودیم (یعنی pH ۲ خون). با این وجود، اگر همین میزان اسید به یک سیستم بافر اضافه شود، اکثر پروتون‌ها با بازهای هم نوع ترکیب می‌شوند و منجر به افزایش کم غلظت پروتون‌های آزاد می‌گردند. سیستم‌های بافری به خودی خود می‌توانند تنها نوعی عمل تأخیری اعمال کنند و دامنه تغییرات pH در پی افزودن معادلات اسید/باز را کاهش دهند. آن‌ها معادلات اسید یا باز اضافی را حذف نمی‌کنند، بلکه تنها اثر معادلات بر pH خون را اصلاح می‌کنند. در صورت عدم تعادل مدوام بین ورودی و خروجی، فرم اسیدی بافر یا باز هم نوع آن به آرامی مصرف می‌شود. نهایتاً معادلات اسید یا باز اضافه شده به بدن، حتی اگر با بافرهای خون همراه باشند، باید توسط کلیه‌ها برای حفظ تعادل دفع شوند.

سیستم‌های بافری در بدن چه هستند و کجا قرار دارند؟ بافرها در مایعات خارج سلولی، مایعات درون سلولی (سیتوزول سلول‌های مختلف در بدن) و در ماتریکس استخوان وجود دارند. گرچه این بافرها در اجزای مختلف هستند، بافرها در تمام این اجزا با هم در ارتباط هستند. فسفات و آلبومین در پلاسما بافرهای مهمی در ECF هستند. هموگلوبین در گلبول‌های قرمز نیز مهم است، زیرا تغییرات در pH پلاسما منجر به جذب یا رهاسازی پروتون‌ها از گلبول‌های قرمز می‌شوند. به چند دلیل، مهم‌ترین سیستم بافر در بدن، سیستم بافر CO_2 - بی کربنات است. خوش بختانه می‌توانیم با نگاه به این سیستم بافر منفرد و نادیده گرفتن سیستم‌های دیگر، تعادل اسید - باز را درک کنیم، زیرا تمام سیستم‌های بافر باید نسبت‌های اسید ضعیف به باز هم نوعی داشته باشند که منجر به یک pH می‌شوند. به بیان دیگر، اگر یک سیستم بافری را کنترل کنیم، مابقی تنظیم خواهند شد.

www.takbook.com

یک موضوع که سیستم بافر CO_2 - بی کربنات را از سیستم‌های بافر دیگر متمایز می‌کند، این است که غلظت‌های CO_2 و بی کربنات هر دو به صورت فیزیولوژیکی و مستقل تنظیم می‌شوند و به دلیل اینکه غلظت آنها تنظیم می‌شود، نسبت غلظت آنها نیز تنظیم می‌شود. از آن جایی که نسبت اسید ضعیف به باز هم نوع است که pH را تنظیم می‌کند، بنابراین این سیستم pH را تنظیم می‌کند و این یکی از اهداف تنظیم است.

در سیستم بافری CO_2 - بی کربنات، CO_2 یک اسید ضعیف نیست، اما همانند یک اسید ضعیف عمل می‌کند، زیرا هنگامی که با آب ترکیب شود، پروتون آزاد می‌کند. (CO_2 اغلب یک اسید فرار نامیده می‌شود، زیرا می‌تواند تبخیر شود. تمام اسیدهای دیگر مانند سولفوریک، لاکتیک، اسیدهای ثابت نامیده می‌شوند.) ترکیب CO_2 با آب، کربنیک اسید را شکل می‌دهد که همانند هر اسید ضعیف دیگر به یک پروتون و باز هم نوع آن که بی کربنات است تجزیه می‌شود. به این روش و با توجه به حضور آب در همه جای بدن، واضح است که کربن دی اکسید به صورت مؤثر یک اسید است.

غلظت کربنیک اسید در خون ما کم است (حدود ۳ µmol/L) و در نگاه اول به نظر می‌رسد که این سیستم ظرفیت بافرینگ مؤثر کمی دارد. اگرچه ذخیره CO_2 نامحدود است، پس هر کربنیک اسید مصرف شده در یک واکنش با تولید جدید از CO_2 جدید جایگزین می‌شود.

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrows H_2CO_3 \leftrightarrows HCO_3^- + H^+ \qquad (a۴-۹)$$

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrows HCO_3^- + H^+ \qquad (b۴-۹)$$

(کربنیک انیدراز)

واکنش سمت چپ معادله a۹-۴ برای تشکیل کربنیک اسید نسبتاً کند است، اما اکثر بافت‌ها یک یا چند ایزوفرم از آنزیم، کربنیک انیدراز، درون سلولی، خارج سلولی یا هر دو را بیان می‌کنند. این آنزیمی است که موجب تسریع بالای واکنش میان CO_2 و آب در تشکیل بی کربنات و یک یون هیدروژن می‌شود. همان طور که در معادله b۹-۴ نشان داده شده، با این کار به واقع مرحله تشکیل کربنیک اسید را رد می‌کند. اگرچه همانند تمام واکنش‌های کاتالیز آنزیمی دیگر، آنزیم سرعت واکنش را افزایش می‌دهد، اما غلظت‌های معادل واکنشگرها و محصولات را تغییر نمی‌دهد. بنابراین با یا بدون کربنیک انیدراز، غلظت‌های معادل تمام اجزا یکی هستند.

www.takbook.com

رهنمود ۳: ورودی و خروجی اسیدها موجب تغییر بی کربنات اما نه فشار نسبی CO_2 می‌شود

بر خلاف دیگر سیستم‌های بافر در بدن که در آنها افزایش یا کاهش یون‌های هیدروژن موجب تغییر غلظت اسید ضعیف می‌شود، در سیستم CO_2 - بی کربنات، غلظت اسید ضعیف (CO_2) الزاماً ثابت است. این به دلیل این است که فشار نسبی شریانی CO_2 (P_{CO2}) با سیستم تنفسی ما در حدود ۴۰ mm Hg تنظیم می‌شود. این فشار نسبی مطابق با غلظت CO_2 خون mmol/L ۱/۲ است. هر گونه افزایش یا کاهش در P_{CO2} حاصل از افزایش یا کاهش یون‌های هیدروژن که در معادله ۹-۴ نشان داده شده، توسط مراکز تنفسی در ساقه مغز حس می‌شود که میزان تهویه برای بازیابی غلظت را تغییر می‌دهد. زمان‌هایی وجود دارد که P_{CO2} از ۴۰ mm Hg متفاوت است، اما این فعالیت سیستم تنفسی را منعکس می‌کند و نه تغییری در P_{CO2} در پاسخ به افزایش یا کاهش یون‌های هیدروژن را.

گرچه افزایش یا کاهش یون‌های هیدروژن از منبعی به غیر از CO_2 موجب تغییر P_{CO2} نمی‌شود، چنین تغییراتی موجب تغییر غلظت بی کربنات می‌شوند. افزودن یون‌های هیدروژن واکنش در معادله ۹-۴ را به چپ تحریک می‌کند و بی کربنات را بر اساسی تقریباً مول به مول کاهش می‌دهد. حذف یون‌های هیدروژن موجب تحریک واکنش به راست و افزایش بی کربنات در همین جهت می‌شود. راه‌های بسیاری برای افزودن یا حذف یون‌های هیدروژن وجود دارد، اما علی رغم فرآیند، نتیجه تغییر غلظت بی کربنات است. بیایید دلالت‌های چنین تغییراتی در بی کربنات را در نظر بگیریم.

هر گاه هر فرآیندی یون‌های هیدروژن را وارد خون کند، همان طور که تأکید کردیم، اکثر یون‌های هیدروژن با بی کربنات ترکیب می‌شوند (و تا حدی بافرهای دیگر). حال یک بی کربنات پروتونه به سادگی یک مولکول کربنیک اسید است. هنگامی که غلظت کربنیک اسید افزایش می‌یابد، کربنیک اسید به CO_2 و آب تجزیه می‌شود. CO_2 تشکیل شده به این روش با CO_2 متابولیک ترکیب می‌شود و استنشاق می‌گردد، بنابراین غلظت CO_2 و کربنیک اسید را به مقادیر قبلی خود بازیابی می‌کند، اما مقداری بی کربنات از بین می‌رود. بنابراین هنگامی که ما یون‌های هیدروژن را توسط رژیم غذایی یا نوعی فرآیند فیزیولوژیکی می‌افزاییم، مقداری بی کربنات از دست می‌دهیم، اما P_{CO2} یا غلظت کربنیک اسید را تغییر نمی‌دهیم. فرض کنید یون‌های هیدروژن را حذف کنیم (با افزودن باز قوی). CO_2 و آب ترکیب می‌شوند تا یک یون

www.takbook.com

هیدروژن (جایگزین یون از دست رفته) و یک بی کربنات تولید کنند. CO_2 از ذخیره قابل توجه CO_2 متابولیک تأمین می‌شود. P_{CO2} ثابت باقی می‌ماند (اگر شروع به تغییر کند، تهویه برای بازیابی آن تنظیم می‌شود). ما با افزایش بی کربنات و عدم تغییر در P_{CO2} باقی می‌مانیم. بنابراین، افزایش یا حذف یون‌های هیدروژن موجب تغییر بی کربنات کل بدن می‌شود. مشکل حفظ تعادل یون هیدروژن به حفظ تعادل بی کربنات تبدیل می‌شود. برای هر یون هیدروژنی که به بدن اضافه می‌شود، یک بی کربنات از بین می‌رود؛ بنابراین برای حفظ تعادل، تولید یک بی کربنات جدید برای جایگزینی بی کربنات از دست رفته لازم است. تولید بی کربنات جدید، مسئولیت کلیه‌ها است.

مشخص کردیم که CO_2 یک اسید مؤثر است. بیایید مطمئن شویم که درک می‌کنیم چرا تولید متابولیک عادی CO_2 بدن را اسیدی نمی‌کند. هر روزه مقدار زیادی CO_2 از متابولیسم تولید می‌شود. به میزان حدود ۹ mmol/min در بدن ما تولید می‌شود. اگرچه به همین میزان حذف می‌گردد، پس افزایش خالصی وجود ندارد. با جریان خون شریانی به مویرگ‌های بافت، عمده CO_2 که وارد خون می‌شود، فوراً با آب ترکیب می‌شود تا یون‌های هیدروژن و بی کربنات را تشکیل دهد و با کربنیک اسید در گلبول‌های قرمز کاتالیز می‌شود. سپس اکثر یون‌های هیدروژن با بافرهای غیر بی کربناتی (مانند هموگلوبین) ترکیب می‌شوند، پس تغییر در pH بالا نیست، گرچه کاهش کمی وجود دارد. غلظت بی کربنات حدود ۱ mmol/L (از ۲۴ به ۲۵ mmol/L) افزایش می‌یابد. هنگامی که این خون حاوی CO_2 تازه بار شده (حال خون وریدی) به مویرگ‌های ریه‌ها می‌رسد، فرآیندهایی که در مویرگ‌های بافت رخ دادند، معکوس می‌شوند. بی کربنات و یون‌های هیدروژن ترکیب می‌شوند تا CO_2 و آب تولید کنند و CO_2 به فضای هوای ریه‌ها منتشر می‌شود. pH کمی افزایش می‌یابد و غلظت بی کربنات حدود ۱ mmol/L کاهش می‌یابد (به ۲۴ mmol/L بازمی گردد).

رهنمود ٤: دفع CO_2 و بی کربنات مستقل از هم است

موقعیتی دیگر که دانشجویان را گیج می‌کند و ما نیز می‌خواهیم آن را به درستی مشخص کنیم، این است که ورودی و خروجی CO_2 و بی کربنات به صورت مستقل مدیریت می‌شوند: یکی نمی‌تواند به عنوان دیگری دفع شود. اگر مازاد CO_2 تولید شود (یعنی افزایش متابولیسم با افزایش تهویه انطباق نیابد)، CO_2 نمی‌تواند به اسید ثابت تبدیل شود و توسط کلیه‌ها دفع گردد. افزایش ورودی CO_2 باید با افزایش بازدم CO_2 از ریه‌ها متعادل شود. همین طور اگر

www.takbook.com

مازاد ورودی اسید ثابت وجود داشته باشد، بدن نمی‌تواند این اسید را به CO_2 تبدیل کرده و آن را از طریق ریه‌ها دفع کند. دلیل این است که هر پروتون مشتق شده از یک اسید ثابت که با بی کربنات برای تشکیل CO_2 ترکیب می‌شود، آن بی کربنات را حذف کرده و غلظت آن را کاهش می‌دهد. گرچه CO_2 به سادگی بازدم می‌شود، کمبود بی کربنات باقی می‌ماند. ورودی پیوسته اسید ثابت به زودی غلظت بی کربنات را به صفر کاهش می‌دهد. بنابراین ورودی اسید ثابت باید با خروجی کلیوی متعادل شود.

منابع اسیدها و بازها

متابولیسم پروتئین غذایی

گرچه متابولیسم اکسیداتیو اکثر مواد غذایی اسید-باز خنثی است، پروتئین حاوی برخی آمینو اسیدها می‌باشد که به اسید یا باز کمک می‌کنند. هنگامی که آمینو اسیدهای حاوی سولفور (یا فسفر) و آمینو اسیدهایی با زنجیره‌های جانبی کاتیونی به CO_2، آب و اوره متابولیزه می‌شوند، نتیجه نهایی اضافه شدن اسید ثابت است. همین طور، متابولیسم اکسیداتیو آمینو اسیدهایی با زنجیره جانبی آنیونی، باز می‌افزاید (یون‌های هیدروژن را مصرف می‌کند). بسته به اینکه رژیم فرد پر گوشت یا میوه و سبزیجات است، ورودی خالص می‌تواند اسید یا باز باشد. برای رژیم‌های معمول آمریکایی، ورودی معمولاً اسیدی است.

متابولیسم اسیدهای ضعیف غذایی

میوه‌ها و سبزیجات، به ویژه مرکبات، حاوی اسیدهای ضعیف بسیار و املاح آن اسیدها می‌باشند (یعنی باز هم نوع به علاوه یک کاتیون، معمولاً پتاسیم). ما همه می دانیم که مرکبات اسیدی هستند و برخی آبمیوه‌ها pH زیر ۴/۰ دارند. جالب است که متابولیسم این مواد اسیدی موجب قلیایی شدن خون می‌شود، که گاهی تناقض آبمیوه خوانده می‌شود. اکسیداسیون کامل فرم پروتونه یک اسید آلی (مانند سیتریک اسید) به CO_2 و آب، اسید-باز خنثی است و از اصل اکسیداسیون گلوکز متفاوت نیست. اگرچه، اکسیداسیون کامل فرم باز، بی کربنات به بدن می‌افزاید. می‌توان این را به عنوان گرفتن یک یون هیدروژن از مایعات بدن برای پروتونه شدن باز، تبدیل آن به اسید و سپس اکسیداسیون اسید در نظر گرفت. میوه‌ها و سبزیجات

www.takbook.com

اسیدی حاوی ترکیبی از اسیدهای آلی به شکل پروتونه و باز می‌باشند. پیش از اکسیداسیون، ترکیب اسیدی است، اما با اکسیداسیون کامل به CO_2 و آب، نتیجه افزودن باز است.

ترشحات GI

دستگاه GI از غدد بزاقی تا روده بزرگ با اپیتلیومی پوشیده شده که می‌تواند یون‌های هیدروژن، بی کربنات یا ترکیبی از هر دو را ترشح کند. به علاوه، ترشحات اگزوکرین اصلی پانکراس و کبد که وارد دئودنوم می‌شوند، حاوی مقادیر بالایی از بی کربنات می‌باشند. برای انجام این وظایف، دستگاه گوارش (و کلیه‌ها که در قسمت‌های بعدی درباره آنها بحث می‌کنیم) از سیستم CO_2 - بی کربنات به شیوه‌ای مبتکرانه استفاده می‌کند. هنگامی که از CO_2 و آب در محیطی خاص، برای مثال در خون یا یک سلول، بی کربنات و پروتون تولید می‌کنیم، نتیجه همیشه اسیدیفیکاسیون است، زیرا غلظت پروتون‌ها افزایش می‌یابد. اگرچه، سلول‌های دستگاه گوارش پروتون‌ها را از بی کربنات جدا می‌کنند. آن‌ها پروتون‌ها را به خارج از سلول و محیطی دیگر (مانند مجرای دستگاه گوارش) و بی کربنات را به محیطی دیگر (فضای بینابینی اطراف غشای پایه-جانبی) منتقل می‌کنند. بنابراین مجرا اسیدی می‌شود و اطراف (و بنابراین خونی که بافت را ترک می‌کند) قلیایی می‌شود (شکل ۹-۱ را ببینید).

در نواحی دیگر دستگاه گوارش، سلول‌ها جهت این فرآیندها را معکوس می‌کنند، یعنی بی کربنات را به مجرا (آن را قلیایی می‌کنند) و پروتون‌ها را به اطراف منتقل می‌کنند. بنابراین، نواحی مختلف GI خون را اسیدی و قلیایی می‌کنند. معمولاً مجموع ترشحات دستگاه گوارش تقریباً اسید-باز خنثی است (یعنی ترشح اسید در یک محل، معده) و با ترشحات بی کربنات در مکان‌های دیگر (مانند پانکراس) متعادل می‌شود.

معمولاً ترشح خالص کمی از بی کربنات به مجرای دستگاه گوارش وجود دارد که منجر به افزودن پروتون‌ها به خون می‌شود. اگرچه در شرایط استفراغ یا اسهال، ممکن است یک نوع ترشح بسیار بیش از دیگری باشد و منجر به اتلاف چشمگیر اسید یا باز به محیط خارج همراه با حفظ قابل توجه باز یا اسید در خون شود.

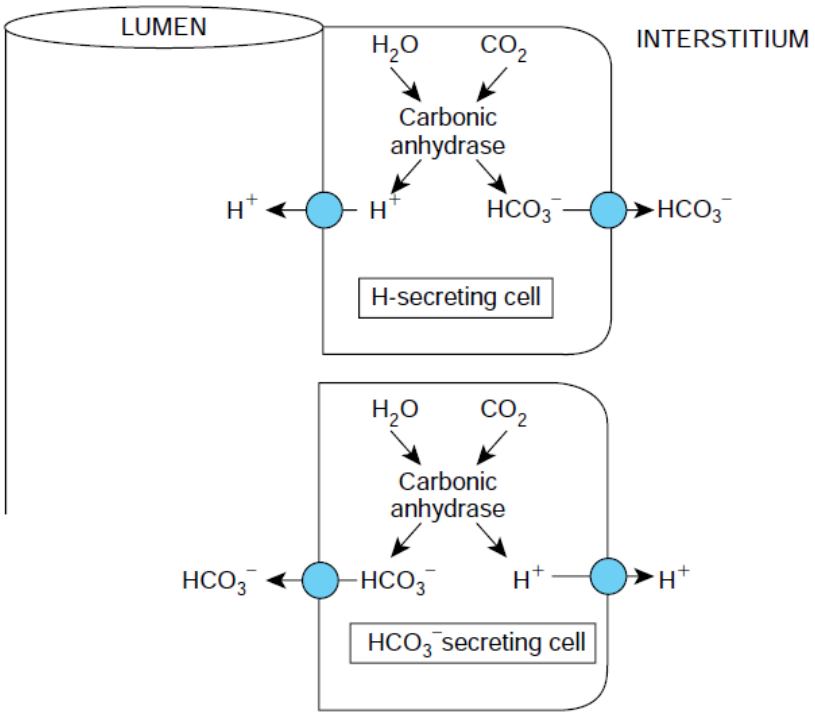
متابولیسم بی هوازی کربوهیدرات و لیپید

متابولیسم اکسیداتیو عادی کربوهیدرات و چربی اسید-باز خنثی است. کربوهیدرات (گلوکز) و تری گلیسریدها هر دو به CO_2 و آب اکسید می‌شوند. گرچه واسطه‌هایی در متابولیسم وجود

www.takbook.com

دارند (مانند پیرووات) که اسید یا باز هستند و مجموع تمام واکنش‌ها خنثی است. با این وجود، برخی شرایط منجر به تولید اسیدهای ثابت می‌شوند. متابولیسم بی هوازی کربوهیدرات، یک اسید ثابت تولید می‌کند (لاکتیک اسید).

در شرایط تزریق خون وریدی ضعیف بافت، این می‌تواند یک عامل اسیدی کننده مهم باشد و متابولیسم تری گلیسرید به بتا هیدروکسی بوتیرات و استو استات نیز اسیدهای ثابتی می‌افزاید (اجسام کتونی). این فرآیندها در حالت عادی بار اسیدی زیادی اضافه نمی‌کنند، اما در شرایط متابولیک غیر عادی (مانند دیابت) می‌توانند بار اسیدی بالایی بیفزایند.



شکل ۹-۱- مدل عمومی ترشح یون هیدروژن (سلول بالایی) و ترشح بی کربنات (سلول پایینی). منبع یون‌های ترشح شده CO_2 و آب است. هر یون هیدروژن که در طول غشا از سلول خارج می‌شود، باید با انتقال یک بی کربنات خارج از غشای مقابل سلول همراه باشد.

روش‌های دیگری برای افزودن اسیدها یا بازها وجود دارند (برای مثال با مصرف داروهایی خاص یا مواد خارجی دیگر و با تزریق درون وریدی). معمولاً یک بار خالص کوچک اسید یا باز حاصل از متابولیسم عادی مواد غذایی و فرآیندهای گوارشی وجود دارد. این بار می‌تواند در شرایط غیر عادی بسیار افزایش یابد. اگر کلیه‌ها به درستی کار کنند، این بار کوچک یا بزرگ را دفع کرده و بدن را در تعادل نگه می‌دارند.

www.takbook.com

مدیریت کلیوی اسیدها و بازها

مروری ساده از فراوری کلیوی اسیدها و بازها به این شرح است: در بخش ابتدایی نفرون (عمدتاً لوله نزدیک) کلیه‌ها بار تصفیه شده قابل توجهی از بی کربنات را از پلاسما بازجذب می‌کنند (بنابراین منجر به افزایش یا کاهش نمی‌شوند) و تحت شرایط مناسب، می‌توانند بازهای آلی یا اسیدهای آلی ضعیف و معادلات اسید را ترشح کنند. سپس در نفرون دور (عمدتاً لوله‌های جمع کننده)، کلیه‌ها پروتون‌ها یا بی کربنات را برای تعادل ورودی خالص در بدن ترشح می‌کنند (در جدول ۹-۱ خلاصه شده است).

اولین کار، بازجذب بی کربنات تصفیه شده است. بی کربنات در جسمک کلیوی به صورت آزاد تصفیه می‌شود. معمولاً در روز چقدر تصفیه می‌شود؟ با توجه به غلظت پلاسمای معمول ۲۴ mmol/L و میزان تصفیه گلومرولی (GFR) ۱۸۰ لیتر در روز، این معادل mmol/day ۴۳۲۰ است. دفع این بی کربنات معادل افزودن بیش از ۴ لیتر از ۱ نرمال اسید به بدن خواهد بود!

جدول ۹-۱- سهم عادی بخش‌های لوله‌ای در تعادل یون هیدروژن کلیوی

لوله نزدیک
عمده بی کربنات تصفیه شده را بازجذب می‌کند (معمولاً حدود ۸۰٪)*
آمونیوم تولید و ترشح می‌کند
بازوی ضخیم صعودی لوله هنله
دومین کسر بزرگ بی کربنات تصفیه شده را بازجذب می‌کند (معمولاً حدود ۱۵-۱۰٪)*
لوله حلقوی دور و سیستم مجرای جمع کننده
عملاً تمام بی کربنات تصفیه شده باقی مانده و همچنین هر گونه بی کربنات تصفیه شده را بازجذب می‌کند
(سلول‌های اینترکاله نوع A)*
اسید تیتراته تولید می‌کند (سلول‌های اینترکاله نوع B)*
بی کربنات ترشح می‌کند (سلول‌های اینترکاله نوع B)

* فرآیندهایی که با ترشح یون هیدروژن انجام می‌شوند.

بنابراین الزامی است که عملاً تمام بی کربنات تصفیه شده بازجذب شود، در غیر این صورت مایعات بدن به شدت اسیدی خواهند شد. بنابراین، بازجذب بی کربنات یک فرآیند تبدیلی الزامی است.

www.takbook.com

بازجذب بی کربنات یک فرآیند فعال است، اما به شیوه معمول ورود بی کربنات از غشای مجرایی و صدور آن از غشای پایه-جانبی صورت نمی‌گیرد. بلکه مکانیسم بازجذب بی کربنات شامل ترشح لوله‌ای یون‌های هیدروژن می‌باشد.

مقدار قابل توجهی از ترشح یون هیدروژن در لوله نزدیک رخ می‌دهد و ترشح اضافی در بازوی ضخیم صعودی لوله هنله و سیستم مجرای جمع کننده صورت می‌گیرد. بر خلاف وضعیت مدیریت سدیم، آب و پتاسیم، سلول‌های مجرای جمع کننده که یون هیدروژن را ترشح می‌کنند، سلول‌های جای گرفته نوع A هستند و نه سلول‌های اصلی.

الگوی پایه در تمام این بخش‌های لوله‌ای، یکی است (گرچه ناقلین دقیق دخیل تا حدی تفاوت دارند) و در شکل ۹-۱ بدون نمایش ناقلین خاص نشان داده شده است. در سلول‌ها، یک یون هیدروژن و بی کربنات از CO_2 و آب تولید می‌شود و توسط کربنیک انیدراز کاتالیز می‌گردد. یون هیدروژن به صورت فعال به مجرای لوله‌ای ترشح می‌شود. برای هر یون هیدروژن ترشح شده، یک یون بی کربنات در سلول باقی می‌ماند. بی کربنات سلولی در طول غشای پایه-جانبی به مایع فضای بینابینی و سپس خون مویرگی اطراف لوله‌ای منتقل می‌شود. نتیجه خالص این است که برای هر یون هیدروژنی که به مجرا ترشح می‌شود، یک یون بی کربنات وارد خون مویرگ‌های اطراف لوله‌ای می‌شود. باید انطباق ۱ به ۱ بین یون‌های هیدروژن ترشح شده و یون‌های بی کربنات منتقل شده به فضای بینابینی وجود داشته باشد.

شکل ۹-۲ نحوه دستیابی فرآیند ترشح یون هیدروژن به بازجذب بی کربنات (به ویژه در لوله نزدیک) را نشان می‌دهد. پس از ورود به مجرای لوله‌ای، یون هیدروژن ترشح شده با بی کربنات تصفیه شده برای تشکیل آب و کربن دی اکسید ترکیب می‌شود که به درون سلول پخش می‌شود. همان طور که در بالا ذکر شد، CO_2 و آبی که حال درون سلول هستند ترکیب می‌شوند تا بی کربنات و یون هیدروژن را تشکیل دهند.

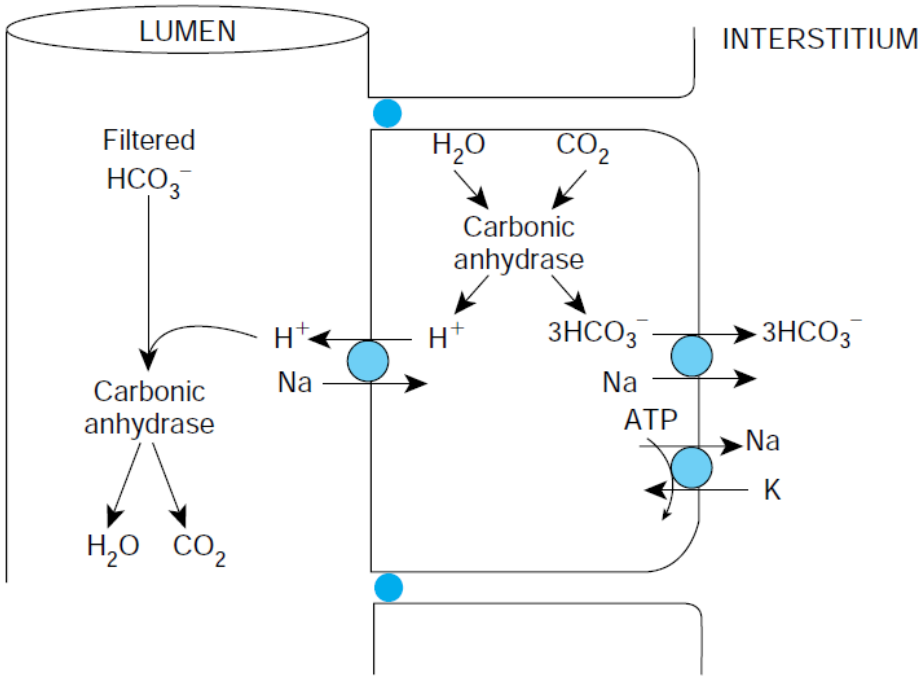
یون هیدروژن از غشای رأسی ترشح می‌شود تا با یک بی کربنات مجرایی دیگر ترکیب شود و بی کربنات سلولی، سلول را از طریق غشای پایه-جانبی برای ورود به پلاسما ترک می‌کند. نتیجه نهایی این است که بی کربنات تصفیه شده از خون در جسمک کلیوی ناپدید شده و با بی کربناتی که مجدد از داخل سلول وارد پلاسما می‌شود، جایگزین می‌گردد. بنابراین، تغییر خالصی در غلظت بی کربنات پلاسما رخ نداده، زیرا تمام بی کربنات تصفیه شده با یون هیدروژن ترشحی ترکیب شده و متعاقباً وارد سلول و سپس پلاسما شده است. ممکن است اشاره به این فرآیند به عنوان بازجذب بی کربنات اشتباه باشد، زیرا بی کربناتی که در

www.takbook.com

مویرگ‌های اطراف لوله‌ای ظاهر می‌شود، مشابه بیک ربناتی که تصفیه شد نمی‌باشد. با این وجود، نتیجه نهایی مشابه بازجذب متداول‌تر بی کربنات تصفیه شده، همانند یک یون سدیم یا پتاسیم است.

همچنین مهم است توجه کنیم که یون هیدروژنی که به مجرا ترشح شد، در ادرار دفع نمی‌شود. با آب ترکیب شده است. هر یون هیدروژن ترشحی که در مجرا با بی کربنات ترکیب شود و منجر به بازجذب بی کربنات شود، به دفع ادراری یون‌های هیدروژن کمک نمی‌کند، بلکه تنها به حفظ بی کربنات کمک می‌کند.

ناقلین خاصی برای حرکات ترانس غشایی یون هیدروژن و بی کربنات لازم هستند. انتقال فعال یون هیدروژن در طول غشای مجرایی از سلول به مجرا توسط چند ناقل غشایی مجرایی مجزا صورت می‌گیرد. اول، با برجستگی ویژه در لوله نزدیک، ایزوفرم خاصی از آنتی پورتر Na-H، یعنی NHE3 است که در فصل ۶ توصیف شد و در شکل ۹-۲ نشان داده شد.



شکل ۹-۲- مکانیسم غالب لوله نزدیک برای بازجذب بی کربنات. یون‌های هیدروژن و بی کربنات به صورت درون سلولی تولید می‌شوند. یون‌های هیدروژن از طریق یک آنتی پورتر Na-H (عضوی از خانواده NHE) ترشح می‌شوند، در حالی که بی کربنات از طریق یک سیمپورتر. Na^+ - $3HCO_3^-$ (عضوی از خانواده NBC) به فضای بینابینی منتقل می‌شود. با ورود سدیم بیشتر از طریق آنتی پورتر نسبت به مقداری که سیمپورتر Na^+ - $3HCO_3^-$ را ترک می‌کند، سدیم اضافی توسط Na-K-ATPase حذف می‌شود.

www.takbook.com

این ناقل روش اصلی نه تنها ترشح یون هیدروژن بلکه همچنین برای جذب سدیم از مجرای لوله نزدیک است. دوم، یک H-ATPase فعال اولیه در تمام بخش‌های لوله‌ای دور ترشح کننده یون هیدروژن وجود دارد. سلول‌های اینترکاله نوع A سیستم مجرای جمع کننده علاوه بر H-ATPase فعال اصلی خود، حاوی H-K-ATPase فعال اصلی نیز هست که همزمان به صورت فعال یون‌های هیدروژن را به مجرا و پتاسیم را به سلول حرکت می‌دهد (شکل ۳-۹). دقت کنید همان طور که در فصل ۸ توصیف شد، H-K-ATPase غشای مجرایی نیز واسطه بازجذب فعال پتاسیم توسط این سلول‌ها است و به همئوستازی پتاسیم کمک می‌کند.

مرحله خروج از غشای پایه-جانبی برای بی کربنات، بسته به بخش لوله‌ای، از طریق آنتی پورترهای $Cl\text{-}HCO_3$ یا سیمپورترهای $Na^+ - 3HCO_3^-$ است (اشکال ۹-۲ و ۹-۳). در هر دو مورد، حرکت بی کربنات در جهت شیب الکتروشیمیایی است (یعنی انتقال غیر فعال است). سیمپورت با سدیم، روش غالب دفع بی کربنات در لوله نزدیک است و جذابیت ویژه‌ای دارد، زیرا جریان سدیم بر خلاف شیب الکتروشیمیایی است. این یک مورد نادر از ناقل فعال ثانویه است که از شیب سدیم به عنوان منبع انرژی استفاده نمی‌کند، بلکه در واقع سدیم را بر خلاف شیب الکتروشیمیایی حرکت می‌دهد.

از طریق ترشح یون‌های هیدروژن، لوله نزدیک ۹۰-۸۰٪ بی کربنات تصفیه شده را بازجذب می‌کند. بازوی ضخیم صعودی لوله هنله ۱۰٪ دیگر را بازجذب می‌کند و تقریباً تمام بی کربنات باقی مانده معمولاً توسط لوله حلقوی دور و سیستم مجرای جمع کننده بازجذب می‌شود (به غیر از افراد دارای حالت قلیایی که مقداری بی کربنات را دفع می‌کنند؛ بحث بعدی را ببینید).

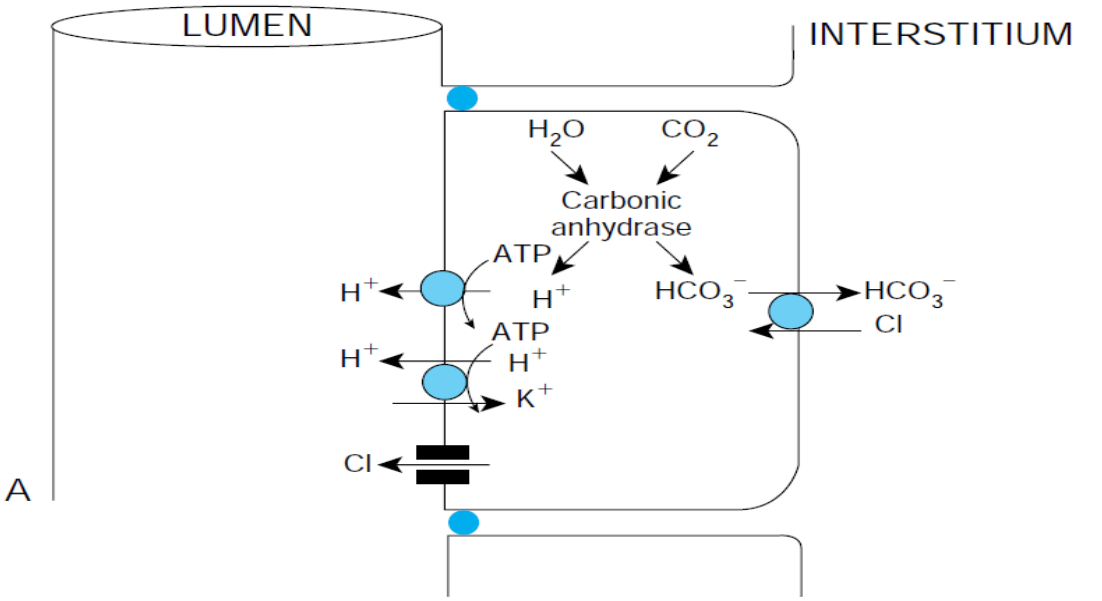
در طول لوله، کربنیک انیدراز درون سلولی در واکنش‌های مولد یون هیدروژن و بی کربنات دخیل است. در لوله نزدیک، کربنیک انیدراز نیز در سطح رو به مجرای غشای سلول رأسی قرار دارد و این کربنیک انیدراز موجب کاتالیز تولید درون مجرایی CO_2 و آب از مقادیر بالای یون‌های هیدروژن ترشح شده در ترکیب با بی کربنات تصفیه شده می‌شود.

دفع کلیوی اسید و باز

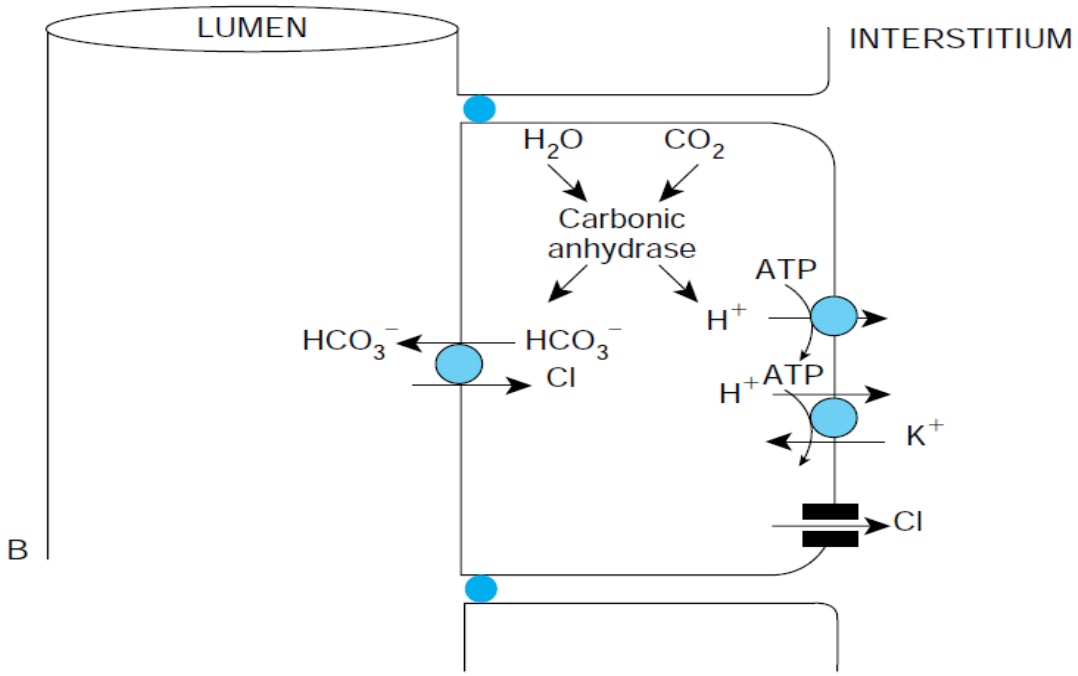
اگر تمام بی کربنات تصفیه شده بازجذب شود، پیامد اسید-بازی برای بدن در تصفیه مقادیر بالای بی کربنات وجود ندارد؛ طوری است که گویی هیچ مقداری تصفیه نشده است. هنگامی که باز به مایعات بدن افزوده شود، اثر افزایش غلظت بی کربنات پلاسما است. اینکه این بی

www.takbook.com

کربنات افزایش یافته از متابولیسم پروتئین حاوی بسیاری آمینو اسیدهای آنیونی می‌آید یا از مصرف جوش شیرین (سدیم بی کربنات)، نتیجه یکی است: ما بی کربنات کافی در ادرار برای تطابق با ورودی دفع می‌کنیم. اگر افزودن باز به بدن mEq ۳۰ باشد و کلیه‌ها mmol ۳۰ بی کربنات خارج کنند، کلیه‌ها به به هدف خود رسیده‌اند: تعادل. کلیه‌ها به ۲ روش این کار را انجام می‌دهند: (۱) به مقداری بی کربنات تصفیه شده اجازه می‌دهند به ادرار برود و (۲) از طریق سلول‌های اینترکاله نوع B بی کربنات ترشح می‌کنند. سلول‌های اینترکاله نوع B که تنها در مجرای جمع کننده قشری یافت می‌شوند، در واقع بی کربنات ترشح می‌کنند. در اصل، سلول‌های نوع B، سلول‌های اینترکاله نوع A "برعکس" هستند (شکل ۹-۵). در سیتوسل، یون‌های هیدروژن و بی کربنات از طریق کربنیک انیدراز ایجاد می‌شوند. اگرچه، پمپ H-ATPase در غشای پایه-جانبی و آنتی پورتر $Cl\text{-}HCO_3$ در غشای مجرایی قرار گرفته است. بر این طبق، بی کربنات وارد مجرای لوله‌ای می‌شود، در حالی که یون هیدروژن به صورت فعال از غشای پایه-جانبی سلول خارج شده و وارد خون می‌شود و در آنجا می‌تواند با یک یون بی کربنات ترکیب شود. بنابراین، فرآیند کلی به ناپدید شدن بی کربنات اضافی پلاسما و ظهور بی کربنات در ادرار و اسیدی شدن پلاسما و قلیایی شدن ادرار و حفظ تعادل بی کربنات منجر می‌شود.



www.takbook.com



شکل ۹-۳- سلول‌های اینترکاله نوع A و نوع B. شکل A. مکانیسم‌های لوله جمع کننده غالب در سلول‌های نوع A برای ترشح یون‌های هیدروژنی که منجر به تشکیل اسید قابل تیتراسیون می‌شوند. غشای رأسی حاوی H-ATPase ها است که یون‌های هیدروژن را به تنهایی یا در تبادل برای پتاسیم منتقل می‌کنند. B. سلول اینترکاله نوع B بی کربنات را ترشح می‌کند و همزمان یون‌های هیدروژن را وارد فضای بینابینی می‌کند. تفاوت میان این نوع سلول و سلول نوع A و سلول‌ها در لوله نزدیک، این است که مکان ناقلین برای یون‌های هیدروژن و بی کربنات بین غشاهای رأسی و پایه-جانبی تعویض می‌شود. ATP، آدنوزین تری فسفات.

کلیه‌ها چگونه بار اسید را دفع می‌کنند؟ برای تمام افرادی که هر گونه پروتئین حیوانی مصرف می‌کنند، دفع اسید مازاد متداول‌تر از تولید و حذف باز اضافی است. این فرآیند پیچیده‌تری از دفع باز است، اما از اصولی که پیش از این توسعه دادیم پیروی می‌کند. به یاد بیاورید که نتیجه خالص افزودن اسید به بدن، مقدار بی کربنات را بر اساسی تقریباً مول به مول کاهش می‌دهد. بنابراین، وظیفه کلیه جایگزینی بی کربنات از دست رفته با ایجاد یک فرم بی کربنات جدید از CO_2 و آب است (با مراقب بودن در دفع یون هیدروژنی که در همین زمان ایجاد می‌شود). در اصل، فرآیند به این طریق است: یون‌های هیدروژن و بی کربنات از کربن دی اکسید و آب درون سلول‌ها تولید می‌شوند. یون‌های هیدروژن با باز هم نوع بافرها به غیر از بی کربنات در مجرای لوله‌ای ترکیب می‌شوند و بنابراین فرم اسیدی بافر را ایجاد می‌کنند. فرم اسیدی آن بافر در ادرار دفع می‌شود. فرآیند تولید و ترشح یون‌های هیدروژن، بی کربنات جدیدی ایجاد می‌کند که وارد خون شده و بی کربنات از دست رفته حین ورود بار اسید به بدن را جایگزین می‌کند. کلید، تولید بی کربنات جدید برای جایگزینی بی کربنات از دست

www.takbook.com

رفته است. اگر تنها بی کربنات تصفیه شده را بازجذب کنیم، تغییری رخ نمی‌دهد. ما باید بی کربنات جدید تولید کنیم.

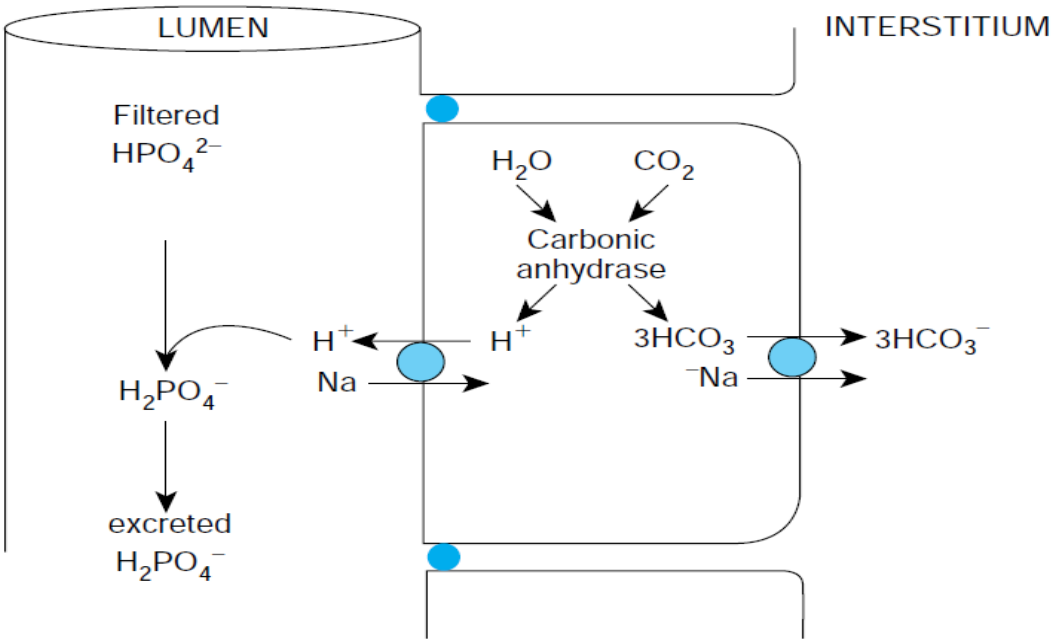
دفع یون هیدروژن در بافرهای ادراری

ما پیش از این بر نحوه بازجذب بی کربنات توسط ترشح یون هیدروژن و نحوه پیشگیری این فرآیند از اتلاف بی کربنات تصفیه شده تأکید کردیم. حال می‌بینیم که فرآیند انتقال همتای ترشح یون هیدروژن نیز می‌تواند به دفع اسید و افزودن بی کربنات جدید به خون دست یابد. در نگاه اول، این مانند یک تناقض است: چگونه یک فرآیند می‌تواند ۲ نتیجه نهایی متفاوت تولید کند؟ پاسخ‌ها در سرانجام یون هیدروژن پس از ورود به مجرا قرار دارد. اگر یون هیدروژن ترشحی با بی کربنات ترکیب شود، پس ما تنها بی کربناتی که قصد ترک بدن داشت را جایگزین می‌کنیم. در مقابل اگر یون هیدروژن ترشحی با یک بافر غیر بی کربنات در مجرا ترکیب شود (یا تا حد بسیار کمی در محلول آزاد باقی بماند)، یون هیدروژن دفع می‌گردد. بی کربنات تولید شده در سلول و منتقل شده در غشای پایه-جانبی، بی کربنات جدید است و نه جایگزینی برای بی کربنات موجود.

دو منبع بافر غیر بی کربنات لوله‌ای وجود دارد: تصفیه و سنتز. معمولاً مهم‌ترین بافرهای تصفیه فسفات هستند، در حالی که آمونیوم مهم‌ترین بافر سنتزی است. آمونیوژنز برای دفع اسید کلیوی حیاتی است، زیرا میزان آن می‌تواند در صورت مواجهه به بارهای اسیدی بالا به شدت افزایش یابد، در حالی که موجودیت بافرهای تصفیه گرچه کمی متغیر است، با هدف دفع اسید تنظیم نمی‌شود. شکل ۹-۴ توالی رویدادهای تبادل یون هیدروژن در فسفات تصفیه و افزودن بی کربنات جدید به خون را نشان می‌دهد. فرآیند ترشح یون هیدروژن در این توالی دقیقاً همان طور است که پیش از این توصیف شد، اما یون هیدروژن ترشحی با فسفات تصفیه شده ترکیب می‌شود و نه با بی کربنات تصفیه شده. بنابراین بی کربنات تولید شده در سلول لوله‌ای (که همیشه هنگام ترشح یون‌های هیدروژن رخ می‌دهد) وارد پلاسما می‌شود و افزایش خالص بی کربنات توسط خون را تشکیل می‌دهد و تنها جایگزینی برای بی کربنات تصفیه شده نیست. بنابراین هنگامی که یون هیدروژن ترشحی در مجرا با یک بافر تصفیه غیر از بی کربنات ترکیب می‌شود، اثر کلی تنها تبدیل بی کربنات نیست، بلکه افزدن بی کربنات جدید به خون است که غلظت بی کربنات خون و pH را تا مقداری مشابه پیش از افزودن اسیدهای ثابت افزایش می‌دهد.

www.takbook.com

شکل ۹-۴ نکته‌ای را نیز نشان می‌دهد که می‌خواهیم بر آن تأکید کنیم: یعنی سهم کلیوی بی کربنات جدید در خون با دفع مقدار برابر یون هیدروژن بافر شده در ادرار همراه است. در این مورد، بر خلاف بازجذب بی کربنات، یون هیدروژن ترشح شده در مایع لوله‌ای باقی می‌ماند، در آنجا توسط بافر به دام می افتد و در ادرار دفع می‌شود. این باید مفهوم اینکه بی کربنات همیشه می‌تواند از CO_2 و آب تولید شود را تقویت کند، اما برای افزودن این بی کربنات جدید به خون (و قلیایی کردن خون)، کلیه‌ها باید یون هیدروژن را از بی کربنات جدا کنند و یون هیدروژن ایجاد شده را همزمان دفع کنند.



شکل ۹-۴- دفع یون‌های هیدروژن بر فسفات تصفیه شده. فسفات دو ظرفیتی (فرم باز) که تصفیه شده و بازجذب نشده‌اند، به مجرای جمع کننده می‌رسند که در آن با یون‌های هیدروژن ترشح شده برای ایجاد فسفات تک ظرفیتی (فرم اسید) ترکیب شده و سپس در ادرار دفع می‌شوند. بی کربناتی که به خون وارد می‌شود، بی کربنات جدید است و تنها جایگزینی برای بی کربنات تصفیه شده نیست. ATP، آدنوزین تری فسفات.

همچنین باید تأکید کنیم که تصفیه یا دفع یون‌های هیدروژن آزاد، به خودی سهمی چشمگیر در دفع یون هیدروژن ندارند. اول، بار تصفیه شده یون‌های هیدروژن آزاد هنگامی که pH ۷/۴ است ($40\ nM/H^+$) کمتر از ۰/۱ mmol/day است. دوم، حداقل pH ادراری وجود دارد — حدود ۴/۴ — که می‌تواند ایجاد شود. این مطابق با غلظت یون هیدروژن آزاد ۰/۰۴ mmol/L است. با خروجی ادرار روزانه معمول ۱/۵ L، دفع یون‌های هیدروژن آزاد تنها ۰/۰۶ mmol/day است، که کسر کوچکی از ۵۰-۱۰۰ mmol عادی یون هیدروژن مصرفی یا تولیدی روزانه می‌باشد. برای دفع این مقادیر اضافی پروتون‌ها، باید با بافرهای لوله‌ای همراه باشند.

www.takbook.com

فسفات و اسیدهای آلی به عنوان بافرها

فسفات تصفیه شده معمولاً مهم‌ترین بافر ادراری غیر بی کربنات است. اکثر فسفات آزاد پلاسما در یک ترکیب از اشکال تک ظرفیتی و دو ظرفیتی وجود دارد. در معادله ۹-۵، دی هیدروژن فسفات تک ظرفیتی (در سمت چپ) یک اسید ضعیف است و مونو هیدروژن فسفات دو ظرفیتی (در سمت راست) باز هم نوع آن است.

$$H_2PO_4^- \; H^+ + HPO_4^{2-} \qquad (۹-۵)$$

ما می‌توانیم این را به شکل معادله هندرسون – هاسل باخ بنویسیم:

$$pH = 6.8 + \log [HPO_4^{2-}]/[H_2PO_4^-] \qquad (۹-۶)$$

در pH عادی پلاسما (۷/۴) و بنابراین تصفیه گلومرولی، درمی یابیم که حدود ۸۰٪ از فسفات به فرم بازی است (دو ظرفیتی) و ۲۰٪ به فرم اسیدی است (تک ظرفیتی). با اسیدی شدن مایع لوله‌ای در مجاری جمع کننده، عمده فرم باز با یون‌های هیدروژن ترشح شده ادغام می‌شود. تا زمان رسیدن به حداقل pH درون لوله‌ای ۴/۴، عملاً تمام باز HPO_4^{2-} به اسید $H_2PO_4^-$ تبدیل می‌شود. بنابراین یون‌های هیدروژن ترشح شده‌ای که با فرم بازی ترکیب می‌شوند، دفع می‌گردند و بی کربناتی که در فرآیند درون سلول تولید شد، وارد خون می‌شود. چقدر فسفات برای این فرآیند موجود است؟ مقدار بسته به چند عامل متغیر است (فصل ۱۰ را ببینید)، اما غلظت معمول پلاسما حدود ۱ mmol/L است که حدود ۹۰٪ آن آزاد است (مابقی اتصالی ضعیف به پروتئین‌های پلاسما دارد). در GFR معادل ۱۸۰ L/day، بار تصفیه شده کلی فسفات حدود ۱۶۰ mmol/day است. کسر بازجذب شده نیز متغیر است: از ۷۵٪ تا ۹۰٪. بنابراین، فسفات دو ظرفیتی بازجذب نشده موجود برای بافرینگ حدود mmol/day ۴۰ است. به بیان دیگر، کلیه‌ها می‌توانند یون‌های هیدروژن را با استفاده از سیستم بافر فسفات، به میزان حدود mmol/day ۴۰ دفع کنند. اگرچه، موجودیت فسفات نمی‌تواند به سادگی برای افزایش دفع اسید تنظیم بالادست شود.

بافرهای آلی دیگری در ادرار وجود دارند و تحت شرایط خاص، این‌ها ممکن است در مایع لوله‌ای به مقادیر کافی برای عمل به عنوان بافرهای مهم ظاهر شوند. یک مثال با اهمیت ویژه، بیماری با دیابت شیرین کنترل نشده است. به دلیل فرآیندهای متابولیک حاصل از کمبود

www.takbook.com

انسولین، ممکن است چنین بیماری به دلیل تولید اضافی استواستیک اسید و بتا هیدروکسی بوتیریک اسید، بسیار اسیدی شود. در pH عادی پلاسما، این گونه‌ها کاملاً تجزیه می‌شوند تا تولید آنیون‌های بتا هیدروکسی بوتیرات و استواستات (و یون‌های هیدروژن) را بدهند. این آنیون‌ها در جسمک کلیوی تصفیه می‌شوند، اما به دلیل اینکه در مقادیر بالا برای فرا رفتن از Tm بازجذب کلیوی وجود دارند، تنها تا بخشی بازجذب می‌شوند. بر این طبق، در مایعات لوله‌ای برای بافر بخشی از یون‌های هیدروژن ترشحی توسط لوله‌ها موجود هستند. اگرچه کاربرد آنها در این نقش توسط این واقعیت که pK آن‌ها پایین است، محدود می‌شود: تقریباً ۴/۵، یعنی تنها در مقادیر pH بسیار پایین یون‌های هیدروژن ترشحی با آنها ترکیب می‌شوند. در pH محدود کننده ادرار ۴/۴، تنها نیمی از آنها به واقع با یک یون هیدروژن ترکیب می‌شوند. مابقی به شکل باز باقی می‌مانند.

دفع یون هیدروژن با آمونیوم

معمولاً دفع یون هیدروژن همراه با فسفات و دیگر بافرهای تصفیه شده، بیش از حدود ۴۰ mmol/day نیست. این مقدار برای تعادل تولید یون هیدروژن عادی ۱۰۰- mmol/day ۵۰ یا مقابله با هر گونه تولید نامعمول (بیماری زا) و بالای بارهای اسید کافی نیست. برای دفع مابقی یون هیدروژن و رسیدن به تعادل، روش دومی برای دفع یون‌های هیدروژن وجود دارد که شامل آمونیوژنز و دفع یون‌های هیدروژن با آمونیوم می‌باشد. از لحاظ کمی، با آمونیوم نسبت به بافرهای آلی، یون‌های هیدروژن بسیار بیشتری را می‌توان دفع کرد. اختلاف‌های مختصری بسیاری در دفع یون هیدروژن از طریق آمونیوم وجود دارند، اما مفاهیم پایه ساده و مستقیم هستند.

همان طور که در فصل ۵ توصیف شد، کاتابولیسم پروتئین و اکسیداسیون آمینو اسیدهای سازنده آن توسط کبد، CO_2، آب، اوره و مقداری گلوتامین تولید می‌کند. کاتابولیسم پروتئین که به صورت مداوم حتی در زمان گرسنگی رخ می‌دهد، به دفع پیوسته اوره توسط کلیه‌ها برای جلوگیری از اورمی نیاز دارد. گرچه همان طور که پیش از این توصیف شد، متابولیسم زنجیره‌های جانبی آمینو اسیدها می‌تواند منجر به افزودن اسید یا باز و پردازش هسته آمینو اسید — گروه کربوکسیل و گروه آمینو — اسید- باز خنثی است. پس از مراحل واسطه متعدد، پردازش گروه کربوکسیل آمینو اسید، یک بی کربنات تولید می‌کند و پردازش گروه آمینو، یک یون آمونیوم تولید می‌کند. اگرچه پردازش در اینجا متوقف نمی‌شود، زیرا آمونیوم

www.takbook.com

در سطوح بالا بسیار سمی است. آمونیوم فراتر توسط کبد به اوره یا گلوتامین پردازش می‌شود. در هر دو مورد، هر آمونیوم مصرفی یک بی کربنات نیز مصرف می‌کند. بنابراین بی کربنات تولیدی از گروه کربوکسیل تنها یک واسطه است که به سرعت مصرف می‌شود و کل فرآیند اسید-باز خنثی است. می‌توانیم این فرآیند را به شرح زیر بنویسیم:

$$\text{2 آمینو اسید} + (\text{اکسیژن} +) \rightarrow 2NH_4^+ + 2HCO_3^- \rightarrow \text{اوره یا گلوتامین} \quad (+CO_2 \text{ آب و }) \qquad (۷-۹)$$

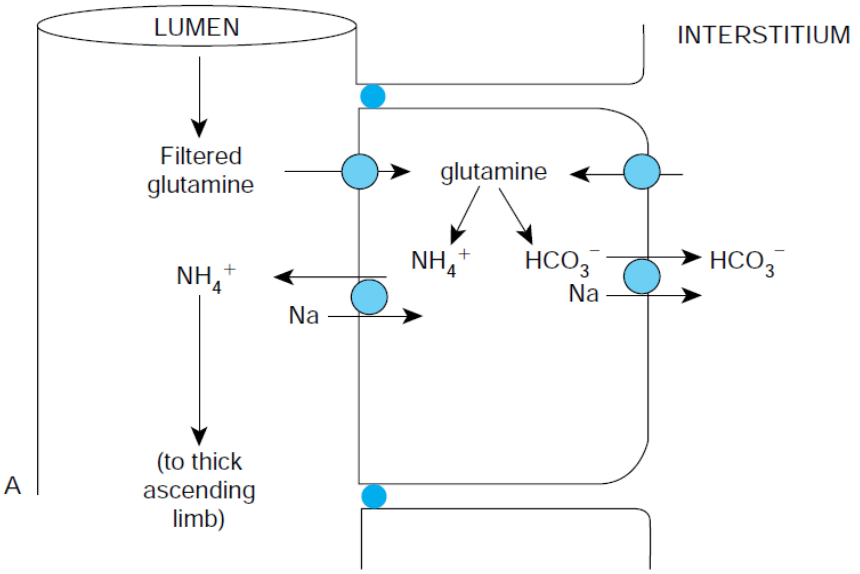
هنگامی که اوره (یا گلوتامین) دفع می‌شود، بدن کاتابولیسم پروتئین را به شیوه‌ای که موجب افزایش تعادل نیتروژن پروتئین کل بدن می‌شود تکمیل کرده، اما اسید-باز خنثی است.

مدیریت کلیوی اوره از دیدگاه اسمزی همان طور که در فصل‌های قبلی توصیف شد کمی پیچیده است، اما مدیریت اسید-باز خنثی است. با این وجود، گلوتامین متفاوت است. گرچه تولید گلوتامین توسط کبد اسید-باز خنثی است، مهم است بدانیم که گلوتامین می‌تواند حاوی ۲ جزء باشد: یک جزء باز (بی کربنات) و یک جزء اسید (آمونیوم). آمونیوم فرم پروتونه آمونیاک است و یک اسید است، زیرا همان طور که در معادله ۸-۹ نشان داده شده، حاوی یک پروتون منزوی می‌باشد، گرچه یک اسید بسیار ضعیف است. pK آمونیوم نزدیک ۹/۲ است. در pH فیزیولوژیکی، بیش از ۹۸٪ کلی به صورت آمونیوم وجود دارد و کمتر از ۲٪ به شکل آمونیاک است. برای اهداف اسید-باز کلیوی، این خوب است، زیرا عملاً تمام آمونیاک دفع شده به فرم پروتونه است و با خود یک یون هیدروژن را می‌گیرد.

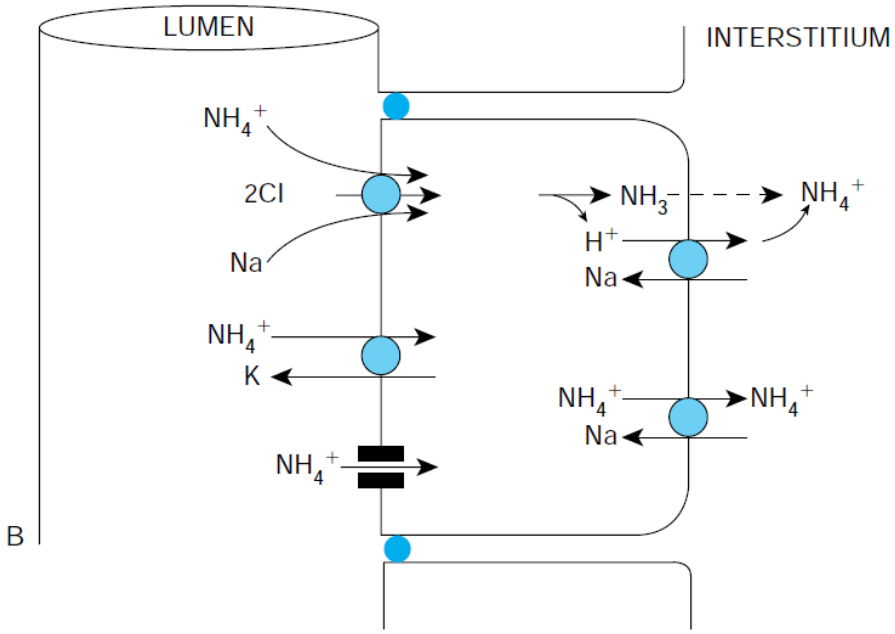
$$NH_4^+ \leftrightarrow H^+ + NH_3 \qquad (۸-۹)$$

گلوتامین آزاد شده از کبد توسط سلول‌های لوله نزدیک مجرا (گلوتامین تصفیه شده) و در فضای بینابینی کلیوی جذب می‌شود. سپس سلول‌های لوله نزدیک گلوتامین را به بی کربنات و NH_4^+ تبدیل می‌کنند. در اصل، لوله نزدیک عمل کبد را معکوس می‌کند. NH_4^+ به مجرای لوله نزدیک ترشح می‌شود و بی کربنات به فضای بینابینی و سپس خون می‌رود (شکل ۹-A۵). این بی کربنات جدید است، مانند بی کربنات جدید ایجاد شده با تیتر کردن بافرهای غیر بی کربنات. پردازش فراورده NH_4^+ پیچیده است، اما نهایتاً آمونیوم دفع می‌شود (شکل ۹-C۵).

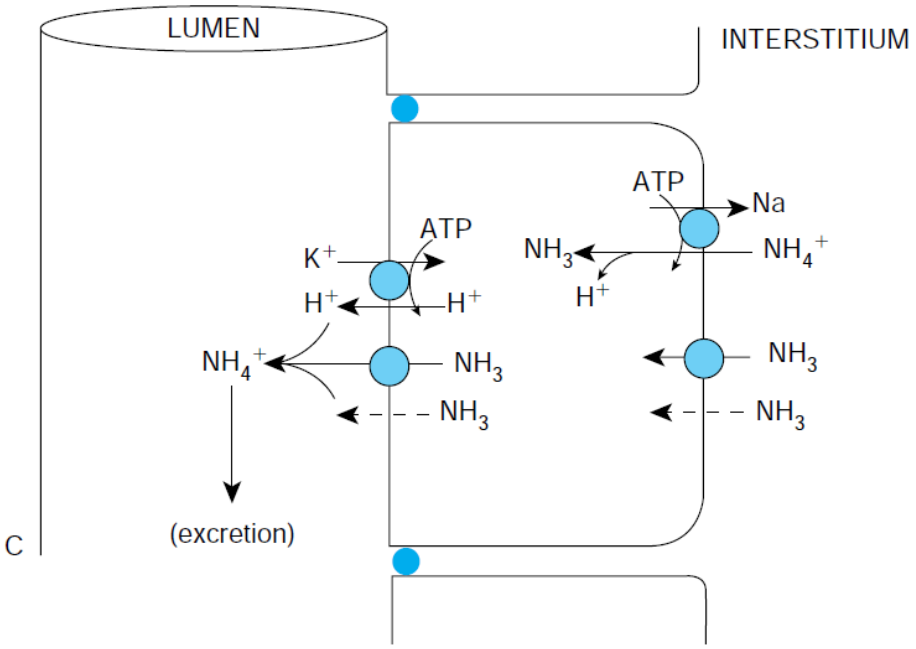
www.takbook.com



شکل ۹-۵- آمونیوژنز و دفع. A. تولید آمونیوم از گلوتامین. گلوتامین اساساً در کبد از NH_4^+ و بی کربنات سنتز می‌شود. هنگامی که به سلول‌های لوله نزدیک می‌رسد، به NH_4^+ و بی کربنات تبدیل می‌شود. مراحل بیوشیمیایی بیشتری در تبدیل گلوتامین به آمونیوم و بی کربنات نسبت به آنچه در اینجا بیان شده، وجود دارد؛ تنها نتیجه نهایی نمایش داده شده است.



www.takbook.com



شکل ۵-۹ (ادامه).B. بازجذب آمونیوم در بازوی ضخیم صعودی. آمونیوم از دو منبع به بازوی ضخیم صعودی می‌رسد. عمده آن حاصل از ترشح در لوله نزدیک است. مقداری نیز از فضای بینابینی مدولاری به فرم آمونیاک خنثی وارد می‌شود و متعاقباً در مجرا رِپروتونه می‌شود (بازیافت آمونیوم). آمونیوم در بازوی ضخیم صعودی با چند مکانیسم بازجذب می‌شود که مکانیسم غالب، ورود از طریق مولتی پورتر NKCC است (که در آن آمونیوم جایگزین پتاسیم می‌شود). C. ترشح آمونیوم در مدولای داخلی. چند مکانیسم دخیل هستند. یک مکانیسم غالب شامل جذب و ترشح آمونیاک از طریق ناقلین خاص هم راستا با ترشح یون هیدروژن می‌باشد که منجر به تشکیل مجدد آمونیوم در مجرا می‌شود. در مدولای داخلی، غلظت بالای آمونیوم فضای بینابینی به آمونیوم اجازه می‌دهد جایگزین پتاسیم بر Na-K-ATPase شود.

یون آمونیوم جالب است، زیرا می‌تواند به عنوان یون‌های دیگر، در برخی موارد یون هیدروژن و در برخی موارد یون پتاسیم ظاهر شود. این به دلیل این است که برخی ناقلین و کانال‌ها کاملاً برای گونه‌هایی که معمولاً حرکت می‌دهند، در مقایسه با آمونیوم، انتخابی نیستند. با افزایش غلظت آمونیوم، تمایل برای جایگزینی آمونیوم با این یون‌های دیگر و "انتقال" در طول غشا، افزایش می‌یابد.

همچنین هرگاه آمونیوم در مایعات بدنی حضور داشته باشد، همیشه کسر کوچکی به پروتون و آمونیاک تجزیه می‌شود، زیرا تجزیه گرچه محدود، اما تقریباً خود به خودی است. آمونیوم که یک یون کوچک هیدراته است، الزاماً در دو لایه لیپیدی ناپایدار است و اگر در طول غشا منتقل شود، باید با کانال‌ها یا ناقلین مدیریت شود، اما آمونیاک نفوذپذیری محدودی دارد. از لحاظ مدیریت سلولی، گاهی سلول‌ها آمونیوم را این گونه انتقال می‌دهند و زمان‌های دیگر

www.takbook.com

آمونیاک و یک پروتون را به صورت هم راستا انتقال می‌دهند؛ نتیجه نهایی در هر دو مورد یکی است.

اگر آمونیوم ترشحی به لوله نزدیک تنها در مجرا باقی می‌ماند و دفع می‌شد "منطقی" بود، اما کلیه‌ها روشی پیچیده‌تر را به چند دلیل تکامل داده‌اند. گستره‌ای از کانال‌ها و ناقلین در انتقال آمونیوم یا آمونیاک به داخل یا خارج از لوله در بخش‌های مختلف شرکت می‌کنند. تا زمانی که کل آمونیوم تولیدی از گلوتامین و ترشح شده در لوله نزدیک دفع می‌شود، فرآیند به هدف دفع اسید دست می‌یابد، حتی اگر آمونیوم این گونه در برخی نواحی منتقل شود و به صورت H^+ و NH_3 جداگانه در نواحی دیگر انتقال یابد. اما اگر آمونیوم به گردش خون بازگردد، توسط کبد به ادرار بازمی گردد و در این فرآیند یک بی کربنات مصرف می‌کند، بنابراین تولید بی کربنات توسط کلیه را خنثی می‌کند.

عمده آمونیوم سنتز شده از گلوتامین در لوله نزدیک، از طریق آنتی پورتر NHE-3 در تبادل برای سدیم ترشح می‌شود (آمونیوم جایگزین یک یون هیدروژن می‌شود)؛ اما ممکن است مقداری نیز در مجرا به صورت آمونیاک پخش شود و سپس با یک یون هیدروژن ترشحی ترکیب شود. رویداد انتقال مهم بعدی در بازوی ضخیم صعودی رخ می‌دهد. در این بخش حدود ۸۰٪ از آمونیوم لوله‌ای عمدتاً توسط مولتی پورتر Na-K-2Cl بازجذب می‌شود (حال آمونیوم جایگزین پتاسیم می‌شود). در بخش‌های مدولاری بازوی ضخیم صعودی، این بازجذب منجر به تجمع آمونیوم (و بنابراین مقداری آمونیاک) در فضای بینابینی می‌شود و غلظت هم راستا با شیب اسمزی به صورت پیشرونده به سمت برجستگی افزایش می‌یابد. غلظت بالای فضای بینابینی اطراف لوله هنله منجر به ترشح مقداری آمونیاک به بازوی نازک نزولی می‌شود که در مجرا پروتونه می‌گردد. بنابراین مقدار بازیافت خاصی وجود دارد و پیامد مقدار قابل توجهی آمونیوم به دام افتاده در فضای بینابینی مدولاری است (مشابه موقعیت اوره). نهایتاً در مجاری جمع کننده مدولاری عمدتاً توسط انتقال هم راستای یون‌های هیدروژن و آمونیاک، دوباره ترشح صورت می‌گیرد. بنابراین آمونیوم بازجذب شده در بازوی ضخیم صعودی و جمع شده در فضای بینابینی مدولاری، حال به لوله بازگشته و دفع می‌شود.

مقایسه اشکال ۹-۴ و ۹-۵ نشان می‌دهد که نتیجه کلی تولید کلیوی یک بی کربنات جدید، علی رغم انجام شدن با ترشح یون هیدروژن و دفع بر بافرهای تصفیه شده (شکل ۹-۴) یا توسط متابولیسم گلوتامین با دفع آمونیوم (شکل ۹-۵)، یکی است. بنابراین آسان است که دفع آمونیوم را به عنوان نماینده دفع H^+ به شکل H^+ متصل به NH_3 ببینیم، زیرا مورد اول از

www.takbook.com

یون‌های هیدروژن متصل به فسفات یا دیگر بافرهای غیر بی کربنات تشکیل شده است. به این شیوه می‌توانیم در هر دو مورد، مقادیر کمی دفع H^+ و سهم کلیوی بی کربنات جدید را محاسبه کنیم. جالب است دقت کنیم که در حالی که متابولیسم پروتئین منبع مهمی از یون‌های هیدروژن اضافی کل بدن است، متابولیسم پروتئین نیز نیتروژن مازاد را به عنوان آمونیاک تولید می‌کند. با دفع آمونیوم، کلیه نیتروژن آمونیاک و مازاد یون هیدروژن را حذف می‌کند.

سنجش دفع کلیوی اسید– باز

حال می‌توانیم سهم کلیه‌ها در تعادل یون هیدروژن را بسنجیم. به بیان دیگر، می‌توانیم افزودن بی کربنات خالص کلیه به بدن و حذف آن را محاسبه کنیم. این مقدار دوباره مشابه دفع خالص کلیوی یون‌های هیدروژن ("اسید") است. چنین محاسبه‌ای با پاسخ به ۳ سؤال انجام می‌شود:

۱. چقدر بی کربنات در ادرار دفع می‌شود؟ این نماینده اتلاف بی کربنات از بدن است. تنها با ضرب میزان جریان ادرار در غلظت بی کربنات ادراری سنجیده می‌شود.

۲. چقدر بی کربنات جدید توسط ترشح یون‌های هیدروژنی که در مجرای لوله‌ای با بافرهای ادراری غیر بی کربنات ترکیب می‌شوند، وارد پلاسما می‌شود؟ می‌توان این را با تیتر کردن ادرار با NaOH تا pH ۷/۴ که pH پلاسمایی است که ماده تصفیه شده گلومرولی از آن نشأت گرفته، اندازه گیری کرد. این به سادگی رویدادهایی که هنگام تیتر کردن مایع لوله‌ای توسط یون‌های هیدروژن ترشحی رخ داد را معکوس می‌کند. بنابراین، تعداد میلی اکی والان سدیم هیدروکسید لازم برای افزایش pH به ۷/۴ باید برابر تعداد میلی اکی والان یون هیدروژن اضافه شده به مایع لوله‌ای باشد که با فسفات و بافرهای آلی ادغام می‌شود. این مقدار به عنوان اسید قابل تیتر شناخته می‌شود.

۳. چه مقدار از بی کربنات جدید با ترشح یون‌های هیدروژنی که به صورت آمونیوم دفع می‌شوند، به پلاسما بازمی گردد؟ سنجش اسید قابل تیتر موجب تیتر یون‌های هیدروژن در NH_4^+ نمی‌شود، زیرا آمونیوم اسید بسیار ضعیفی با pK واکنش آمونیاک-آمونیوم بسیار بالا (۹/۲) است و تیتراسیون با قلیا به pH ۷/۴ موجب حذف یون‌های هیدوژن از NH_4^+ نمی‌شود.

www.takbook.com

جدول ۹-۲- سهم کلیوی بی کربنات جدید به خون در حالات مختلف

	آلکالوز	حالت عادی	اسیدوز
اسید قابل تیتر (mmol/day)	۰	۲۰	۴۰
به علاوه NH_4^+ دفع شده (mmol/day)	۰	۴۰	۱۶۰
منهای HCO_3^- دفع شده (mmol/day)	۸۰	۱	۰
کلی (mmol/day)	-۸۰	۵۹	۲۰۰
	(از دست رفته از بدن)	(افزوده شده به بدن)	(افزوده شده به بدن)
pH ادرار	۸/۰	۶/۰	۴/۶

بنابراین برای آگاهی از میزان بی کربنات جدید اعانه شده توسط متابولیسم گلوتامین با دفع آمونیوم، دفع آمونیوم ادراری (میزان جریان ادرار ضربدر غلظت آمونیوم ادراری) باید جداگانه سنجیده شود و به یاد داشته باشیم که برای هر آمونیوم دفع شده، یک بی کرنات جدید به خون اضافه شده است.

بنابراین، اطلاعات لازم برای ارزیابی کمی سهم کلیوی در تنظیم اسید-باز در هر فرد به شرح زیر است:

۱. اسید قابل تیتر دفع شده

۲. به علاوه NH_4^+ دفع شده

۳. منهای HCO_3^- دفع شده (یعنی HCO_3^- از دست رفته از بدن به دلیل بازجذب ناکامل یا ترشح HCO_3^-)

معادل کلی دفع خالص یون هیدروژن یا افزایش یا کاهش خالص HCO_3^- در بدن است (مقادیر منفی برابر اتلاف، مقادیر مثبت برابر افزایش هستند).

دقت کنید که عنوانی برای یون هیدروژن آزاد در ادرار وجود ندارد، زیرا حتی در حداقل pH ادرار ۴/۴، تعداد یون‌های هیدروژن آزاد کم است.

اطلاعات معمول ادرار برای مقادیر بی کربناتی که توسط کلیه‌ها در سه حالت اسید-باز احتمالی به خون داده می‌شوند، در جدول ۲-۹ آورده شده‌اند. دقت کنید که در پاسخ به اسیدوز، همان طور که پیش از این تأکید کردیم، افزایش تولید و دفع NH_4^+ از لحاظ کمی بسیار مهم‌تر از افزایش تشکیل اسید قابل تیتر است.

www.takbook.com

همچنین باید تأکید کرد که اطلاعات نشان داده شده برای آلکالوز، برای آلکالوز "خالص" متداول هستند (یعنی آلکالوزی که توسط ناهنجاری‌های الکترولیت دیگر پیچیده نشده است). همان طور که خواهیم دید، عدم تعادل الکترولیت اغلب موجب پیچیدگی آلکالوز می‌شود، به گونه‌ای که مقادیر مورد انتظار از مقادیری که حقیقتاً سنجیده می‌شوند، متفاوت هستند.

تنظیم مدیریت کلیوی اسیدها و بازها

واضح است که پردازش اسید-باز کلیوی در پاسخ به شرایط مختلف بدن تنظیم می‌شود. مهم‌تر اینکه سیگنال تنظیمی که دامنه دفع یون هیدروژن را مشخص می‌کند (= تولید بی کربنات جدید)، غلظت یون هیدروژن آزاد در مایعاتی است که عناصر انتقال مختلف در معرض آن قرار می‌گیرند، یعنی pH مربوط به ECF و سیتوزول در سلول‌های کلیوی. در اصل، کلیه‌ها به عنوان "pH سنج" عمل می‌کنند و انتقال یون هیدروژن و دفع آمونیوم را بر این طبق تنظیم می‌کنند. تا حدی انتقال تحت تأثیر آلدوسترون نیز قرار می‌گیرد. شرحی کامل از نحوه وقوع این اتفاق فراتر از گستره این متن است، پس در عوض چند مفهوم پایه را پوشش می‌دهیم.

هنگامی که وضعیت اسید-باز عادی است (جدول ۹-۲) و ورودی خالص اسید یا باز وجود ندارد، لوله‌ها باید تنها یون‌های هیدروژن کافی و دقیق برای دستیابی به بازجذب کامل تمام بی کربنات تصفیه شده ترشح کنند. هنگامی که مورد معمول‌تر بار اسید پایین را داریم، یون‌های هیدروژن اضافی ترشح می‌شوند که بافرها را در مجرای لوله‌ای تیتر می‌کنند (اسید قابل تیتر) و مقداری آمونیوم دفع شده تولید می‌کنند و بنابراین بی کربنات جدید را به خون بازمی گردانند. (به یاد بیاورید که رژیم غذایی ما معمولاً یون‌های هیدروژن خالصی را تولید می‌کند که با بی کربنات برای کاهش بی کربنات کل بدن ترکیب می‌شوند. مقدار بی کربناتی که برای تیتر کردن یون هیدروژن اضافه شده به خون از دست می‌رود، باید توسط کلیه‌ها برای حفظ تعادل تولید شود.) طی آلکالوز، ترشح لوله‌ای یون هیدروژن باید به قدری پایین باشد تا کاملاً بی کربنات تصفیه شده را بازجذب کند. سپس بی کربنات می‌تواند در ادرار از دست رود؛ هیچ اسید قابل تیتری تشکیل نمی‌شود، زیرا یون‌های هیدروژن اضافی ترشح شده برای ترکیب با بافرهای غیر بی کربنات موجود نیستند و بنابراین بی کربنات جدیدی وارد خون نمی‌شود. طی اسیدوز، ترشح یون هیدروژن لوله‌ای باید افزایش یابد تا تمام بی کربنات تصفیه شده را بازجذب کند و یون‌های هیدروژن کافی برای تبدیل عمده فرم باز بافرهای قابل تیتر به فرم اسید را داشته باشد. به علاوه، تولید گلوتامین توسط کبد و متابولیسم متعاقب آن

www.takbook.com

توسط نفرون نزدیک برای تولید آمونیوم باید افزایش یابد تا یون هیدروژنی که به صورت اسید قابل تیتر دفع نشده را به صورت آمونیوم دفع کند. همان طور که تا به حال باید مشخص شده باشد، تیتراسیون بافر تصفیه شده و تولید آمونیوم در ورود بی کربنات جدید به خون سهم دارد.

افزایش $PaCO_2$ همان طور که طی اسیدوز تنفسی رخ می‌دهد (در اثر تنفس پس از آسیب سینه ایجاد شده)، موجب کاهش pH پلاسما و بنابراین رساندن سیگنال افزایش ترشح یون هیدروژن لوله‌ای می‌شود. کاهش $PaCO_2$ همان طور که طی آلکالوز تنفسی رخ می‌دهد (تهویه بالا در ارتفاعات زیاد) موجب کاهش ترشح می‌شود. آثار به دلیل خود مولکول CO_2 نیستند، بلکه به دلیل آثار CO_2 تغییر یافته بر pH درون سلولی کلیوی هستند. بنابراین به دلیل نفوذپذیری بالای غشاهای لوله‌ای به CO_2 ، افزایش $PaCO_2$ شریانی موجب افزایش معادل $PaCO_2$ در سلول‌های لوله‌ای می‌شود. این در مقابل موجب افزایش غلظت یون هیدروژن درون سلولی با راندن واکنش‌های نشان داده شده در معادله ۹-۴ به سمت راست می‌شود. این تغییر است که از طریق یک توالی رویدادهای درون سلولی موجب افزایش میزان ترشح یون هیدروژن می‌شود. این احتمالاً عمدتاً در بخش‌های لوله‌ای رخ می‌دهد که یون‌های هیدروژن را ترشح می‌کنند.

دومین سیگنالی که بر ترشح یون هیدروژن به شیوه‌ای همئوستاتیک تأثیر می‌گذارد، تغییر در pH خارج سلولی نامربوط به $PaCO_2$ است. تعمیم این است که کاهش pH خارج سلولی مستقیماً بر سلول‌های لوله‌ای عمل می‌کند که حداقل تا بخشی در اثر تغییر pH درون سلولی برای تحریک ترشح یون هیدروژن است. افزایش pH خارج سلولی متضاد این کار را می‌کنند. همانند $PaCO_2$ ، این آثار احتمالاً بیشتر، اگر نه همه، بر بخش‌های لوله‌ای اعمال می‌شوند که یون‌های هیدروژن را ترشح می‌کنند.

می‌توانیم ببینیم که این پاسخ‌های کلیوی مناسب هستند. اگر $PaCO_2$ بالا باشد (موجب کاهش pH پلاسما شود)، افزایش ترشح یون هیدروژن موجب افزایش بی کربنات پلاسما می‌شود و بنابراین pH پلاسما را به میزان عادی بازمی گرداند (علی رغم $PaCO_2$ بالا). همین طور اگر pH به دلیل بی کربنات پایین کم باشد، بی کربنات جدید موجب بازیابی بی کربنات (و بنابراین pH) به حد عادی می‌شود.

www.takbook.com

کنترل متابولیسم گلوتامین کلیوی و دفع

علاوه بر تنظیم ترشح یون هیدروژن، چند کنترل همئوستاتیک بر تولید و مدیریت لوله‌ای NH_4^+ وجود دارد. اول، تولید گلوتامین توسط کبد با pH خارج سلولی پایین افزایش می‌یابد. در این مورد، کبد مقداری از یون آمونیوم دفعی را از اوره به گلوتامین می‌برد. دوم، متابولیسم کلیوی گلوتامین نیز در معرض کنترل فیزیولوژیکی توسط pH خارج سلولی قرار می‌گیرد. کاهش pH خارج سلولی، اکسیداسیون گلوتامین کلیوی را در لوله نزدیک تحریک می‌کند، در حالی که افزایش موجب ضد این می‌شود. بنابراین اسیدوز با تحریک اکسیداسیون گلوتامین کلیوی موجب سهم بیشتر کلیه‌ها در بی کربنات جدید خون و بنابراین مقابله با اسیدوز می‌شود. این پاسخگویی pH در چند روز اول اسیدوز افزایش می‌یابد و به مکانیسم گلوتامین- NH_4^+ اجازه می‌دهد تا تولید بی کربنات جدید را به فرآیند کلیوی غالب برای مقابله با اسیدوز تبدیل کند. برعکس، آلکالوز از متابولیسم گلوتامین پیشگیری کرده و منجر به سهم کلیوی کمی به بی کربنات جدید از این طریق می‌شود.

در نتیجه، اسیدوز موجب افزایش سنتز و دفع NH_4^+ می‌شود، در حالی که آلکالوز خلاف این کار را انجام می‌دهد. این طیف تغییرات در دفع NH_4^+ که پیش از این خلاصه کردیم را توضیح می‌دهد. این آثار در جدول ۹-۳ خلاصه شده‌اند.

جدول ۹-۳- کنترل همئوستاتیک فرآیندهایی که جبران کلیوی برای اختلالات اسید باز را تعیین می‌کنند

۱. متابولیسم گلوتامین و دفع NH_4^+ طی اسیدوز افزایش و طی آلکالوز کاهش می‌یابند. سیگنال ناشناخته است.
۲. ترشح یون هیدروژن لوله‌ای
الف. با افزایش $PaCO_2$ خون اسیدوز تنفسی افزایش و با کاهش $PaCO_2$ آلکالوز تنفسی کاهش می‌یابد.
ب. مستقل از تغییرات $PaCO_2$ با آثار موضعی کاهش pH خارج سلولی بر لوله‌ها افزایش می‌یابد؛ ضد این برای افزایش pH خارج سلولی صدق می‌کند.

www.takbook.com

جدول ۹-۴- خلاصه فرآیندهایی که خون را اسیدی یا قلیایی می‌کنند

مکانیسم‌های غیر کلیوی اسیدی کردن خون
مصرف و متابولیسم پروتئین (گوشت) حاوی آمینو اسیدهای اسیدی یا حاوی سولفور
مصرف داروهای اسیدی
متابولیسم مواد بدون اکسیداسیون کامل (چربی به کتون ها و کربوهیدرات به اسید لاکتیک)
ترشح بی کربنات توسط دستگاه GI (اسید را وارد خون می‌کند)
مکانیسم‌های غیر کلیوی قلیایی کردن خون
مصرف و متابولیسم میوه‌ها و سبزیجات حاوی آمینو اسیدهای بازی یا نمک‌های اسیدهای ضعیف
مصرف آنتی اسیدها
تزریق وریدی محلول رینگر لاکتاته
ترشح اسید توسط دستگاه GI (بی کربنات را وارد خون می‌کند)
مکانیسم‌های کلیوی اسیدی کردن خون
به مقداری از بی کربنات تصفیه شده اجازه می‌دهد وارد ادرار شود
بی کربنات ترشح می‌کند (سلول‌های اینترکاله نوع B)
روش‌های کلیوی قلیایی کردن خون
پروتون‌هایی را ترشح می‌کند که اسیدهای قابل تیتراسیون ادرار را شکل می‌دهد (سلول‌های اینترکاله نوع A)
NH_4^+ سنتز شده از گلوتامین را دفع می‌کند

GI، دستگاه گوارش

تزریق محلول‌های داخل وریدی: رینگر لاکتاته

یک روش دیگری که از طریق آن بارهای اسید-باز می‌توانند وارد بدن شوند، محلول‌های درون وریدی است. بیماران بستری گستره‌ای از محلول‌های درون وریدی را دریافت می‌کنند که متداول‌ترین آنها آب نمک فیزیولوژیکی (Nacl ۰/۹٪) و ۵٪ دکستروز مونوهیدرات (W5D) است. آب نمک فیزیولوژیکی با مایعات معمول بدن ایزواسمزی است (اسمولالیته mOsm/kg ۲۸۷)، در حالی که W5D کمی هیپوتونیک است (اسمولالیته mOsm/kg ۲۶۳). هیچ یک محتوای اسید-باز ندارد. یک محلول متداول دیگر، محلول رینگر لاکتاته، ترکیبی از املاح است که حاوی لاکتات در غلظت mEq/L ۲۸ می‌باشد. pH حدود ۶/۵ است. اگرچه به همان دلیل که در پارادوکس آبمیوه توصیف شد، این یک محلول قلیایی است. لاکتات باز هم نوع لاکتیک اسید است. هنگامی که لاکتات به CO_2 و آب اکسیده می‌شود، یک یون هیدروژن از مایعات بدن می‌گیرد (و بی کربنات را باقی می‌گذارد).

www.takbook.com

جدول ۹-۴ خلاصه‌ای از فرآیندهای افزودن اسید و باز به مایعات بدن، به غیر از تولید CO_2 فراهم می‌کند. ما تولید CO_2 را حذف می‌کنیم، زیرا به غیر از حالات موقت، تولید CO_2 همیشه مطابق با دفع CO_2 از طریق ریه‌ها است. اصل متحد کننده و بنابراین ساده کننده این است که تمام فرآیندهای افزودن اسید یا باز، به افزودن یا از دست رفتن بی کربنات بستگی دارند. تمام فرآیندهایی که خون را اسیدی می‌کنند، بی کربنات را حذف می‌کنند و تمام فرآیندهایی که خون را قلیایی می‌کنند، بی کربنات اضافه می‌کنند.

گروه‌های مختص اختلالات اسید– باز

برای کمک به تمایز اختلالات اسید-باز، پزشکان آنها را به ۴ گروه تقسیم می‌کنند: (۱) اسیدوز تنفسی، (۲) آلکالوز تنفسی، (۳) اسیدوز متابولیک و (۴) آلکالوز متابولیک. برای ارجاع، دوباره این را به شیوه معادله هندرسون - هاسل باخ برای سیستم بافر بی کربنات - CO_2 می‌نویسیم.

$$pH = 6.1 + \log [\text{بیکربنات}]/0.03\ Pco_2$$

تعریف اختلالات اسید-باز، مفهومی ساده دارد. اگر اختلالات تنفسی وجود دارند، $PaCO_2$ بالا یا پایین است؛ اگر اختلالات متابولیک وجود دارند، بی کربنات بالا یا پایین است. همان طور که در معادله هندرسون – هاسل باخ می‌بینیم، تغییر $PaCO_2$ یا غلظت بی کربنات موجب افزایش یا کاهش pH می‌شود.

در اسیدوز تنفسی (حاصل از مشکل ریوی)، تهویه پایین موجب افزایش $PaCO_2$ می‌شود که در مقابل، pH را کاهش می‌دهد. از معادله هندرسون – هاسل باخ واضح است که اگر بتوان بی کربنات را به میزان افزایش $PaCO_2$، افزایش داد، pH به میزان عادی بازمی گردد. کار کلیه‌ها است که با اعطای بی کربنات جدید به خون موجب این افزایش بی کربنات شوند. افزایش بی کربنات در پاسخ به تغییر $PaCO_2$ ، جبران نام دارد. جبران به این دلایل رخ می‌دهد: (۱) تولید و دفع NH_4^+ افزایش می‌یابند و (۲) افزایش $PaCO_2$ و کاهش pH خارج سلولی هر دو موجب تحریک ترشح یون هیدروژن لوله‌ای کلیوی می‌شوند، به گونه‌ای که بی کربنات تصفیه شده بازجذب می‌شود و مقادیر افزایش یافته یون هیدروژن ترشحی برای تشکیل اسید قابل تیتر باقی می‌مانند.

www.takbook.com

تأثیرگذاری جبران کلیوی متنوع است. اگر افزایش بی کربنات به قدر کافی برای بازگرداندن pH به محدوده عادی بالا باشد، موضعیت به خوبی جبران شده است. معمولاً جبران کامل نیست (یعنی هنگامی که یک وضعیت پایه ایجاد می‌شود، بی کربنات پلاسما معمولاً به میزان $PaCO_2$ افزایش نمی‌یابد). متعاقباً pH خون کاملاً به میزان عادی بازنمی گردد. اگر pH بسیار پایین باقی بماند، این یک مورد جبران نشده یا نسبتاً جبران شده است. دقت کنید که با یک مورد به خوبی جبران شده، گرچه pH اشتباه را نشان نم یدهد، افزایش $PaCO_2$ و بی کربنات به واقع نشان می‌دهد که وضعیت عادی نیست.

جبران کلیوی در پاسخ به آلکالوز تنفسی تضاد این است. آلکالوز تنفسی حاصل از تهویه بالا است که در ارتفاعات زیاد رخ می‌دهد و در آن فرد به صورت موقعت کربن دی اکسید را سریع‌تر از زمان تولید حذف می‌کند، بنابراین $PaCO_2$ را کاهش و pH را افزایش می‌دهد. سپس گرچه تهویه بالا باقی می‌ماند، اما تولید CO_2 و دفع آن عادی است. کاهش $PaCO_2$ و افزایش pH خارج سلولی موجب کاهش ترشح یون هیدروژن لوله‌ای می‌شود، پس بازجذب بی کربنات کامل نیست. به علاوه، ترشح بی کربنات تحریک می‌شود. بنابراین بی کربنات از بدن خارج می‌شود و اتلاف موجب کاهش بی کربنات پلاسما و بازگشت pH پلاسما به سمت عادی می‌شود. اسید قابل تیتری در ادرار وجود ندارد (ادرار در این شرایط قلیایی است) و NH_4^+ کمی در ادرار وجود دارد، زیرا آلکالوز از تولید و دفع NH_4^+ پیشگیری می‌کند.

پاسخ کلیوی به اسیدوز و آلکالوز متابولیک

علل احتمالی بسیاری برای اختلالات متابولیک وجود دارند که شامل خود کلیه‌ها می‌باشند. این‌ها شامل (۱) افزایش ورودی اسید با مصرف، تزریق وریدی یا تولید؛ (۲) کاهش تولید کلیوی بی کربنات همانند نارسایی کلیوی به گونه‌ای که ورودی عادی اسید دفع نمی‌شود؛ یا (۳) اتلاف مستقیم بی کربنات از بدن (برای مثال در اسهال) می‌باشند. نتیجه علی رغم اتلاف بی کربنات یا افزودن یون‌های هیدروژن یکسان و کاهش غلظت بی کربنات و کاهش pH پلاسما است. پاسخ کلیه‌ها، تلاش برای افزایش غلظت بی کربنات پلاسما به میزان عادی و بنابراین بازگرداندن pH به میزان عادی است. برای این کار، کلیه‌ها باید تمام بی کربنات تصفیه شده را بازجذب کنند و با افزایش تشکیل و دفع NH_4^+ و اسید قابل تیتر، بی کربنات جدیدی بیفزایند. این دقیقاً کاری است که کلیه‌ها می‌کنند، اما اگر بار اسید خیلی بالا باشد یا مشکل در خود کلیه‌ها باشد، غلظت بی کربنات پایین باقی می‌ماند.

www.takbook.com

همان طور که جبران کلیوی برای اختلال اسید-باز تنفسی وجود دارد، جبران تنفسی برای اختلال متابولیک نیز وجود دارد. مخصوصاً کاهش pH شریانی محرک تهویه است، بنابراین $PaCO_2$ را کاهش می‌دهد، در حالی که افزایش pH شریانی تهویه را به تعویق انداخته و به $PaCO_2$ اجازه می‌دهد افزایش یابد.

تا به حال خواننده دانا فهمیده که مشکلی احتمالی در تعبیر اختلالات اسید-باز وجود دارد. هنگامی که هر گونه اختلال اسید-باز به خوبی جبران می‌شود، $PaCO_2$ و بی کربنات هر دو در یک جهت افزایش یا کاهش می‌یابند (برای مثال در اسیدوز تنفسی به خوبی جبران شده، $PaCO_2$ و بی کربنات هر دو بالا هستند). بنابراین در واقع اسیدوز تنفسی با جبران کلیوی وجود دارد یا آلکالوز متابولیک با جبران تنفسی است؟ همین طور در اسیدوز متابولیک به خوبی جبران شده، $PaCO_2$ و بی کربنات هر دو پایین هستند. اگرچه در یک موقعیت حقیقی، جبران کلیوی برای اختلالات اسید-باز تنفسی می‌تواند تقریباً کامل باشد، در حالی که جبران تنفسی معمولاً تنها نسبی است (زیرا تغییر تنفس برای تصحیح pH خون موجب تغییر جذب اکسیژن نیز می‌شود و منتهی به تعدیل مستقل تهویه از طریق تغییرات در PaO_2 می‌گردد). به علاوه، نداشتن اطلاعات اضافی در شرایط بالینی نادر است. برای مثال، $PaCO_2$ بالای یک بیمار آمفیزم احتمالاً اسیدوز تنفسی حاصل از تهویه ناقص است و نه جبرانی برای آلکالوز متابولیک. با این وجود، اختلالات آمیخته و حقیقی اسید-باز اغلب چالشی در مطب هستند.

عوامل مسبب تولید یا حفظ آلکالوز متابولیک توسط کلیه‌ها

ما این فصل را با چند مثال از نحوه انتقال نامناسب یون‌های هیدروژن توسط کلیه‌ها و بنابریان تولید یا حفظ اختلال اسید-باز پایان می‌دهیم؛ در این موارد، آلکالوز متابولیک. در هر آلکالوز متابولیک، غلظت بی کربنات پلاسما افزایش می‌یابد. این مشکل یک نقص در توانایی دفع بی کربنات توسط کلیه‌ها نیست؛ اگر فرد مقدار زیادی بی کربنات مصرف کند، کلیه‌ها می‌توانند بار را بدون افزایش چشمگیر در سطوح بی کربنات دفع کنند. مشکل در تنظیم دفع بی کربنات است. مهم‌ترین موقعیت‌هایی که در آنها این اتفاق می افتد، (۱) انقباض حجم، (۲) تقلیل کلر و (۳) ترکیب آلدوسترون اضافی و تقلیل پتاسیم می‌باشند. رویداد کلیدی در تمام این موقعیت‌ها، ترشح بیش از حد یون هیدروژن (و گاهی NH_4^+)، تولید آلکالوز متابولیک یا ناتوانی در پاسخدهی معمولی به آلکالوز متابولیک موجود می‌باشد. این موارد نماینده استثناهایی در

www.takbook.com

موقعیت عادی هستند که در آن کلیه‌ها هر ترکیبی از ملزومات را برای افزایش یا کاهش دفع املاح و ترکیبات اسید-باز مدیریت می‌کنند.

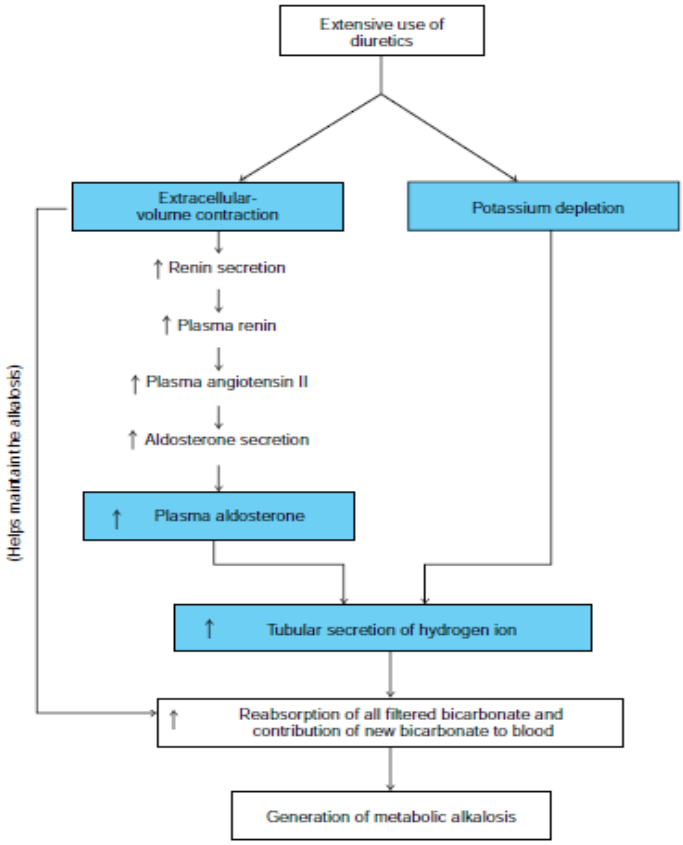
تأثیر انقباض حجم خارج سلولی

حضور انقباض حجم کل بدن به دلیل اتلاف املاح با توانایی کلیه‌ها در مدیریت مناسب بی کربنات مداخله می‌کند. به دلیل بالا بودن غلظت بی کربنات در هر آلکالوز متابولیک، پاسخ عادی کلیوی باید خاموش کردن ترشح یون هیدروژن به سطحی باشد که کمتر از بازجذب کامل بی کربنات است و بنابراین اجازه دفع بی کربنات مازاد را می‌دهد. اگرچه، حضور انقباض حجم خارج سلولی نه تنها محرک بازجذب سدیم، بلکه همچنین ترشح یون هیدروژن است، زیرا انتقال این یون‌ها از طریق آنتی پورترهای Na/H در لوله نزدیک مرتبط است. به علاوه، سیستم رنین-آنژیوتانسین معمولاً فعال است و منجر به تحریک ترشح آلدوسترون می‌شود. آلدوسترون علاوه بر تحریک بازجذب سدیم، ترشح یون هیدروژن توسط سلول‌های اینترکاله نوع A را نیز تحریک می‌کند. نتیجه خالص این است که تمام بی کربنات تصفیه شده بازجذب می‌شود، پس بی کربنات پلاسمای افزایش یافته همراه با آلکالوز متابولیک از پیش موجود، قفل می‌شود و pH پلاسما بالا باقی می‌ماند. ادرار به جای قلیایی بودن هنگام پاسخدهی عادی کلیه‌ها به آلکالوز متابولیک، کمی اسیدی است. تولید یا حفظ آلکالوز متابولیک در انقباض حجم ممکن است هنگامی که حجم عادی یا بالا است، اما بدن "فکر می‌کند" که حجم پایین است، به ویژه در نارسایی مادرزادی قلبی و سیروز کبدی پیشرفته نیز رخ دهد.

تأثیر تقلیل کلر

ما بدون تمایز بین اتلاف سدیم و کلر به انقباض حجم خارج سلولی مراجعه کردیم، زیرا اتلاف هر یک از این یون‌ها منجر به انقباض حجم خارج سلولی خواهد شد. اگرچه تأکید می‌کنیم که تقلیل خاص کلر به شیوه‌ای مستقل و علاوه بر انقباض حجم خارج سلولی به حفظ آلکالوز متابولیک با تحریک ترشح یون هیدروژن کمک می‌کند. معمول‌ترین دلایل برای تقلیل کلر، استفراغ مزمن و مصرف زیاد از داروهای ادرار آور هستند. نتیجه این است که دفع بی کربنات الزاماً صفر باقی می‌ماند و آلکالوز متابولیک تصحیح نمی‌شود.

www.takbook.com



شکل ۹-۶- مسیری که توسط آن مصرف بیش از حد داروهای ادرار آور منجر به آلکالوز متابولیک می‌شود. تولید و دفع NH_4^+ نیز با حضور آلدوسترون بالا و تقلیل پتاسیم افزایش می‌یابد. انقباض حجم خارج سلولی از طریق آلدوسترون و مکانیسم‌های غیر آلدوسترون شناسایی نشده به حفظ آلکالوز پس از تولید آن کمک می‌کند. اگر داروی ادرار آور موجب تقلیل کلر نیز شده باشد، این نیز به حفظ آلکالوز متابولیک کمک می‌کند (نشان داده نشده است).

تأثیر تقلیل همزمان آلدوسترون مازاد و پتاسیم

همان طور که ذکر شد، آلدوسترون ترشح یون هیدروژن را تحریک می‌کند. تقلیل پتاسیم به تنهایی نیز محرک ضعیف ترشح یون هیدروژن لوله‌ای و تولید NH_4^+ است. اگرچه ترکیب تقلیل پتاسیم حتی در درجات متوسط و سطوح بالای آلدوسترون، ترشح یون هیدروژن لوله‌ای را به شدت تحریک می‌کند (تولید NH_4^+ نیز به شدت بالا می‌رود). در نتیجه، لوله‌های کلیوی نه تنها تمام بی کربنات تصفیه شده را بازجذب می‌کنند، بلکه همچنین مقادیر بسیار بالایی از بی کربنات جدید نیز به بدن می‌افزایند و بنابراین موجب آلکالوز متابولیک می‌شوند. دقت کنید که ممکن است از اول مشکلی در تعادل اسید-باز وجود نداشته باشد: آلکالوز در واقع توسط خود کلیه‌ها ایجاد شده است. البته اگر آلکالوز از پیش موجود باشد، این ترکیب تقلیل پتاسیم-آلدوسترون بالا نه تنها از پاسخدهی مناسب کلیه‌ها جلوگیری می‌کند، بلکه آلکالوز را

www.takbook.com

نیز بدت می‌کند. این پدیده مهم است، زیرا ترکیب آلدوسترون به شدت افزایش یافته و تقلیل پتاسیم در گستره‌ای از موقعیت‌های بالینی رخ می‌دهد که متداول‌ترین آنها، مصرف گسترده داروهای ادرار آوری است (برای مثال از مصرف گسترده و نامناسب داروهای ادرار آور برای کاهش وزن) که می‌توانند موجب آلکالوز متابولیک شوند (شکل ۹-۶).

مفاهیم کلیدی

۱- برای حفظ تعادل اسید- باز، کلیه‌ها باید اسید یا باز را به میزان مطابق ورودی خالص دفع کنند.

۲- تنظیم pH بدن شامل تنظیم غلظت‌های $CO_2(P_{CO2})$ و بی کربنات می‌باشد.

۳- افزودن یا اتلاف اسیدها و بازهای ثابت معادل حذف یا افزودن بی کربنات است.

۴- اسیدها و بازهای ثابت می‌توانند از طریق فرآیندهای GI، متابولیسم، تزریق‌های درون وریدی و فرآیندهای کلیوی، وارد بدن شوند.

۵- تحت تمام شرایط، کلیه‌ها باید عملاً تمام بی کربنات تصفیه شده را بازیابند و سپس اسید یا باز به ورودی بیفزایند.

۶- کلیه‌ها با تیتر کردن (اسیدی کردن) باز تصفیه شده، اسید را دفع می‌کنند.

۷- کلیه‌ها با تبدیل گلوتامین به بی کربنات و آمونیوم، دفع آمونیوم و بازگرداندن بی کربنات به خون نیز اسید را دفع می‌کنند.

۸- اختلالات اسید-باز اولیه‌ای که P_{CO2} یا بی کربنات را تغییر می‌دهند، می‌توانند با تغییر متغیر دیگر در همان جهت جبران شوند، بنابراین نسبت بی کربنات به P_{CO2} را حفظ کنند.

۹- برخی مواقع، شامل انقباض حجم و آلدوسترون مازاد می‌توانند موجب دفع اسید بیش از حد توسط کلیه‌ها و ایجاد آلکالوز متابولیک شوند.

سؤالات مطالعه

۹-۱. حتی اگر pH ادرار خنثی باشد (۷/۴)، کلیه‌ها هنوز می‌توانند اسید را به شکل آمونیوم دفع کنند. صحیح یا غلط؟

۹-۲. یک بیمار برای دفع ۲ لیتر آلکالین (pH ۷/۶) در ادرار با غلظت بی کربنات mmol/L ۲۸ تحت نظر است. میزان دفع اسید قابل تیتر چقدر است؟

www.takbook.com

الف. ۵۶ mmol

ب. منفی

ج. نمی‌توان بدون اطلاعات برای آمونیوم تعیین کرد

۹-۳. کدام یک از موارد زیر بار اسید است یا بار اسیدی تولید می‌کند که باید توسط کلیه‌ها دفع شود؟

الف. استفراغ طولانی مدت ترشحات معده

ب. خوردن آب گریپ فروت غیر شیرین

ج. خوردن آب گریپ فروت شیرین شده

د. تزریق درون وریدی لاکتات سدیم

۹-۴. بازجذب لوله‌ای نزدیک بی کربنات تصفیه شده شامل یک جفت ناقل می‌باشد: یکی که بی کربنات را در طول غشای رأسی وارد می‌کند و یکی دیگر که بی کربنات را در طول غشای پایه-جانبی خارج می‌کند. صحیح یا غبط؟

۹-۵. طی اسیدوز متابولیک، همچون کتواسیدوز دیابتی، دفع کلیوی اسید بیش از سطوح عادی کاهش می‌یابد. صحیح یا غلط؟

۹-۶. دو بیمار مقادیر pH پلاسمای ۷/۳۹ و ۷/۴۱ دارند. وضعیت اسید-باز آن‌ها چگونه است؟

الف. یکی اسیدوتیک و دیگری آلکالوتیک است.

ب. هر دو عادی هستند.

ج. اطلاعات کافی نیست.

۹-۷. یک بیمار آمفیزم برای مدتی طولانی دشواری جدی در تنفس داشته است. احتمال کدام یک از موارد زیر وجود دارد؟

الف. P_{CO2} او افزایش یافته.

ب. بی کربنات او پایین است.

ج. ادرار او مقدار زیادی اسیدیته قابل تیتر دارد.

۹-۸. از یک دیدگاه اسید-باز، ۱ mEq اسید قابل تیتر در ادرار معادل ۱ mmol آمونیوم است. صحیح یا غلط؟

www.takbook.com

فصل دهم

تنظیم تعادل کلسیم و فسفات

اهداف

- دانشجو باید تعادل کلسیم بدن و نحوه شرکت کلیه‌ها در تنظیم آن را درک کند:
  - غلظت پلاسمای کلی و کسر آزاد را بیان کند.
  - توزیع کلسیم بین استخوان و مایع خارج سلولی و نقش استخوان در تنظیم کلسیم خارج سلولی را توصیف کند.
  - نقش‌های دستگاه گوارش و کلیه‌ها در تعادل کلسیم را توصیف و مقایسه کند.
  - بازسازی استخوان و بافرینگ کلسیم توسط استخوان را توصیف کند.
  - نقش ویتامین D در تعادل کلسیم را توصیف کند.
  - سنتز شکل فعال ویتامین D (کلسی تریول) و نحوه تنظیم آن را توصیف کند.
  - تنظیم ترشح هورمون پاراتیروئید را توصیف کرده و اعمال اصلی هورمون پاراتیروئید را توصیف کند.
- دانشجو باید تعادل فسفات بدن و نحوه شرکت کلیه‌ها در تنظیم آن را درک کند:
  - مدیریت کلیوی فسفات را توصیف کند.
  - شرح دهد که چگونه هورمون پاراتیروئید موجب تغییرات دفع فسفات کلیوی شود.

www.takbook.com

www.takbook.com

کلسیم پنجمین عنصر فراوان در بدن است (پس از اکسیژن، کربن، هیدروژن و نیتروژن) و فسفر پس از آن در جایگاه ششم قرار دارد. کلسیم در ۳ بخش بدن توزیع می‌شود. عمده آن به صورت یک جزء ساختاری استخوان وجود دارد. کسر بسیار کوچکتر اما حیاتی، در مایع خارج سلولی (ECF) محلول است که غلظت آن برای ساختار و بنابراین عملکرد پروتئین‌های غشایی قرار گرفته در معرض محیط خارجی، حیاتی است. سومین جزء کلسیم درون سلول‌ها است که به صورت یک جزء کلیدی از توالی پیام رسانی درون سلولی عمل می‌کند. کلسیم درون سلول تقسیم می‌شود و بیشترین کلسیم در اندامک‌هایی همچون میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی قرار دارد.

کلسیم از اصول تعادل ورودی-خروجی پیروی می‌کند (همانند تمام مواد دیگری که در اینجا درباره آنها بحث کرده‌ایم)، اما تنظیم آن اساساً از دیگر مواد مد نظر متفاوت است، زیرا تعادل آن عمدتاً توسط دستگاه گوارش (GI) تنظیم می‌شود، گرچه کلیه‌ها نقش مهمی بازی می‌کنند. به علاوه همانند پتاسیم، کلسیم پلاسما توسط مقادیر بالای کلسیم در استخوان که فوراً با کلسیم ECF مبادله می‌شوند، بافر می‌گردد.

۲ مقیاس زمانی تعادل کلسیم وجود دارد که باید در نظر بگیریم: انتقال سریع کلسیم بین ECF و دیگر بافت‌های بدن و میزان پایین مصرف کلسیم و دفع آن از بدن. کلسیم در ECF تنها نماینده کسر کوچکی از کلسیم کل بدن است، اما سطح آن برای عملکرد سلول‌ها در بدن حیاتی است. بنابراین حفظ غلظت کلسیم آزاد در ECF در یک محدوده الزامی است. غلظت بسیار پایین منجر به وضعیت مرگبار کزازی کلسیم پایین می‌شود (در بخش‌های بعدی درباره آن بحث می‌کنیم).

تنظیم لحظه به لحظه کلسیم خارج سلولی با تغییر کلسیم در داخل و خارج استخوان صورت می‌گیرد. ذخایر استخوانی کلسیم همانند یک سیستم بافر عظیم قادر به حفظ تقریباً ثابت کلسیم پلاسما عمل می‌کنند. در اصل، تعادل برای کلسیم در ECF، تعادل به داخل و خارج از استخوان است و نه دنیای بیرون. جدا از تبادل سریع کلسیم به داخل یا خارج استخوان، تنظیم طولانی مدت کلسیم کلی در استخوان وجود دارد که برای رشد استخوان طی کودکی و یکپارچگی استخوان در بزرگسالی مهم است. در اینجا کلیه‌ها نقش مهم اما غیر مستقیمی بازی می‌کنند، زیرا ادرار کلسیم دفع می‌کنند و خود کلیه در تشکیل فرم فعال ویتامین D نیز دخیل است.

www.takbook.com

تنظیم غالب تعادل کلسیم کل بدن تمرکز کمتری بر خروجی و تمرکز بیشتری بر ورودی از دستگاه GI دارد. بر خلاف عمده موادی که تا به حال در نظر گرفتیم، جذب کلسیم رژیم غذایی تنها نسبی است. در واقع، عمده کلسیمی که می‌خوریم به سادگی از دستگاه GI به مدفوع می‌رسد. کلسیم در معده بازجذب و ترشح می‌شود. میزان ترشحی کم و بیش ثابت است، اما کسر جذب شده تنظیم می‌شود تا جذب خالص کم تا متوسط تولید کند. مقداری جذب خالص برای حفاظت طولانی مدت از کلسیم استخوان کافی لازم است. کمبود کلسیم طی رشد کودکی منجر به وضعیت استخوان ضعیف به نام نرمی استخوان می‌شود و از دست دادن کلسیم در بزرگسالی منجر به نرمی استخوان و پوکی استخوان می‌شود.

سطوح عادی کلسیم پلاسما حدود ۱۰ mg/dL (۲/۵ mmol/L یا ۵ mEq/L) است. این کلسیم در ۳ شکل کلی وجود دارد. اول، تقریباً نیمی به شکل یونیزه آزاد Ca^{++} است. این تنها فرم فعال زیستی در اندام‌های هدف است. دوم، حدود ۱۵٪ به آنیون‌هایی با وزن مولکولی نسبتاً پایین همچون سیترات و فسفات متصل می‌شود. سوم، ۴۰٪ باقی مانده به صورت قابل برگشت به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود.

شیمی کلسیم

نقش کلسیم در فیزیولوژی بدن وابستگی حیاتی به شیمی آن دارد. کلسیم یک کاتیون دو ظرفیتی است و همانند تمام یون‌ها در محلول، توسط لایه‌ای از مولکول‌های آب احاطه شده است. به دلیل اندازه اتمی نسبتاً بالای کلسیم، مولکول‌های آب در لایه اتصال محکمی ندارند، پس تخریب آنها برای کلسیم نسبتاً آسان است، بنابراین واکنش پذیری کلسیم با یون‌های دیگر را افزایش می‌دهد. بر این طبق، کلسیم به سرعت کمپلکس‌هایی با آنیون‌های کوچک همچون فسفات و اگزالات تشکیل می‌دهد و ارتباط قابل برگشتی با گروه‌های آنیونی بر پروتئین‌ها پیدا می‌کند. کلسیم به صورت یک یون "چسبنده" عمل می‌کند. این مسئول این واقعیت می‌باشد که تنها حدود نیمی از کلسیم پلاسما به واقع به شکل آزاد و محلول است. کمپلکس‌ها با یون‌های کوچک به سادگی از محلول رسوب می‌کنند و غلظت ترکیبی آنها محدود می‌شود (محصول با حلالیت پایین). غلظت‌های بالای چنین آنیون‌هایی موجب حذف کلسیم از محلول می‌شود. همین طور، پروتئین‌هایی با گروه‌های بسیار موجود برای اتصال کلسیم نیز کلسیم را از محلول حذف می‌کنند. این‌ها چگونه بر فیزیولوژی بدن تأثیر می‌گذارند؟ (۱) عملکرد پروتئین‌های کارکردی همانند ناقلین، آنزیم‌ها و کانال‌ها تحت هدایت شکل و بار

www.takbook.com

آنها است. مقدار نسبی کلسیم متصل به چنین پروتئین‌هایی، تأثیری قوی بر بار و بنابراین عملکرد آن‌ها می‌گذارد. بدن از این ویژگی با استفاده از اتصال قابل برگشت کلسیم به اجزای مسیرهای پیام دهی درون سلولی بهره می‌گیرد تا فرآیندها را روشن و خاموش کند. (۲) تمام سلول‌های بدن غلظت کلسیم سیتوزولی خود را به سطوح بسیار پایینی تنظیم می‌کنند تا از تشکیل کمپلکس‌های کلسیم با اشکال بسیار فسفات درون سلول‌ها و فعالسازی نامناسب مسیرهای پیام رسانی پیشگیری کنند. این کار را با گستره‌ای از سیستم‌های انتقال فعال انجام می‌دهند (ATPase و آنتی پورترها) که کلسیم را از سیتوزول به محیط خارجی یا اندامک‌های درون سلولی حذف می‌کنند. (۳) در استخوان، بدن از تمایل کلسیم به تشکیل کمپلکس‌ها بهره می‌گیرد. عمده استحکام و قدرت استخوان از محتوای بالای هیدروکسی آپاتیت، کمپلکسی از کلسیم، فسفات و گروه‌های هیدروکسیل می‌آید. (۴) به دلیل اینکه کلسیم با آنیون‌ها کمپلکس تشکیل می‌دهد، غلظت پلاسمای آنیون‌هایی همچون فسفات نباید بسیار بالا رود؛ در غیر این صورت، کمپلکس‌های فسفات کلسیم ته نشین شده و خارج می‌شوند. این تمایل ته نشینی در کلیه‌ها تحت شرایط محتوای کلسیم ادرای بسیار بالا، زمانی که کلسیم فسفات و کلسیم اگزالات می‌توانند سنگ‌های کلیوی بزرگ تشکیل دهند که پیشابراه را می‌بندند، به یک مشکل تبدیل می‌شود.

کلسیم در ECF منبع کلسیم ورودی به سلول‌ها از طریق کانال‌های کلسیمی است و کلسیمی است که موجب تحریک اگزوسیتوز سریع هورمون‌ها و نوروترانسمیترها می‌شود و پیام انقباض را در عضله صاف و قلبی ایجاد می‌کند. نقش دوم کلسیم خارج سلولی، تنظیم آستانه برای برانگیختگی در عصب و سلول‌های عضله است. این نقش کاملاً از نقش آن به عنوان یک کاتیون که از طریق کانال‌های غشایی وارد می‌شود، مجزا است. تأثیر اتصال قابل برگشت کلسیم به پروتئین‌های غشا با قدرت بر کانال‌های سدیمی ولتاژی اعمال می‌شود. سطوح پایین کلسیم، کانال‌های سدیمی را به احساس دپلاریزاسیون بیشتر نسبت به آنچه وجود دارد کرده و منتهی به فعالیت خود به خودی نورون‌های حرکتی می‌شود. در مقابل، این فعالیت موجب تحریک انقباض نامناسب عضله به نام انقباض کزازی کلسیم پایین می‌شود. اگر شدت آن بالا باشد، به دلیل اسپاسم در عضلات تنفسی، منجر به ایست تنفسی می‌شود.

یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر درجه اتصال کلسیم به غشاهای عصبی، pH پلاسما است. آلبومین سرم مکان‌های آنیونی بسیاری دارد که اتصال قابل برگشتی به پروتون‌ها و کلسیم پیدا می‌کند. این یون‌ها برای اشغال مکان‌های اتصال رقابت می‌کنند. با افزایش pH، پروتون‌ها

www.takbook.com

تجزیه می‌شوند و یون‌های کلسیم جای آنها را می‌گیرند و بنابراین غلظت یون‌های کلسیم آزاد را کاهش می‌دهند. در مقابل، این موجب کاهش اتصال کلسیم به غشاهای سلول می‌شود. بنابراین بیماری با آلکالوز حاد به کزاز حساس‌تر است، در حالی که شخصی با اسیدوز، کزاز را در سطوح کلسیم پلاسمای پایین و کافی برای ایجاد علائم در افراد عادی، بروز نمی‌دهد.
افزایش کلسیم پلاسما (هیپرکلسمی) نیز یک مشکل پزشکی جدی است، به ویژه اگر به سرعت افزایش یابد. هیپرکلسمی آثار متعددی دارد که معمولاً حاصل از افت عملکرد سلول‌های تحریک پذیر، شامل نقص عملکرد CNS، ضعف عضلانی و بی حرکتی دستگاه GI است.

مکان‌های اجرایی برای تعادل کلسیم

دستگاه GI

همان طور که اشاره شد و بر خلاف سدیم، کلر و پتاسیم، عمده کلسیم معمولاً از روده جذب نمی‌شود و تنها بدن را با مدفوع ترک می‌کند. بر این طبق، تغییرات در سیستم انتقال فعالی که کلسیم را از مجرای روده به خون حرکت می‌دهند، می‌تواند منجر به افزایش بالا یا کاهش جذب کلسیم شود. کنترل هورمونی این فرآیند جذبی، روش اصلی برای تنظیم همئوستاتیک تعادل کلسیم کل بدن است. کلسیم از مجرای روده‌ای به صورت غیر فعال و به واسطه کانال‌های کلسیمی انتخابی، وارد می‌شود، اتصال قابل برگشتی با پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم سیتوزولی متحرک پیدا می‌کند (به نام کالبیندین ها) و سپس به صورت فعال از سمت غشا پایه-جانبی توسط یک آنتی پورتر Na-Ca و Ca-ATPase انتقال می‌یابد. کالبیندین ها حاوی چند مکان اتصال برای کلسیم هستند و انتشار آزادی در سیتوزول دارند. به عنوان قایق برای کلسیم عمل می‌کنند و به مقادیر بالای کلسیم اجازه می‌دهند از مکانی به مکان دیگر، در این مورد از غشای رأسی به پایه-جانبی درون سلول‌ها حرکت کنند و در این حین، غلظت کلسیم آزاد را در سطحی پایین نگه دارند.

کلیه‌ها

کلیه‌ها با تصفیه و بازجذب، کلسیم را مدیریت می‌کنند. حدود ۶۰٪ از کلسیم پلاسما قابل تصفیه است؛ مابقی به پروتئین‌های پلاسما متصل است. عمده بازجذب کلسیم در لوله نزدیک رخ می‌دهد (حدود ۶۰٪ از بار تصفیه شده) و مابقی در بازوی ضخیم صعودی لوله هنله، لوله

www.takbook.com

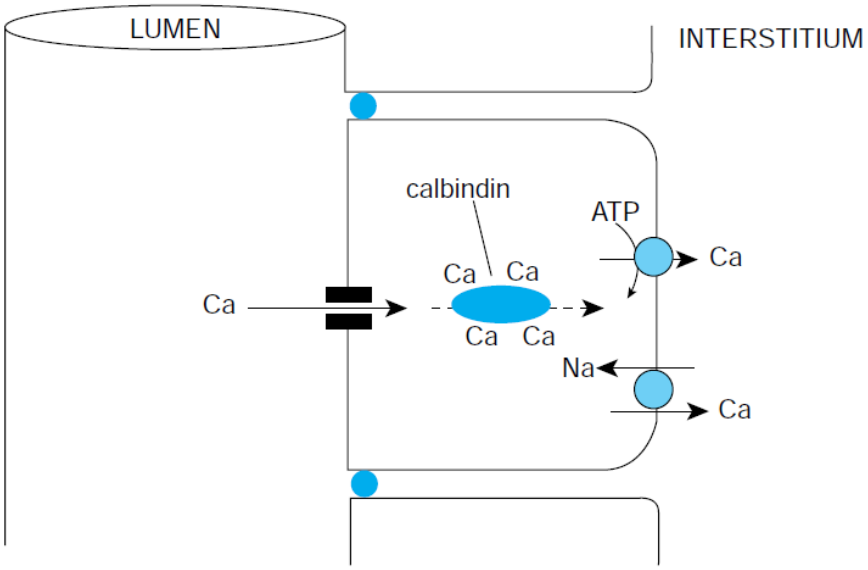
حلقوی دور و سیستم مجرای جمع کننده انجام می‌شود. در کل، بازجذب معمولاً ۹۹-۹۷٪ است.

بازجذب کلسیم در لوله نزدیک و بازوی ضخیم صعودی لوله هنله عمدتاً غیر فعال و بین سلولی است و نیروهای الکتروشیمیایی محرک آن همانند بسیاری از مواد دیگر، وابستگی مستقیم یا غیر مستقیم به بازجذب سدیم دارند. در مقابل، بازجذب کلسیم در بخش‌های دورتر، فعال و ترانس سلولی است. از مکانیسم مشابه دستگاه GI، یعنی ورود از طریق کانال‌های مختص کلسیمی، اتصال پراکنده به کالبیندین ها و خروج فعال از غشای پایه-جانبی با ترکیبی از Ca-ATPase و فعالیت آنتی پورتر Na-Ca استفاده می‌کند (شکل ۱-۱۰). لوله دور مکان کنترل اندوکرین مدیریت کلسیم کلیوی است.

مقدار کلسیم دفع شده در ادرار، به طور میانگین معادل افزودن خالص کلسیم جدید به بدن از طریق دستگاه گوارش است؛ بنابراین کلیه‌ها به حفظ تعادلی ثابت از کلسیم کل بدن کمک می‌کنند. اگرچه، تغییر دفع کلیوی در پاسخ به تغییرات ورودی غذایی، بسیار کمتر از پاسخ‌های معادل به سدیم غذایی، آب یا پتاسیم است. برای مثال، تنها حدود ۵٪ افزایش کلسیم غذایی در ادرار ظاهر می‌شود، در حالی که عملاً تمام مصرف افزایش یافته آب یا سدیم به سرعت در ادرار ظاهر می‌شود.

دلیل این است که عمده افزایش غذایی وارد خون نمی‌گردد، زیرا موفق به جذب از دستگاه GI نمی‌شود. در مقابل، هنگامی که جذب غذایی کلسیم به سطوح بسیار پایینی کاهش می‌یابد، کاهش کند کلسیم ادراری وجود دارد، اما مقداری برای هفته‌ها در ادرار ظاهر می‌شود.

www.takbook.com



شکل ۱۰-۱- روش کلی انتقال کلسیم در دستگاه GI و کلیه. در تمام سلول‌های بدن، غلظت کلسیم آزاد درون سلولی باید در سطوح کمی حفظ شود تا از تشکیل کمپلکس‌ها و فعالسازی فرآیندهای مضر جلوگیری کند، گرچه غلظت کلسیم در دو سطح خارجی سلول‌ها، هزاران مرتبه بالاتر است. سلول‌های اپیتلیال این را با استفاده از کالبیندین های قابل انتشار رفع می‌کند. با ورود کلسیم به سلول‌ها از طریق کانال‌ها در سطح مجرایی، غلظت کلسیم در محیط نزدیک کانال‌ها افزایش یافته و بنابراین اتصال به کالبیندین ها را افزایش می‌دهد. در سطح پایه-جانبی این فرآیند معکوس می‌شود. خروج فعال کلسیم از طریق Ca-ATPase و آنتی پورترهای سدیم-کلسیم موجب کاهش غلظت کلسیم در محیط داخلی سلول شده و جدایی کلسیم از کالبیندین ها را افزایش می‌دهد.

مکانیسم‌های همئوستاتیک کلیوی چگونه عمل می‌کنند؟ به دلیل اینکه کلسیم تصفیه و بازجذب می‌شود و ترشح نمی‌شود.

دفع کلسیم = کلسیم تصفیه شده - کلسیم بازجذب شده

بر این طبق می‌توان دفع را به صورت همئوستاتیک با تغییر بار تصفیه شده یا میزان بازجذب، تغییر داد. برای مثال، هنگامی که فرد مصرف کلسیم را افزایش می‌دهد، چه اتفاقی می افتد؟ به صورت موقت مصرف بیش از خروجی می‌شود، تعادل کلسیم مثبت ایجاد می‌شود و ممکن است غلظت کلسیم پلاسما افزایش یابد. (اگرچه به یاد بیاورید که استخوان به عنوان بافر بزرگ کلسیمی عمل می‌کند، پس افزایش کلسیم پلاسما جزئی است.) افزایش کلسیم پلاسما موجب افزایش حجم تصفیه شده کلسیم و دفع آن می‌شود. همزمان، همان طور که خواهیم دید، کلسیم پلاسمای افزایش یافته موجب تحریک تغییرات هورمونی می‌شود که بازجذب را کاهش می‌دهند. نتیجه خالص این پاسخ‌ها، افزایش دفع کلسیم است.

www.takbook.com

گستره وسیعی از عوامل که برای حفظ همئوستازی کلسیم طراحی نشده‌اند نیز می‌توانند بر دفع کلسیم ادراری، عمدتاً با تحریک یا بازداری بازجذب لوله‌ای اثر بگذارند. این‌ها شامل تعداد زیادی از هورمون‌ها، یون‌ها، اختلالات اسید-باز و داروها می‌باشند.

یکی از مهم‌ترین این عوامل مؤثر بر بازجذب کلسیم، سدیم است. افزایش یا کاهش دفع کلسیم ادراری می‌تواند تنها با تجویز یا عدم مصرف نمک القا شود. این واقعیت در مواقع بالینی هنگامی که سطوح کلسیم در خون به شدت بالا می‌رود، به کار می‌رود و درمان متشکل از تزریق مقادیر بالای آب نمک می‌باشد و متعاقباً مقادیر بالایی مایع حاوی کلسیم از کلیه‌ها به ادرار می‌رسند.

دومین عامل بسیار مهم که بر بازجذب کلسیم لوله‌ای تأثیر می‌گذارد، اما برای حفظ همئوستازی کلسیم طراحی نشده، حضور اسیدوز است. مکانیسم واضح نیست، اما اسیدوز به شدت موجب بازداری از بازجذب کلسیم و بنابراین افزایش دفع کلسیم می‌شود. آلکالوز خلاف این کار را انجام می‌دهد: افزایش بازجذب و کاهش دفع کلسیم.

استخوان

استخوان یک بافت ساختاری و فیزیولوژیکی پیچیده است. کمتر از بقیه شناخته شده، اما از برخی لحاظ، مهم‌ترین سیستم مجری مهم برای مدیریت کلسیم است. آثار علمی درباره فیزیولوژی استخوان و تنظیم آن، پر از ابهام و عدم توافق هستند. اگرچه ۲ مورد بسیار واضح هستند. (۱) استخوان‌ها به عنوان یک سیستم بافرینگ کلسیم کوتاه مدت و قوی عمل می‌کنند که از نوسانات بزرگ در کلسیم پلاسما جلوگیری می‌کنند. هر روزه حدود ۰/۵ g کلسیم بین استخوان و پلاسمای استخوان جابجا می‌شود. (۲) استخوان ذخیره کلسیم نیز هست که خون را طی تعادل منفی کلسیم کل بدن تأمین می‌کند. موضوع بحث برانگیز، مکانیسم‌های حرکت کلسیم به داخل و خارج از استخوان و نحوه تنظیم آنها توسط هورمون‌ها است.

عمده حجم استخوان از چهارچوب پروتئینی سخت، اکثراً کلاژن تشکیل شده که بلورهای معدنی و سخت هیدروکسی آپاتیت بر آن انباشته شده‌اند. استخوان گرچه سخت است، اما مانند یک آجر، استحکام یکنواختی دارد. تعدادی مسیر عبور کوچک و مارپیچی حاوی مایع (مایع استخوان)، سلول‌ها (عمدتاً استئوسیت ها) و در مسیرهای بزرگتر، عروق خونی به آن رخنه کرده است. باور بر این است که استئوسیت های عمیق درون استخوان، با همدیگر و

www.takbook.com

سلول‌های سطحی از طریق زوائد سلولی حاوی اتصالات فاصله دار ارتباط برقرار می‌کنند. کلسیم می‌تواند بین خون و زوائد داخلی استخوان از طریق این شبکه سلولی حرکت کند.

سنتز و تجزیه هیدروکسی آپاتیت اساساً از مواد دیگری که عمده حجم غیر آبی بدن را تشکل می‌دهند (مانند پروتئین و تری گلیسرید) متفاوت است. اول بر خلاف آن مواد، هیدروکسی آپاتیت به صورت خارج سلولی سنتز می‌شود. دوم و همچنین بر خلاف آن مواد، توسط یک سری مراحل کاتالیز آنزیمی سنتز نمی‌شود؛ بلکه با عمل توده شیمیایی رخ می‌دهد. تعادل میان هیدروکسی آپاتیت بلوری و اجزای محلول آن بسیار ناپایدار و وابسته به غلظت‌های یون‌های کلسیم، فسفات، هیدروژن و پروتئین‌های غیر کلاژنز است. بنابراین ساختار و فیزیولوژی استخوان با شیمی کلسیم و تعدیل مایع استخوان حاوی کلسیم تعیین می‌شود. مایع استخوان توسط لایه‌ای از سلول‌ها به نام "غشای استخوانی" از ECF جدا می‌شود. این سلول‌ها عمدتاً نسخه‌های صاف شده استئوبلاست های فعال دخیل در تشکیل استخوان هستند. اعمال سلول‌های غشای استخوان در تنظیم تعادل میان سنتز و تجزیه هیدروکسی آپاتیت از طریق کنترل محیط مایع ماتریکس استخوان حیاتی است.

حرکت کلسیم در طول غشای استخوان، سیستم بافرینگ سریعی را شکل می‌دهد که از پلاسمای خون در برابر نوسانات کوتاه مدت غلظت کلسیم محافظت می‌کند. این فرآیند به سیگنال‌های هورمونی نیاز ندارد. اگرچه همان طور که در قسمت‌های بعدی توضیح خواهیم داد، نقطه معین کلسیم پلاسمای حفظ شده توسط سیستم بافرینگ سریع، توسط کنترل هورمونی تنظیم می‌شود. دومین فرآیند جریان، بازسازی استخوان نام دارد و بر ذخایر کلسیم در مقیاس زمانی کوتاه‌تر تأثیر می‌گذارد. بازسازی شامل اعمال جفتی سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای به نام استئوکلاست ها که به روزنه‌های کوچک در ماتریکس استخوان نفوذ کرده‌اند، و شرکای آنها، یعنی به استئوبلاست های نزدیک می‌باشد که در ادامه آنها قرار گرفته‌اند و روزنه‌ها را با ماتریکس جدید استخوان پر می‌کنند. استئوکلاست ها یون‌های هیدروژن را پمپ کرده و یک فضای کوچک اسیدی مستقیماً زیر آنها ایجاد می‌کنند که موجب انحلال هیدروکسی آپاتیت می‌شوند. سپس کلسیم و فسفات آزاد شده توسط این فرآیند، به صورت ترانس سلولی به ECF منتقل می‌شود. جریان روزانه کلسیم از طریق بازسازی، بسیار کمتر از میزان همراه با جریان سریع در طول غشای استخوان است. معمولاً جریان‌های همراه با بازسازی، منجر به افزایش یا کاهش خالص کلسیم نمی‌شوند، اما عدم تعادل در جذب ماتریکس

www.takbook.com

استخوان نسبت به جایگزینی منجر به کاهش تدریجی تراکم استخوان و بیماری همچون پوکی استخوان می‌شود.

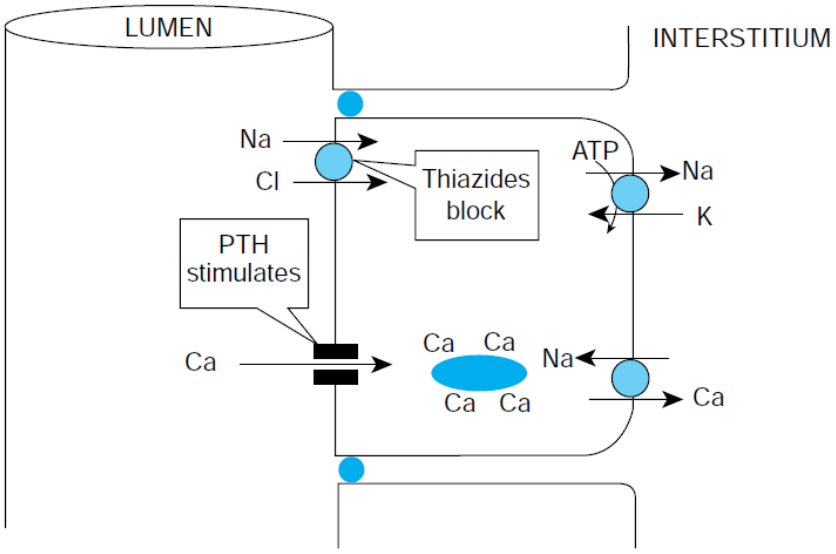
کنترل هورمونی مکان‌های اجرایی

تنظیم کلسیم عمدتاً از طریق اعمال ۲ هورمون صورت می‌گیرد: فرم فعال ویتامین D — $1,25\text{-}(OH)_2D$ — و هورمون پاراتیروئید (PTH)، یک هورمون پپتیدی تولید شده در غدد پاراتیروئید. فرم فعال ویتامین D عمدتاً برای تحریک جذب روده‌ای کلسیم و فسفات عمل می‌کند. در کودکان در حال رشد، این از ذخیره مواد برای تشکیل استخوان و در بزرگسالان از ذخیره برای جایگزینی انحلال مداوم استخوان اطمینان حاصل می‌کند. PTH چند عمل دارد، یک عمل کلیدی انحلال استخوان و حرکت کلسیم به خون است. PTH غشای استخوان را به رهاسازی کلسیم بر اساسی کوتاه مدت تحریک می‌کند و از طریق پیام‌های بین سلولی از استئوبلاست ها نیز موجب تحریک جذب استخوان توسط استئوکلاست ها می‌شود (شکل ۲-۱۰). این فرآیندها از بدن در برابر کزازی کلسیم پایین حفاظت می‌کنند. به بیان ساده‌تر، فرم فعال ویتامین D کلسیمی که به بدن می‌آید را تنظیم می‌کند و PTH آنچه در ECF است را تنظیم می‌کند.

ویتامین D

واژه ویتامین D حاکی از خانواده‌ای از مولکول‌ها با ارتباط نزدیک است که از کلسترول مشتق شده‌اند. یک عضو این خانواده به نام ویتامین D_3 (کوله کلسیفرول) با عمل تابش اشعه فرابنفش بر ۷-دهیدروکلسترول در پوست سنتز می‌شود. پیش ساز ۷-دهیدروکلسترول معمولاً در مقادیر کافی برای پرهیز از محدودیت تولید ویتامین D_3 حاضر است. بنابراین سنتز ویتامین D_3 به تنهایی وابستگی قوی به خورشید دارد که به اقلیم، ارتفاع، لباس و موارد دیگر وابسته است.

www.takbook.com



شکل ۱۰-۲- مکانیسم بازجذب کلسیم. لوله حلقوی دور مکان اصلی برای بازجذب تنظیم شده است. Ca از طریق کانال‌های رأسی Ca (تحت کنترل هورمون پاراتیروئید [PTH]) وارد می‌شود و به صورت فعال در طول غشای پایه-جانبی از طریق آنتی پورت Na-Ca و از طریق Ca-ATPase منتقل می‌شود. غشای رأسی نیز حاوی سیمپورتر Na-Cl (یا NCC) می‌باشد که هدف بازداری توسط داروهای ادرار آور تیازید است. جالب این است که بازداری NCC با داروهای ادرار آور تیازید موجب افزایش بازجذب کلسیم می‌شود (احتمالاً با افزایش شیب سدیم در غشا پایه-جانبی و افزایش تبادل Na-Ca این کار را می‌کند). بنابراین، ممکن است تیازیدها اتلاف کلسیم همراه با پوکی استخوان را کاهش دهند.

ویتامین D_3 مانند کلسترول، یک مولکول ۲۷ کربنی حاوی ۱ گروه هیدروکسیل است. عضو دیگری از خانواده، ویتامین D_2 است که در غذا، به ویژه مواد غذایی مشتق شده از گیاهان مصرف می‌شود. ویتامین D_2 (ارگوکلسی فرول) شیمی متفاوتی از ویتامین D_3 دارد و حاوی یک گروه متیل اضافی و اتصال دوگانه بین ۲ کربن است. فرمی از ویتامین D است که اغلب به عنوان یک مکمل به مواد غذایی افزوده می‌شود. این ۲ عضو از خانواده ویتامین D با مکانیسم‌های مشابهی عمل می‌کنند، گرچه ویتامین D_3 قوی‌تر است. منظور از ویتامین D، D_2 یا ویتامین D_3 است.

ویتامین D این گونه غیر فعال است (ویتامین D_2 مصرفی یا ویتامین D_3 تشکیل شده در پوست، فعالیت زیستی قابل توجهی ندارند). پیش از اینکه بتواند بر سلول‌های هدف تأثیر بگذارد، باید تحت تغییرات متابولیک در بدن قرار بگیرد. ویتامین D جریان خون در موقعیت ۲۵ توسط کبد هیدروکسیله می‌شود و سپس دوباره در موقعیت ۱ توسط سلول‌های لوله نزدیک درون کلیه‌ها هیدروکسیله می‌شود تا یک مشتق کلسترول حاوی ۳ گروه هیدروکسیل بدهد. (هنگامی که ویتامین D_3 تشکیل شود، کلسی تریول نام دارد.) این فرم دی هیدروکسی از ویتامین D — ۲۵،۱- دی هیدروکسی ویتامین D_3 یا ۲۵،۱-دی هیدروکسی کوله کلسی

www.takbook.com

فرول — اعمال خود را بر سلول‌های هدف اعمال می‌کند. از این توصیف باید واضح باشد که گونه مولکولی که به واقع اعمال خود را بر بافت‌های هدف وارد می‌کند، یک هورمون است و نه یک ویتامین، زیرا در بدن ساخته شده است. بنابراین ما معمولاً این هورمون را فرم فعال ویتامین D می‌نامیم. به دلیل اینکه فرم فعال در اپیتلیوم کلیوی تولید می‌شود، تنظیم کنندگان همئوستازی کلسیم در دستگاه GI و گوارش و همچنین تنظیم کنندگان به واسطه دفع ادراری، کلیه‌ها هستند.

عمل اصلی ویتامین D، تحریک بازجذب فعال کلسیم و فسفات توسط روده است. یک نقش ویتامین D تحریک سنتز پروتئین‌های دخیل در مراحل توصیف شده پیشین است. به علاوه، ویتامین D اعمال مستقلی بر استخوان دارد که کاملاً واضح نیستند. همین طور، بازجذب کلیوی-لوله ای کلسیم و فسفات را دوباره با افزایش سنتز اجزای پروتئین در مسیر انتقال تحریک می‌کند. آثار ویتامین D بر استخوان و کلیه اهمیت بسیار کمتری نسبت به اعمال بر دستگاه GI برای تحریک جذب کلسیم و فسفات دارند.

رویداد اصلی در کمبود ویتامین D، کاهش جذب کلسیم معده است که منجر به کاهش موجودیت کلسیم برای تشکیل یا بازسازی استخوان می‌شود. در کودکان، ماتریکس پروتئینی استخوان تازه تشکیل شده به دلیل موجودیت پایین کلسیم موفق به کلسیفیه شدن عادی نمی‌شود و منتهی به بیماری نرمی استخوان می‌گردد.

PTH

PTH (هورمون پاراتیروئید) یک هورمون پپتیدی ۸۴ آمینو اسیدی است که توسط غدد پاراتیروئید ترشح می‌شود. دستگاه GI، کلیه‌ها و استخوان همه در معرض کنترل مستقیم یا غیر مستقیم توسط PTH هستند. ماده‌ای ضروری برای حیات است، زیرا بدون PTH، کلسیم پلاسما طی چند روز تا سطوح مرگبار افت می‌کند. تمام فعالیت عادی آن در ۳۴ آمینو اسید اول است و PTH سنتزی با این جزء می‌تواند ساخته شود. نیمه عمر PTH در پلاسما بسیار کوتاه است (<۱۰ دقیقه) و این عمدتاً به دلیل تخریب سریع کبد با نقش ثانویه تصفیه کلیوی و جذب می‌باشد. ترشح PTH بر اساسی لحظه به لحظه توسط غلظت کلسیم غوطه ور شده سلول‌های غدد پاراتیروئید در ECF کنترل می‌شود. کاهش غلظت کلسیم پلاسما موجب تحریک ترشح PTH می‌شود و افزایش غلظت کلسیم پلاسما ترشح را متوقف می‌کند. غلظت کلسیم خارج سلولی مستقیماً با اتصال به گروه جدیدی از گیرنده‌های متصل به پروتئین G

www.takbook.com

که لیگاندهای آنها کاتیون‌های دو ظرفیتی است، بر غدد پاراتیروئید عمل می‌کند. گیرنده کلسیم با یک توالی پیام دهی به پروتئین G درون سلولی جفت می‌شود و ترشح PTH را بازمی دارد. بنابراین، کلسیم خارج سلولی پایین، با حذف بازداری نیروبخش، ترشح PTH را تحریک می‌کند. این یک سیستم کنترل حساس است که برای حفظ کلسیم پلاسما در حدود ۵ mg/dL طراحی شده است.

فسفات نیز بر ترشح PTH اثر می‌گذارد: افزایش فسفات موجب تحریک ترشح PTH با تحریک قابلیت غده پاراتیروئید در سنتز PTH می‌شود به گونه‌ای که سطوح بالای مزمن فسفات منجر به افزایش PTH می‌شود. ویتامین D آثار بازدارنده کندتری دارد (در بخش‌های بعدی بحث می‌کنیم)، اما کلسیم تنظیم کننده حاد اصلی است.

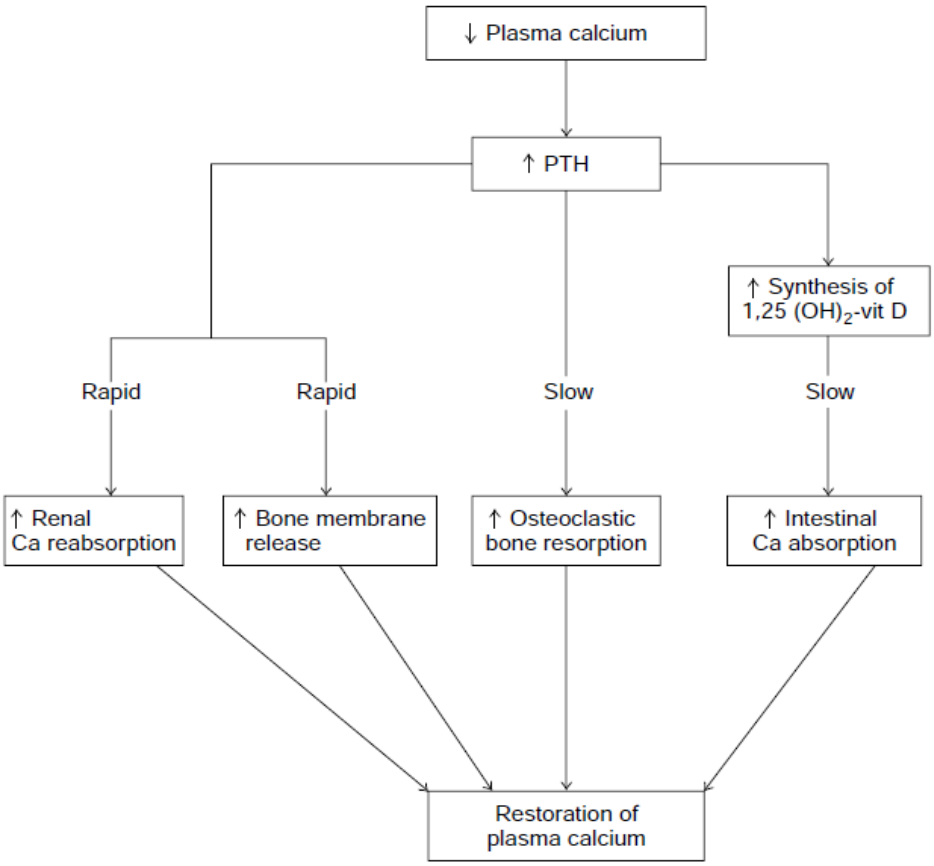
PTH حداقل ۴ اثر مجزا بر همئوستازی کلسیم میگ ذارد (در شکل ۳-۱۰ خلاصه شده است):

۱. اعمال PTH بر استخوان معمولاً موجب افزایش حرکت کلسیم از استخوان به ECF می‌شود. این کار را با تحریک رهاسازی کلسیم در غشای استخوان انجام می‌دهد. بدون PTH، تعادل میان هیدروکسی آپاتیت و کلسیم آزاد به سمت تشکیل هیدروکسی آپاتیت تغییر کرده و موجب برداشت کلسیم توسط سیستم بافرینگ از ECF و کاهش غلظت کلسیم پلاسما تا سطح ناسازگار با زندگی می‌شود. بر اساسی کندتر نیز PTH موجب تحریک جذب توسط استئوکلاست ها می‌شود. این کار را از طریق تعاملی پیچیده بین استئوبلاست ها که حاوی گیرنده‌هایی برای PTH می‌باشند و استئوکلاست ها انجام می‌دهد. به این شیوه، ذخیره وسیع کلسیم در استخوان برای تنظیم غلظت کلسیم خارج سلولی موجود می‌شود.

۲. همان طور که پیش از این توصیف شد، PTH موجب فعالسازی ویتامین D می‌شود (و سپس این هورمون جذب روده‌ای کلسیم را افزایش می‌دهد). غلظت ویتامین D در خون در معرض کنترل فیزیولوژیکی توسط PTH است. نقطه کنترل مهم، مرحله هیدروکسیلاسیون دوم است که در کلیه‌ها رخ می‌دهد. این مرحله با PTH تحریک می‌شود. این عمل بسیار انطباقی است. اگر کلسیم پلاسما به شدت افت کند، افزایش متعاقب در PTH فوراً موجب تحریک انتقال کلسیم از استخوان می‌شود و بنابراین سطوح کلسیم پلاسما را باز می‌گرداند و همچنین موجب تحریک جذب کلسیم (از طریق ویتامین D) از دستگاه GI می‌شود. این از ورود کلسیم جدید کافی به بدن برای جایگزینی کلسیم "قرض گرفته شده" از استخوان اطمینان حاصل می‌کند.

www.takbook.com

۳. PTH بازجذب کلسیم کلیوی-لوله ای را عمدتاً با عمل بر لوله حلقوی دور و لوله اتصالی افزایش می‌دهد. در این مکان‌ها، به سرعت از طریق فعالسازی کینازهایی که پروتئین‌های تنظیمی را بر اساسی کوتاه مدت فسفریله می‌کند، عمل می‌کند. همچنین در یک مقیاس زمانی کندتر برای افزایش سنتز تمام ترکیبات مسیر انتقال عمل می‌کند. افزایش جذب کلسیم از مجرای لوله‌ای محرک خروج از غشا پایه-جانبی است (با ترکیبی از فعالیت Ca-ATPase و فعالیت آنتی پورتر Na-Ca) و بنابراین دفع کلسیم ادراری را کاهش می‌دهد.



شکل ۱۰-۳- پاسخ‌ها به کاهش غلظت کلسیم پلاسما. غشای استخوان فوراً کلسیم را از مایع استخوان به ECF آزاد می‌کند. در همین زمان، کاهش کلسیم پلاسما موجب تحریک ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌شود. PTH محرک انتقال کلسیم کلیوی است و انتقال را فراتر با غشای استخوان افزایش می‌دهد. در مقیاس زمانی کندتر، PTH جذب استخوان استئوکلاستیک و سنتز کلسیترول (ویتامین D) در کلیه را تحریک می‌کند و منجر به افزایش جذب کلسیم غذایی از دستگاه GI می‌شود.

۴. بازجذب لوله‌ای نزدیک فسفات را کاهش می‌دهد، بنابراین دفع فسفات ادراری را افزایش داده و غلظت فسفات خارج سلولی را کاهش می‌دهد.

ارزش انطباقی ۳ اثر اول باید واضح باشد: همه منجر به غلظت کلسیم خارج سلولی بالاتری می‌شوند و بنابرین غلظت کلسیم پایین‌تری که اساساً موجب تحریک ترشح PTH شد را جبران

www.takbook.com

می‌کنند. درباره اثر چهارم، هنگامی که PTH بر استخوان عمل می‌کند، کلسیم و فسفات هر دو در خون آزاد می‌شوند. همین طور، فرم محلی ویتامین D موجب افزایش جذب روده‌ای کلسیم و فسفات می‌شود، به گونه‌ای که فرآیندهای بازیافت کلسیم به سطح عادی همزمان فسفات پلاسما را تا بیش از حد عادی افزایش می‌دهند. اما این یک عمل ناخواسته است، زیرا افزایش فسفات محلول موجب کاهش کلسیم محلول می‌شود. تحت اثر فسفات پلاسما PTH در واقع به دلیل بازداری بازجذب فسفات لوله‌ای PTH، افزایش نمی‌یابد. در واقع این اثر به قدری قوی است که ممکن است فسفات پلاسما هنگام افزایش سطوح PTH کاهش یابد. حضور همزمان سطوح بالای کلسیم و فسفات می‌تواند در چند بافت از جمله قلب و عروق خونی بیماری ایجاد کند، زیرا این تشکیل کمپلکس‌های فسفات کلسیم نامحلول را افزایش می‌دهد.

تمام موارد بالا، آثار افزایش PTH القا شده در اثر افت کلسیم پلاسما را توصیف می‌کند. افزایش غلظت کلسیم خارج سلولی، ترشح PTH را کاهش می‌دهد و بنابراین موجب افزایش کلسیم ادراری و کاهش کلسیم مدفوعی و حرکت خالص کلسیم از ECF به استخوان می‌شود.

PTH اعمال دیگری در بدن دارد، اما ۴ اثر مورد بحث پیشین، مکانیسم‌های اصلی یکپارچگی اندام‌ها و بافت‌های مختلف در تنظیم غلظت کلسیم خارج سلولی را تشکیل می‌دهند.

اعمال PTH بر استخوان به الگوی غلظت کلسیم پلاسما در طول زمان وابسته است. می‌تواند موجب افزایش جذب هیدروکسی آپاتیت (عمل معمول آن) یا افزایش انباشتگی شود. هیپر پاراتیروئیدیسم اولیه حاصل از نقص اولیه در غدد پاراتیروئید (مانند تومور ترشح کننده هورمون)، سطح هورمون مازاد پیوسته‌ای ایجاد کرده و موجب افزایش جذب استخوان می‌شود. این منجر به نازکی استخوان و تشکیل نواحی کاملاً عاری از کلسیم یا کیست می‌شود. در این وضعیت، کلسیم پلاسما اغلب افزایش می‌یابد و فسفات پلاسما کاهش می‌یابد؛ مورد دوم در اثر افزایش دفع فسفات ادراری صورت می‌گیرد. افزایش کلسیم پلاسما موجب تعدیل فعالیت بافت‌های مختلف بدن می‌شود. یک تناقض این است که دفع کلسیم علی رغم این واقعیت که بازجذب کلسیم توسط PTH بالا می‌رود، افزایش می‌یابد. دلیل این است که افزایش غلظت کلسیم پلاسمای القا شده با آثار PTH بر بدن (و از طریق ویتامین D بر بار کلسیم ورودی به بدن از دستگاه GI) موجب افزایش بیشتر بار تصفیه شده کلسیم، نسبت به میزان بازجذبی می‌شود. به دلیل بزرگی بار تصفیه شده، مقدار زیادی نیز بازجذب نشده است (یعنی دفع نشده است). این نتیجه به خوبی نیاز به در نظر گرفتن تصفیه و بازجذب (و ترشح در صورت ارتباط)

www.takbook.com

هنگام تحلیل تغییرات دفعی هر مواد را نمایش می‌دهد. و همان طور که پیش از این اشاره شد، محتوای کلسیم ادراری بالا موجب افزایش تشکیل سنگ‌ها می‌شود.
بر خلاف آنچه در حضور پیوسته PTH بالا رخ می‌دهد که منجر به تسریع جذب استخوان و رهاسازی کلسیم می‌شود، افزایش‌های متناوب (تولید شده در اثر تزریق‌های وریدی روزانه) به واقع موجب افزایش انباشتگی کلسیم در استخوان می‌شوند. تزریق وریدی متناوب PTH به صورت درمانی برای افزایش تراکم استخوان در بیماران پوکی استخوان به کار می‌رود.

مرور مدیریت کلیوی فسفات

مدیریت کلیوی فسفات تقریباً همیشه در زمینه موضوعات دیگر همچون بازجذب سدیم یا اسیدی شدن ادرار ذکر می‌شود. حال جوانب کلیدی خاصی از مدیریت کلیوی فسفات را مرور می‌کنیم، زیرا کنترل دفع فسفات ادراری یک مسیر مهم برای تنظیم همئوستازی تعادل فسفات کل بدن است.
حدود ۱۰-۵٪ فسفات پلاسما متصل به پروتئین است، پس ۹۵-۹۰٪ در جسمک کلیوی قابل تصفیه است. معمولاً حدود ۷۵٪ از این فسفات تصفیه شده به صورت فعال بازجذب می‌شود و تقریباً به صورت کامل در لوله نزدیک این اتفاق می افتد (در سیمپورت با سدیم).
همانند تمام مواد دیگری که توسط بازجذب تصفیه و لوله‌ای مدیریت می‌شوند، میزان دفع فسفات می‌تواند با تغییرات در حجم تصفیه شده به ازای واحد زمانی یا حجم بازجذب شده به ازای واحد زمانی، تغییر یابد. در واقع حتی افزایش‌های نسبتاً کوچک در غلظت فسفات پلاسما (و بنابراین بار تصفیه شده) می‌توانند افزایش‌های نسبتاً بزرگی در دفع فسفات ایجاد کنند. این هنگامی رخ می‌دهد که غلظت فسفات پلاسما در نتیجه افزایش جذب فسفات غذایی یا رهاسازی فسفات از استخوان افزایش می‌یابد. فسفات با سیستم محدود به حداکثر لوله‌ای Tm بازجذب می‌شود و بار تصفیه شده عادی تنها کمی بالاتر از Tm است. بنابراین، عمده فسفات تصفیه شده بازجذب می‌شود، اما مقداری هم در ادرار می‌ریزد. (به یاد بیاورید که فسفات مسئول پذیرش یون هیدروژن در مجرای جمع کننده است و یون اصلی مسئول برای اسیدیته قابل تیتر می‌باشد). با اشباع شدن ظرفیت بازجذبی در بارهای تصفیه شده عادی، هر گونه افزایش در بار تصفیه شده به سادگی به میزان دفع شده می‌افزاید. همان طور که اشاره شد، اسیدوز سیستمیک موجب افزایش رهاسازی کلسیم و فسفات از استخوان می‌شود. افزایش فسفات پلاسما و افزایش متعاقب بار تصفیه شده فسفات به این معنا است که بافر قابل تیتر

www.takbook.com

بیشتری در لوله جمع کننده برای کمک به حذف یون هیدروژن اضافی افزاینده رهاسازی فسفات وجود دارد.

تغییرات در PTH و ویتامین D برای وساطت رابطه همئوستاتیک بین بازجذب فسفات غذایی و فسفات لوله‌ای "طراحی نشده‌اند". با این وجود همان طور که دیدیم، با افزایش یا کاهش PTH، بازجذب فسفات لوله‌ای به شدت منع یا تحریک می‌شود. هورمون‌های دیگر نیز موجب تغییر بازجذب فسفات می‌شوند (برای مثال انسولین بازجذب آن را افزایش و گلوکاگون کاهش می‌دهد).

عمده فیزیولوژی که توصیف کرده‌ایم، با مورد نارسایی کلیوی مزمن نشان داده می‌شود که در آن میزان تصفیه گلومرولی پایین، توانایی کلیه‌ها برای دفع چند ماده، به ویژه فسفات را محدود می‌کند. یک مشکل نسبتاً جهانی نارسایی کلیوی مزمن، افزایش فسفات پلاسما است (هایپرفسفاتمی). یک یافته متداول دیگر، افزایش سطوح PTH است. PTH بالا موجب تحریک جذب استخوان بالا و منتهی به نرمی استخوان می‌شود. این مثالی از هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه (نه اولیه) است، زیرا بیماری زایی در خود غده نیست، بلکه در سیگنال‌های محرک آن است. یک هدف در درمان هایپرفسفاتمی همراه با نارسایی کلیوی مزمن، کاهش جذب فسفات از دستگاه GI است. این با دادن دزهای بالای کلسیم به بیمار صورت می‌گیرد. کلسیم در دستگاه GI با فسفات کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهد و موجودیت فسفات قابل جذب را کم می‌کند. سطوح بالای PTH در بیمار عادی باید به کلیه‌ها سیگنال تشکیل ویتامین D را بدهد، اما در نارسایی کلیوی مزمن، مشکل فراتر، کاهش توانایی سنتز آن است. یک مداخله بالینی دیگر در این مورد، تأمین ویتامین D اگزوژن است. این هورمون مانع از بیان ژن PTH در غده پاراتیروئید می‌شود. ویتامین D باید جذب فسفات در GI را افزایش دهد، کاری که ما سعی داریم متوقف کنیم، اما توانایی آن در کاهش سنتز PTH مهم‌تر است، زیرا این موجب کاهش جذب اضافی استخوان تحریک شده در اثر PTH می‌شود. بنابراین تزریق ویتامین D یک ابزار بالینی مفید است.

مفاهیم کلیدی

۱- تنظیم لحظه به لحظه کلسیم پلاسما عمدتاً شامل جریان کلسیم بین استخوان و پلاسما می‌باشد و نه ورودی و خروجی آن از بدن.

۲- مهم‌ترین عمل ویتامین D اطمینان از جذب کافی کلسیم از دستگاه GI است.

www.takbook.com

۳- PTH برای حفظ جریان صحیح کلسیم بین استخوان و پلاسما و حفظ سطوح کافی ویتامین D الزامی است.
۴- حفظ سطوح فسفات در محدوده عادی، اجازه بازیابی کلسیم عادی از استخوان را می‌دهد.

سؤالات مطالعه

۱۰-۱. مهم‌ترین عمل ویتامین D تحریک کدام مورد است:
الف. ذخیره کلسیم در استخوان
ب. جذب کلسیم از استخوان
ج. جذب کلسیم از دستگاه GI

۱۰-۲. PTH محرک ترشح فسفات در لوله نزدیک است. صحیح یا غلط؟

۱۰-۳. در پاسخ به کاهش ناگهانی کلسیم پلاسما، عمده کلسیم برای بازیابی سطوح پلاسما از کجا می‌آید؟
الف. لوله‌های کلیوی
ب. استخوان
ج. دستگاه GI

۱۰-۴. هنگامی که کاهش PTH به کلیه‌ها سیگنال افزایش دفع کلسیم را می‌دهد، با کدام مکانیسم این کار را انجام می‌دهد؟
الف. افزایش تصفیه گلومرولی
ب. کاهش بازجذب در لوله نزدیک
ج. افزایش ترشح در لوله دور
د. کاهش بازجذب در لوله دور

۱۰-۵. نارسایی مزمن کلیه‌ها منجر به چه مشکلی می‌شود؟
الف. PTH بالای پلاسما
ب. فسفات پایین پلاسما
ج. ناتوانی در انتقال کلسیم از استخوان به خون
د. ویتامین D بالای پلاسما

www.takbook.com

www.takbook.com

ضمیمه (قسمت اول)

	Proximal tubule		Henle's loop		Distal convoluted tubule		Collecting-duct system	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Organic nutrients	X							
Urea	X			(X)			X	
Proteins, peptides	X							
Phosphate	X							
Sulfate	X							
Organic anions		X (can also be reabsorbed and/or secreted passively along tubule)						
Organic cations		X (can also be reabsorbed and/or secreted passively along tubule)						
Urate	X	X						
Sodium	X		X		X		X	
Chloride	X		X		X		X	
Water	X		X				X	
Potassium	X		X	(X)		X	X	X
Hydrogen ions		X		X		X		X
Bicarbonate	X		X		X		X	X
Ammonium		X	(X)					(X)
Calcium	X		X		X		X	

• جدول خلاصه بازجذب و ترشح ترکیبات مهم در طول نفرون

R: بازجذب، S: ترشح

www.takbook.com

ضمیمه (قسمت اول)

Principal cells
1 Reabsorb sodium (stimulated by aldosterone)
2 Secrete potassium (stimulated by several signals, including aldosterone)
3 Reabsorb water (stimulated by antidiuretic hormone)
Comment: Processes 1 and 2 are linked by a basolateral membrane Na-K-ATPase.
Type A intercalated cells
1 Secrete hydrogen ions, which effect reabsorption of bicarbonate and excretion of titratable acid (stimulated by increased P_{CO_2} and decreased extracellular pH)
2 Reabsorb potassium
Comment: These 2 processes are linked by a luminal membrane H-K-ATPase.
Type B intercalated cells
1 Reabsorb chloride (? stimulated by chloride depletion)
2 Secrete bicarbonate (stimulated by increased extracellular pH)
Comment: These 2 processes are linked by a luminal membrane Cl-bicarbonate countertransporter.

• جدول وظایف مهم قسمت‌های مختلف سلول‌های مجاری جمع کننده

ضمیمه (قسمت دوم)

Class	Mechanism	Major site affected
Carbonic anhydrase	Inhibit secretion of hydrogen ions, which causes less reabsorption of bicarbonate and sodium	Proximal tubule
Loop diuretics	Inhibit Na, K, 2Cl cotransporter in luminal membrane	Thick ascending limb of Henle's loop
Thiazides	Inhibit Na,Cl cotransporter in luminal membrane	Distal convoluted tubule
Potassium-sparing diuretics*	Inhibit action of aldosterone	Cortical collecting duct
	Block sodium channels in Collecting-duct system luminal membrane	

• جدول طبقه بندی و مکانیسم داروهای مختلف دیورتیک

www.takbook.com

فیزیولوژی کلیه وندر

ویرایش هفتم

Vander's Renal Physiology

کتاب پیش رو، ترجمه کامل از ویرایش هفتم "فیزیولوژی کلیه وَندِر" نوشته داگلاس سی.ایتون و جان پی.پولر می‌باشد. این کتاب طی ۱۰ فصل، طبق فهرست پیش رو نگارش شده و در آن به توضیح و بررسی فیزیولوژی کلیه انسانی (آناتومی، بافت شناسی، فرآیندهای پایه‌ای و مکانیسم عملکردی کلیه و عوامل متعدد مؤثر بر این فرآیندها) می‌پردازند. کتاب شامل تصاویر، جداول و نمودارهایی نیز می‌باشد که در ضمن توضیح مطالب به تفهیم بهتر و ارتباط بین مفاهیم کمک می‌کند.

ارشد ژن

ISBN:978-622-251-383-2