

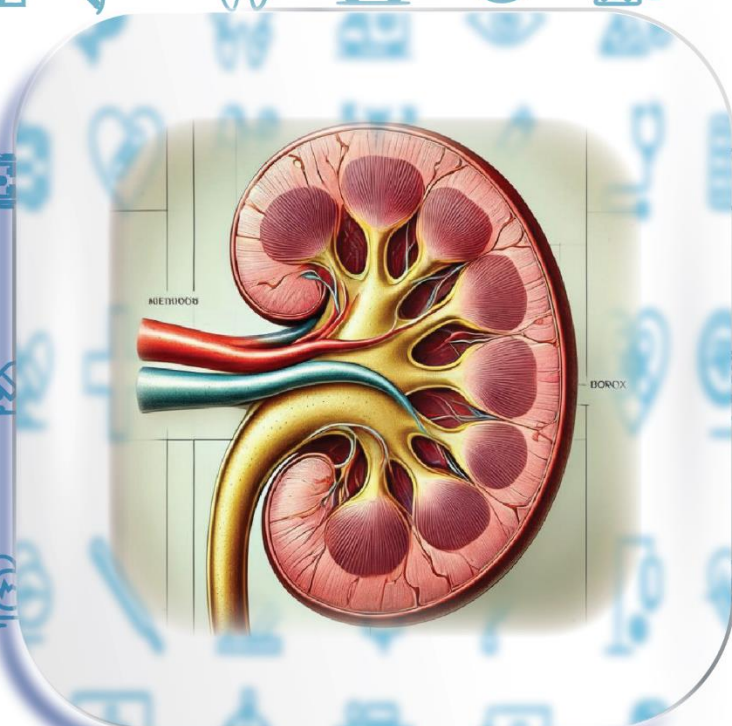


دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه

بسمه تعالی



Only pass society
kermanshah university of medical sciences



جزوه فیزیولوژی کلیه

استاد مربوطه : دکتر هوشنگ نجفی

(ورودی مهر ۴۰۳)

گروه نویسندگان : محمد فرهادی-سید اهورا موسوی

علی بابایی-محمد امین عزیزنیا

گرافیک : مازیار احدی

جلسه پنجم

در این جلسه ابتدا دوباره مطالب بازجذب که مربوط به جلسه پیش بود را مرور میکنیم (تکرار) و سپس به ادامه بحث می پردازیم.

فرایند های بازجذب (بازجذب برخلاف فیلتراسیون، انتخابی است)

اکتیو:

-پرایمری اکتیو

-اکتیو ثانویه

پسیو:

-انتشار ساده

-انتشار تسهیل شده

مثال بازجذب سدیم: در غشای بازولترال سلول های اپیتلیوم پمپ سدیم پتاسیم وجود دارد که دو پتاسیم به داخل سلول و سه سدیم به خارج میفرستد. در نتیجه غلظت سدیم داخل سلول کم میشود و سلول منفی میشود. پس سدیم طبق گرادیان الکتریکی و گرادیان شیمیایی تمایل به ورود به سلول دارد پس سدیم های موجود در توبول از غشای اپیکال رد شده و وارد سلول میشوند.

*میزان بازجذب در هر ۲۴ ساعت، ۱۷۸/۵ لیتر است و مقدار ادرار ۱/۵ لیتر است. اگر یکی از مقادیر فیلتراسیون یا بازجذب تغییر کند و آن یکی مطابق آن تغییر نکند، شاهد تغییر مقدار دفع خواهیم بود. بنابراین لازم است که این دو با همدیگر تغییر کنند.

پس عبور از غشای اپیکال انتشار نام دارد.

عبور از غشای بازولترال توسط پمپ انجام میشود. و انتقال فعال اولیه نام دارد.

عبور سدیم از غشای اپیکال انتشار است اما ساده یا تسهیل شده؟ بستگی به مکان دارد. یعنی در کدام قطعه توبولی باشد. تا وسط توبول دیستال انتشار تسهیل شده است و ناقل دارد اما از آنجا به بعد کانال (ENaC) هم دارد و انتشار ساده است.

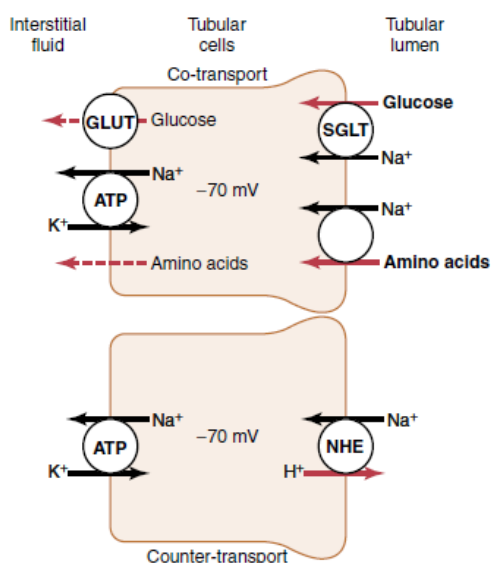
بازجذب سدیم نمونه ای از انتقال فعال اولیه است.

اگر یکی از غشاها (بازولترال یا اپیکال) فعال باشد بازجذب ماده حتما فعال است. و اگر هر دو غیر فعال باشد بازجذب ماده غیر فعال است.

بازجذب گلوکز و آمینو اسید انتقال فعال ثانویه است. یعنی ماده دیگری طبق گرادیان خود انتقال پیدا میکند و انرژی آزاد میکند که با استفاده از آن انرژی آن ماده دوم را برخالف گرادیان آن وارد میکنیم. مثال پمپ سدیم پتاسیم سدیم را در سلول کم میکند پس سدیم گرادیان دارد که از داخل توبول وارد سلول شود.

ما از انرژی سدیم استفاده میکنیم و گلوکز و آمینواسید را همراه آن عبور میدهیم.

سدیم طبق گرادیان عبور میکند و ناقل دارد پس انتشار تسهیل شده است اما گلوکز و آمینو اسید که توسط حامل منتقل میشوند و از انرژی سدیم استفاده میکنند و انرژی مستقیم مصرف نمیشود که انتقال فعال ثانویه نام دارد.



پس عبور گلوکز و آمینو اسید از غشای اپیکال انتقال فعال ثانویه و عبور آنها از غشای بازولترال چون حامل (carrier) دارد (برای گلوکز GLUT حامل است ولی برای آمینو اسید ها، کریر های مختلفی وجود دارد) و طبق شیب منتقل میشوند، انتشار تسهیل شده است. انتقال فعال ثانویه میتواند منجر به ترشح هم بشود (ترشح فعال ثانویه). یعنی صرفا باعث بازجذب نمیشود. مثلا کریر سدیم هیدروژن (NHX) exchanger این تقریبا همه جای توبول های کلیوی (به جز بخش نازک صعودی و نزولی هنله) وجود دارد و باعث میشود که از انرژی سدیم که طبق شیب خود حرکت میکند باعث ترشح H^+ به داخل توبول شود.

*یکی از راه های مهم ترشح H^+ در کلیه های ما، همین NHX است اما عیب آن این است که انرژی زیادی ندارد؛ یعنی نمیتواند زیاد گرادیان ایجاد کند (از انرژی یک سدیم برای ترشح یک یون هیدروژن استفاده میکند) از طرفی دیگر در توبول پروگزیمال، Tight junction ها نشتی اند؛ بنابراین حتی اگر H^+ زیاد هم ترشح کنند، میتواند برگردد. به همین دلیل در قسمت های ابتدایی تا میانه های توبول دیستال، گرادیانی که برای H^+ ایجاد میشود، ۱۰ برابر است در حالی که ما برای دفع اسید های اضافی بدن به گرادیان ۱۰۰۰ برابری نیاز داریم (۱۰۰۰ برابر H^+ ترشح شود) پس در قسمت های بعدی، پمپ فعال اولیه ای برای ترشح H^+ حضور می یابد که به ازای تجزیه هر ATP، یک H^+ به توبول می ریزد. همچنین توسط مویرگ های گلومرولی مقداری آلبومین (با پینوسیتوز) نیز فیلتره میشود که این آلبومین به صورت اندوسیتوز از غشای اپیکال رد میشود وارد سیتوپلاسم میشود و سپس تجزیه شده و به آمینو اسید ها میشکند و این ها از غشا به اطراف میریزند و مانند سایر آمینو اسید ها عبور میکنند.

بنابراین جذب پروتئین ها فعال است. یعنی فعال اولیه.

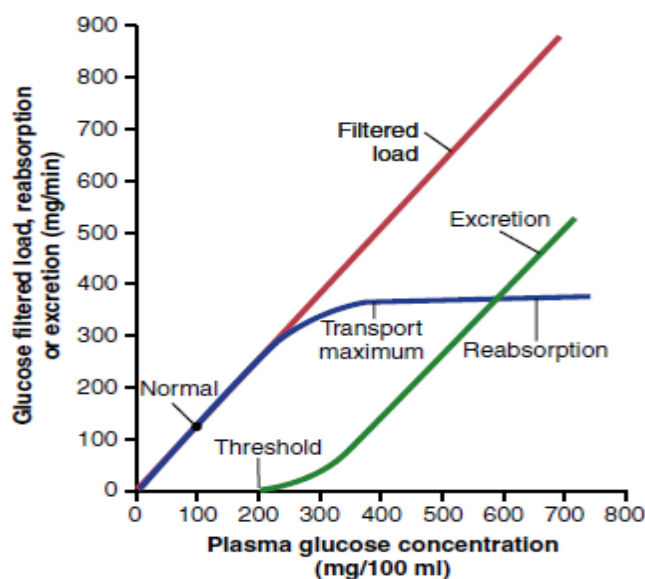
*بازجذب از راه های ترانس سلولار یا پاراسلولار صورت میگیرد که راه پاراسلولار (بین سلول ها) انتشاری است ولی راه ترانس سلولار (داخل سلولی) انتشاری یا انتقال فعال است.

*پینوسیتوز انتقال فعال اولیه محسوب میشود.

ترانسپورت ماکزیمم:

یعنی اینکه کریری که ما داریم، به حداکثر سرعتش برسد. در ماشین های مسافری، هرچه مسافر بیشتر شود، سرعت رفت و آمد این ماشین ها هم بیشتر میشود. اما اگر مسافر ها بیش از حد زیاد باشند، با وجود اینکه این ماشین ها به حداکثر سرعت خود رسیدند، ولی باز هم مسافر اضافه می آید (ترنسپورت ماکزیمم در همین مایه ها است!) رابطه غلظت سرعت انتشار ساده اینگونه است که هرچه گرادیان بیشتر باشد سرعت انتشار نیز بیشتر است. اما در انتشار تسهیل شده این نمودار به پلاتو (کفه) میرسد. یعنی به حداکثر انتقال میرسد زیرا ناقل ها اشباع میشوند.

جهت باز جذب مواد در کلیه همچنین وضعیتی وجود دارد. یعنی یا مواد انتشاری اند و یا با حامل باشد که میتواند انتقال فعال یا انتشار تسهیل شده باشد.



اگر حامل داشته باشد، پلاتو دارد و اشباع میشود. گلوکز حامل دارد. غلظت قند خون نرمال $100 \frac{mg}{dL}$ است. بارتوبولی (بار توبولی = غلظت گلوکز پلاسما $\times GFR$ در دقیقه) گلوکز در حالت نرمال 180 گرم در 24 ساعت است که در دقیقه 125 میلی لیتر است. این عدد حاصل ضرب مقدار GFR در غلظت قندخون در میلی لیتر است. وقتی قند خون نرمال باشد فیلتراسیون و باز جذب کاملاً برابر هستند. یعنی کاملاً باز جذب شده و دفع ندارد. اگر قندخون 200 باشد بارتوبولی 250 میلی گرم در دقیقه است. در این زمان نیز هنوز هیچ قندی وارد

ادرار نمیشود. اما از 200 کم کم نفرون ها شروع به اشباع شدن میکنند (از 200 به بعد خط سبز شروع به شکل گیری میکند - 200 میلی گرم بر دسی لیتر آستانه شروع دفع قند از طریق ادرار است). در قندخون 300 همه نفرون ها به سطح اشباع خود میرسند و حامل ها به حداکثر سرعت میرسند و باز جذب به حداکثر مقدار و پلاتو (منحنی آبی) میرسد و دیگر باز جذب انجام نمیشود و هر چه قند فیلتره شود (از طریق ادرار) دفع میشود. (چون نمودار مربوط به دفع با نمودار مربوط به فیلتراسیون موازی میشود و باز جذب دیگر افزایش پیدا نمیکند). پس ترانسپورت ماکزیمم برای گلوکز در کلیه در غلظت قندخون 300 رخ میدهد. اما آشکار شدن قند داخل ادرار از غلظت 200 به بعد رخ میدهد. در واقع همه نفرون ها اشباع یکنواختی ندارند. مثال یک نفرون در غلظت 200 و یک نفرون در 210 اشباع میشود. اما در غلظت 300 همگی اشباع شدند.

* در نمودار بالا، خط قرمز بار توبولی و منحنی آبی میزان باز جذب و خط سبز میزان دفع را نشان میدهد

قانون ترانسپورت ماکزیمم برای موادی است که حامل دارند.

موادی که حامل ندارند طبق **گرادیان** منتقل میشوند.

قانون گرادیان زمان

هر چه گرادیان بیشتر سرعت انتقال بیشتر میشود و هر چه زمان در دسترس بودن بیشتر باشد (سرعت عبور از توبول) سرعت انتقال بیشتر میشود. و هر چه **Permeability** غشا بیشتر باشد سرعت انتقال بیشتر میشود.

مواد برای باز جذب تابع دو قانون اند:

قانون ترانسپورت ماکزیمم

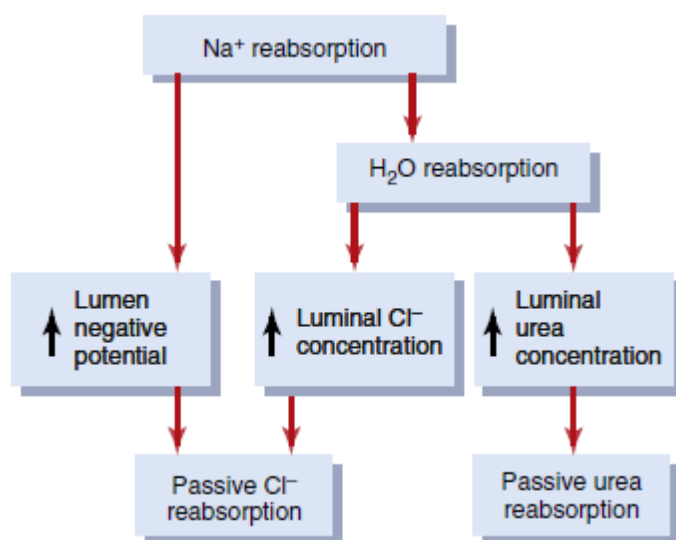
قانون گرادیان زمان

استثنا: سدیم همیشه باز جذبش فعال است. سدیم فقط در توبول پروگزیمال. سدیم دارای حامل و پمپ است پس باید اشباع شود اما در توبول پروگزیمال اشباع نمیشود (تابع ترانسپورت ماکزیمم نیست) و در اینجا تابع قانون گرادیان زمان است و انتشار بالایی دارد زیرا در فضای بین سلولی به علت وجود **tight junction** ها که نشت میدهند (لیکی اند) سدیم از فضای بین سلولی هم رد میشود. اما در سایر قسمت ها نه.

در طول توبول های کلیوی هر چه جلوتر میرویم میزان سفت بودن junction tight ها بیشتر میشود. نشتی ترین آنها در توبول پروگزیمال است. اما در مجاری جمع کننده بالاترین استحکام را دارد. همین قسمت باعث تضمین دفع اسید از بدن میشود.

آب به روش اسمز انتشار میکند و جذب میشود. هر ماده ای برداشته میشود، شیب اسمزی ایجاد میکند و اگر غشا نسبت به آب نفوذپذیر باشد، آب هم میرود.

*بیشترین انرژی کلیه صرف باز جذب سدیم میشود (کلید باز جذب اکثر مواد، باز جذب سدیم است)



طی هم انتقالی سدیم با گلوکز و آمینواسید یک ماده مثبت با دو ماده خنثی باز جذب میشود پس حاصل باز جذب سدیم خارج خالص بار مثبت از داخل توبول است. پس داخل توبول منفی میشود. پس آنیون ها در محیط منفی نمیماند مانند کلر. به این ترتیب سدیم باعث باز جذب کلر میشود. وقتی سدیم باز جذب میشود و کلر به دنبال آن باز جذب میشود شیب اسمزی ایجاد میشود که به دنبال آن آب نیز برداشته میشود. در نتیجه غلظت موادی که برداشته نشدند بالا میرود که گرادیان شیمیایی برای آنها ایجاد میشود که باعث باز جذب آنها میشود. (البته اگر غشا به آنها نفوذپذیر باشد) مانند اوره. (اوره کیری به اسم اوره ترنسپورتر یا UT دارد)

۵۰ درصد اوره فیلتره شده در توبول پروگزیمال باز جذب میشود.

فشار اسمزی کلئیدی مدولا بالاست. زیرا یکسری مواد محلول را به دام می اندازد. مجرای جمع کننده از مدولا رد میشود و خارج میشود و ادرار را بیرون میریزد.

اسمولاریته کورتکس ۳۰۰ است. اسمولاریته مدولا تدریجا زیاد میشود که در عمق مدولا ۱۲۰۰ تا ۱۴۰۰ است. ادراری که از این محیط رد میشود با محیط اطراف خود از نظر اسمولاریته باید به تعادل برسد. پس اسمولاریته ادرار هم باید بالا برود. یعنی باید آب از دست بدهد. پس دفع آب از بدن به این روش به حداقل میرسد.

هر چه قدرت کلیه در ایجاد هایپراسمولاریته و در حفظ آب بیشتر باشد تحمل به تشنگی بیشتر است و این یک مزیت است. تقریباً ۴۰ درصد موادی که اینجا به دام افتادند و باعث هایپراسمولاریته مدولا میشوند اوره است. یعنی بدن از یک ماده دفعی و زائد استفاده میکند تا قدرت خود را بالا ببرد. به همین دلیل در افراد دارای رژیم بدون پروتئین قدرت تغلیظ کنندگی ادرار کلیه کمتر میشود زیرا اوره ندارد.

یک دسته از داروهایی که برای فشار خون استفاده میشود داروهای گشاد کننده رگی است. این داروها باعث گشادی عروق و در نتیجه کاهش مقاومت و افزایش جریان خون میشود. در نتیجه این مواد اسموتیک برداشته شده و شسته میشوند در نتیجه ادرار کمتر غلیظ شده و دفع آب بیشتر میشود. یعنی این داروها قدرت تغلیظ کنندگی کلیه را کم میکنند.

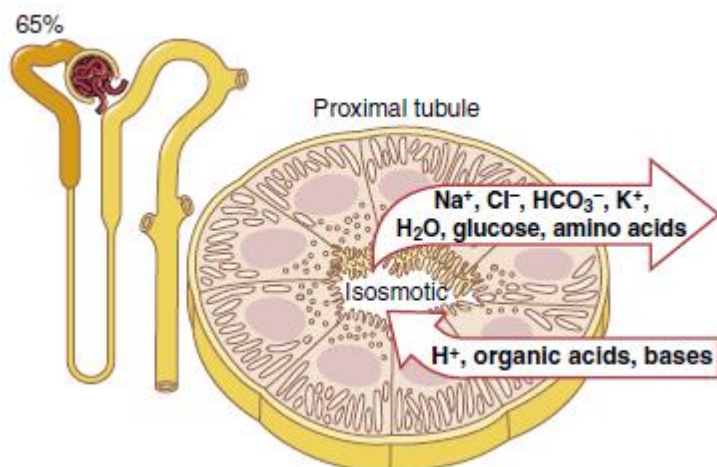
همانطور که گفته شد سه فرایند در دفع مواد زائد یا همان تولید ادرار نقش دارند:

۱. فیلتریشن ۲. باز جذب ۳. ترشح.

دفع ادراری = ترشح توبولی + فیلتریشن - باز جذب

میزان فیلتریشن بالا بوده، ۱۸۰ لیتر در ۲۴ ساعت یا ۱۲۵ میلی لیتر در دقیقه. که بیش از ۹۹ درصدش دوباره باز جذب میشود. یعنی از آن ۱۲۵ میلی لیتر GFR (میزان فیلتراسیون گلومرولی)، ۱۲۴ میلی لیترش باز جذب میشود. حال به بررسی فرایند باز جذب و نحوه انجام آن در هر بخش از توبول های کلیوی و میزان آن می پردازیم.

توبول پروگسیمال



توبول پروگسیمال از منظور حجمی بیشترین نقش را در باز جذب آب و بسیاری از الکترولیت ها را بر عهده دارد. درصدها و مقادیری که بیان می شود برای درک بهتر و مقایسه می باشد (حفظ دقیق اعداد لازم نیست). ۶۵ درصد آب و همچنین سدیم فیلتر شده در توبول پروگسیمال باز جذب میشود. برخی مواد دیگر نظیر یون پتاسیم هم در همین حدود در توبول پروگسیمال باز جذب می شود. برخی مواد دیگر درصد باز جذب بیشتری نسبت به مواد ذکر شده

دارند، مانند بیکربنات که حدودا ۸۵ تا ۹۰ درصد در توبول پروگسیمال باز جذب میشود.

همچنین آمینو اسیدها و گلوکز که ۱۰۰ درصد مقدار فیلتر شده آن ها در توبول پروگسیمال باز جذب میشود. بعضوی مواد دیگر، درصد باز جذب کمتری نسبت به آب و سدیم (۶۵ درصد) دارند. مثلا کلر حدود ۵۵ درصد و اوره حدود ۵۰ درصد باز جذب میشود.

توبول های پروگسیمال ظرفیت بالایی برای باز جذب فعال و غیرفعال دارند. این ظرفیت بالا ناشی از ویژگی های اختصاصی سلول های آن است.

* ترشح اسید و بازهای ارگانیک نیز توسط بخش پروگسیمال توبول کلیوی انجام میشود

Substance	Amount Filtered	Amount Reabsorbed	Amount Excreted	% of Filtered Load Reabsorbed
Glucose (g/day)	180	180	0	100
Bicarbonate (mEq/day)	4320	4318	2	>99.9
Sodium (mEq/day)	25,560	25,410	150	99.4
Chloride (mEq/day)	19,440	19,260	180	99.1
Potassium (mEq/day)	756	664	92	87.8
Urea (g/day)	46.8	23.4	23.4	50
Creatinine (g/day)	1.8	0	1.8	0

* دقت داشته باشید که باز جذب توبولی شامل مکانیسم های فعال و غیرفعال میباشد.

توبول پروگسیمال از نظر آناتومیکی به ۳ قطعه S1، S2 و S3 تقسیم میشود. بیشترین کاری که توبول پروگسیمال برای ما انجام میدهد، باز جذب ۱۰۰ درصدی گلوکز و آمینواسید و مقداری بیکربنات است توبول پروگسیمال از نظر عملکردی ساختار یک دستی ندارد و به دو نیمه تقسیم میشود: **نیمه اول و نیمه دوم**

نیمه ی اول (قطعه S1): تقریبا حدود ۹۰ درصد گلوکز در این بخش باز جذب میشود. این بخش دارای کونترنسپورتهایی است که هم در غشای بازولترال (سمتی از غشای سلولی که در تماس با فضای بین سلولی و عروق خونی است) و هم در

غشای اپیکال (سمتی از غشای سلولی که در تماس با لومن توبول کلیوی است) قرار دارند عملکرد این پروتئین ها کوپل (coupling) کردن مواد است، یعنی همزمان با سدیم به صورت هم انتقالی با سدیم، گلوکز یا آمینو اسید از داخل لومن برداشت میشود. که این فرایند باز جذب فعال ثانویه از خلال غشا توبولی نامیده میشود.

سدیم دارای بار مثبت و گلوکز و آمینو اسید بدون بار الکتریکی هستند. ورود یک کاتیون به همراه یک ماده بدون بار از

لومن به داخل سلول، سبب میشود که بار م بت خالص از توبول خارج شود. بنابراین داخل توبول را منفی میکند. پس نیمه ی اول توبول پروگسیمال سبب منفی شدن داخل لومن میشود.

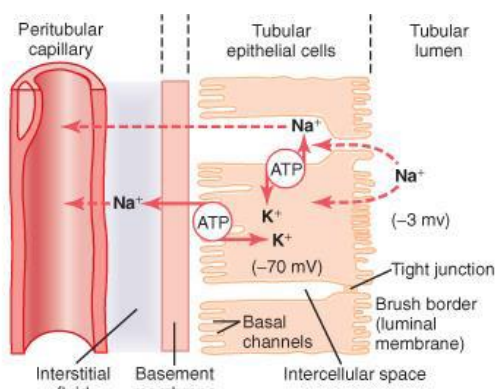
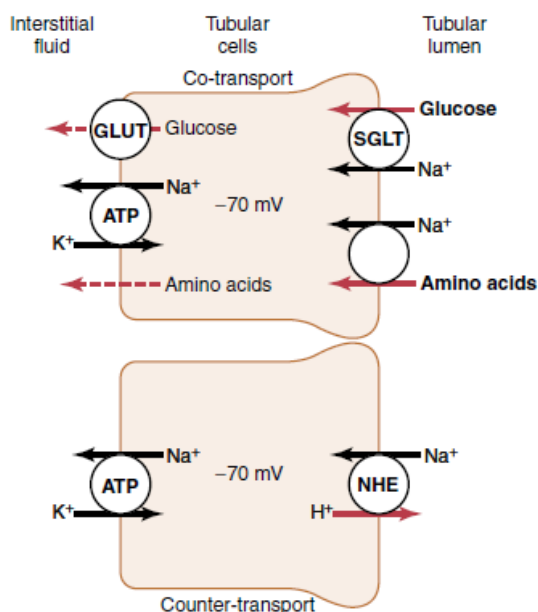
* به محل قرارگیری ناقل های غشایی دقت کنید.

SGLT: قرارگیری در غشای اپیکال (لبه بروسی سلول های توبول کلیوی) / سبب باز جذب گلوکز از فضای لومن به داخل سلول

GLUT: قرارگیری در غشای بازولترال / سبب انتقال گلوکز به خون (۲ نوع دارد که نوع ۱ در در نیمه دوم توبول پروگسیمال و نوع ۲ در نیمه اول توبول پروگسیمال قرار دارد)

Na-K ATPase: قرار گیری در غشای بازولترال / سبب حفظ گرادیان

سدیم



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

سلول های توبولی در غشای بازولترال خود، پمپ سدیم پتاسیم دارند که سه سدیم را خارج کرده و دو پتاسیم را وارد سلول میکند، که سبب کاهش سدیم داخل سلولی و در نتیجه منفی شدن داخل سلول میشود پس پمپ سدیم پتاسیم سبب میشود غلظت سدیم در داخل سلول کم شده و داخل سلول هم از نظر الکتریکی منفی بشود سدیم های موجود در داخل توبول هم که دارای بار مثبت هستند پس از نظر غلظتی، هم گرادیان الکتریکی هم گرادیان شیمیایی مساعد است

که یون های سدیم از داخل توبول وارد سلول بشوند، بنابراین عبور سدیم از غشای اپیکال میشود انتشار ! این انتشار یا انتشار ساده است یا تسهیل شده که بستگی به محل انجام آن دارد، در توبول پروگسیمال عبور سدیم از غشای اپیکال با فرایند انتشار تسهیل شده است . دانستیم عبور سدیم از غشای اپیکال سلول توبولی با فرایند انتشار تسهیل شده است که برای انجام این فرایند به وجود یک carrier نیاز است تا با انتشار سدیم به داخل سلول انرژی لازم برای انتقال همزمان گلوکز یا اسید های آمینه در خلاف جهت شیب غلظتشان به داخل سلول فراهم شود.

جمع بندی مراحل فرایند انتقال ثانویه در باز جذب سدیم و گلوکز / اسید آمینه:

1. ایجاد شیب سدیم توسط Na-K ATPase (انتقال فعال اولیه): این پمپ در غشای بازولترال سلول های توبول پروگسیمال قرار دارد و با مصرف ATP، ۳ یون سدیم را از سلول خارج و ۲ یون پتاسیم را به سلول وارد میکند در نتیجه غلظت سدیم در داخل سلول کاهش یافته و یک شیب الکتروشیمیایی برای سدیم ایجاد میشود (سدیم تمایل پیدا میکند که از لومن توبول به داخل سلول حرکت کند)
2. هم انتقالی گلوکز و اسید های آمینه با سدیم (انتقال فعال ثانویه): در غشای اپیکال سلول های توبولی ناقل های سیمپورتری وجود دارد که گلوکز را با Na (از طریق SGLT ها) و اسید آمینه را با Na (از طریق Na-AA Symporter) منتقل میکنند. این ناقل ها از انرژی خیره شده در شیب سدیم استفاده میکنند تا گلوکز و اسید های آمینه را برخلاف شیب غلظتشان به داخل سلول وارد کنند.
3. خروج گلوکز و اسید های آمینه به خون از طریق غشای بازولترال: پس از ورود گلوکز و اسید آمینه به سلول، گلوکز از طریق ناقل GLUT2 و اسید های آمینه از طریق ناقل های مخصوص خود به مویرگ اطراف توبول منتقل میشوند.

بنابراین فرایند عبور آمینو اسید و گلوکز از غشای اپیکال به صورت انتقال فعال ثانویه است عبور شان از غشا بازولترال هم با فرایند انتشار تسهیل شده که کریر های اختصاصی برای خودشان دارند.

*نکته: پینوسیتوز مکانیسم انتقال فعال برای باز جذب پروتئین هاست.

دقت کنید کریری که انتقال سدیم و گلوکز را انجام میدهد با کریری که سدیم و اسید آمینه را انتقال میدهد تفاوت دارد و یکی نیستند. کریری که سدیم و گلوکز را انتقال میدهد SGLT نام دارد. هم انتقال دهنده های سدیم-گلوکز دو نوع هستند: SGLT1 و SGLT2

در نیمه ی اول توبول پروگسیمال SGLT2 قرار دارد. گفتیم که این پروتئین ها در غشای اپیکال وجود دارند. ناقلی که گلوکز را به صورت انتشار تسهیل شده در فضای اینتراستیشیوم انتقال میدهد، GLUT2 نام دارد. پس SGLT2 در غشای اپیکال وجود دارد و GLUT2 در غشای بیزولترال (فقط هم در نیمه اول توبول پروگسیمال) وجود دارند.

SGLT2: دارای دو ویژگی High capacity و low affinity است. یعنی ظرفیت (capacity) بالایی برای انتقال گلوکز دارد اما تمایلش (Affinity) پایین است. پس جایی که هدف این است. حجم زیادی را بردارد باید کپسیتی بزرگی داشته باشد ولی آنجایی که قرار است نیروی زیادی اعمال یکنند باید افینیتی زیادی داشته باشد. پس در نیمه اول توبول پروگسیمال گلوکز خیلی زیاد است و احتیاج نیست SGLT دسال گلوکز بگردد. فقط کافی است که سریع انتقال بدهد به همین خاطر خصوصیت آن است که نسبت کوپل شدن سدیم گلوکزش هم یک به یک هست. انرژی یک سدیم کافی است که به عدد گلوکز را انتقال بدهد.

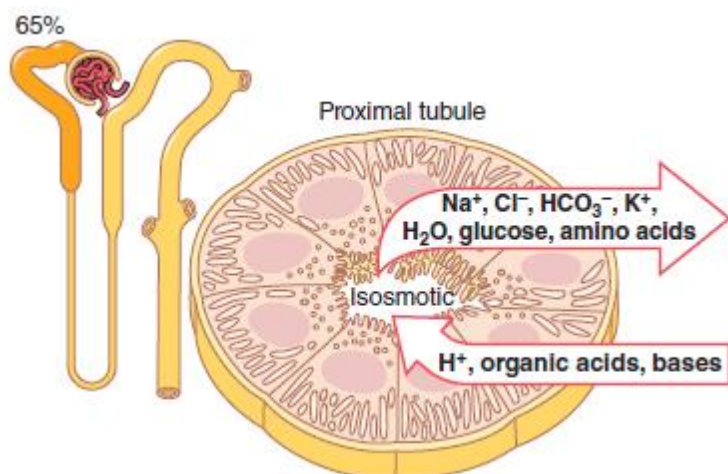
پس خصوصیت SGLT2 این است که در نیمه ی اول توبول پروگسیمال قرار دارد و این کریر باعث منفی شدن داخل لومن میشود.

نیمه دوم: در نیمه ی دوم دیگر گلوکز چندانی وجود ندارد و تا حدود ۹۰ درصد گلوکز برداشته شده است. پس دیگر گلوکز زیاد نیست و ناقل دیگر جوابگو نیست ناقلی که در نیمه ی اول توبول پروگسیمال وجود داشت باید ناقلی باشد که برعکس ناقل قبلی باشد یعنی با صرف انرژی گلوکز را پیدا کرده و آن را بردارد به همین خاطر در نیمه ی دوم ناقل

SGLT1 وجود دارد. این ناقل High affinity و Low capacity است نسبت کوپل شدن آن هم یک عدد گلوکز با دو یون سدیم است. زیرا گرادیان کاهش یافته و گلوکز زیادی در داخل توبول وجود ندارد. انرژی دو تا سدیم میتواند یک عدد گلوکز را با خودش وارد سلول کند.

پس در نیمه اول و دوم توبول پروگسیمال ناقل هایی که برای گلوکز در دو غشا وجود دارد با همدیگر متفاوت هستند و از نظر خصوصیات هم با یکدیگر فرق میکنند.

در نیمه اول مواد آلی با سدیم برداشته میشوند بنابراین باعث منفی شدن داخل لومن میشود؛ این منفی شدن باعث می شود که در نیمه دوم توبول پروگسیمال خروج شدید کلر داشته باشیم؛ بنابراین در نیمه دوم پروگسیمال اتفاق غالبی که میافتد فرار کلر است با وجود آنکه در نیمه دوم توبول پروگسیمال مواد آلی زیادی باقی نمانده اما کربنهایی برای انتقال مواد وجود دارد. تعدادی از این کربرها برای هم انتقالی سدیم با کلر است. در این بخش به دلیل اینکه کلر زیاد است سدیم را با کلر بر میدارند و انرژی کلر غالب است برای انتقال سدیم؛ یعنی انرژی کلر به انتقال سدیم کمک میکند بنابراین در نیمه دوم توبول پروگسیمال داخل توبول مثبت می شود. از نظر الکتریکی نیمه اول توبول پروگسیمال داخل توبول منفی است و نیمه ی دوم مثبت است علت منفی شدن لومن توبول در این بخش این است که اتفاق غالب خروج کلر است که یک ماده با بار منفی است.



با توجه به شکل در توبول پروگسیمال موادی که از داخل لومن برداشته میشوند سدیم کلر بیکربنات پتاسیم آب ، گلوکز و آمینو اسید هستند. مواد ترشح شده از توبول پروگسیمال شامل یون هیدروژن اسید و بازهای ارگانیک (املاح صفراوی اگزالات اورات کتکول آمین ها و PAH) میشود.

پیش تر دانستیم که فرایند ترشح عمدتاً در توبول پروگسیمال انجام میشود. گرچه پتاسیم در قسمتهای رو به آخر ترشح میشود.

راجع به ترشح یون هیدروژن توجه باشید که تقریباً میتوان گفت که همه قطعات توبولی کلیه در حالت عادی (در حالت اسیدوز منظورمان نیست) یون هیدروژن را ترشح میکنند حال قسمت هایی که نازک هستند مثل بخش های نازک نزولی و صعودی هنله چون از نظر متابولیک فعال نیستند یک مقدار نقششان در ترشح کم رنگ تر است

بازجذب بیکربنات: به خاطر داشته باشید که باز جذب آن فعال و غیر مستقیم است. باز جذب بیکربنات یک فرایند حیاتی برای حفظ تعادل اسید باز است؛ گفتیم که حدود ۸۰-۹۰ درصد بیکربنات فیلتر شده در توبول پروگسیمال باز جذب میشود. مراحل آن بدین صورت است:

1. ترشح یون H^+ به داخل لومن توبول
2. واکنش H^+ با HCO_3^- با این واکنش H_2CO_3 یا همان کربنیک اسید تولید میشود که به CO_2 و H_2O تجزیه میشود

3. انتشار CO_2 به داخل سلولهای توبولی

4. تولید مجدد HCO_3 در داخل سلول توبولی (ترکیب H_2O و CO_2 و تولید H_2CO_3 و تجزیه آن به یون هیدروژن و بیکربنات)

5. دفع H^+ تولید شده در سلول به فضای لومن اگر کربنات هایی که در گلومرول فیلتر شده اند را نشان دار کنیم هیچ گاه آن را داخل خون نخواهیم دید در حالی که اگر ما سدیم را نشان دار کنیم میبینیم که چند لحظه بعد درون خون است؛ به همین خاطر میگوییم غیر مستقیم یعنی در داخل سلول های اپیتلیال CO_2 و H_2O ترکیب میشوند و H_2CO_3 میسازند که تبدیل میشود به HCO_3 به علاوه H^+

دیدیم که H^+ ترشح میشود به داخل توبول و بی کربنات هم انتقال پیدا میکند به سمت خون یعنی این بی کربنات که میرود وارد خون میشود جدیداً ساخته شده است اما اشتباه نکنید این بی کربنات جدید نیست درست است که از نظر ساختمانی جدید است ولی از نظر حساب کتاب بدن ما یک بیکربنات جدید حساب نمی شود زیرا یون هیدروژنی که با HCO_3 داخل توبول ترکیب میشود و تبدیل به H_2CO_3 می شود و پس از آن تبدیل به CO_2 و H_2O میشود که CO_2 از طریق خون وریدی دفع میشود و H_2O هم جذب میشود. بنابراین این بی کربنات که قبلاً تو خون ما بوده است به داخل توبول آمده است و الان خنثی شد و از بین رفت بنابراین این بی کربنات جدید محسوب نمی شود به این موضوع دقت کنید چرا که در کلیه هم بیکربنات جدید ساخته میشود و هم با باز جذب بی کربنات هایی که فیلتره شده بیکربنات جدید داریم اما دو روش دیگر وجود دارد که در آن بیکربنات جدید ساخته میشود بعداً در فصل اسید و باز مطرح میشود که با آن دو روش بدن ما بی کربنات جدید هم میسازد.

راه اول برای ساخت بیکربنات جدید این است که یون هیدروژنی که به داخل لومن توبول ترشح میشود با بافری غیر از بی کربنات ترکیب بشود پس یکی از راه های ساخت بی کربنات جدید در کلیه چیست؟ یون هیدروژنی که در لومن توبول ترشح میشود با بیکربنات ترکیب نشود و با فسفات ترکیب بشود؛ حاصل این فرایند چیست؟ یک بی کربنات جدید به وجود می آید؛ در این حالت بدن ما بی کربنات از دست نداده است که یک کربنات هم گیرش بیاید و بگوییم یک به یک شده است.

راه دوم تجزیه گلوتامین است که در توبول پروگزیمال اتفاق میفتد در مباحث بعدی به طور مفصل توضیح داده میشود.

پس کلیه هم بی کربنات جدید میسازد و هم به این روش بی کربنات ها را باز جذب میکند حاصل این فرایند اضافه شدن یک کربنات جدید به بدن ما نیست اما اگر یون هیدروژنی که ترشح میشود به داخل توبول با بافری غیر از بی کربنات ترکیب شود که حاصل آن اضافه شدن یک بی کربنات جدید به بدن است.

روش بافری کردن کلیه جفت کردن تعداد یون هیدروژنی است که ترشح میشود به نسبت بی کربنات هایی که فیلتر شده اند. غلظت بیکربنات در خون ۱۲۴ است. اگر ۲۴ را در ۱۸۰ ضرب کنید عددی که به دست می آید تعداد بی کربنات هایی است که در ۲۴ ساعت فیلتر میشود برای اینکه PH بدن ما ثابت بماند کلیه باید همه ی آن بی کربنات هایی که فیلتر شدند را باز جذب بکند دیدیم که راه باز جذب بی کربنات ترشح یون هیدروژن است؛ پس باید به تعداد بیکربنات

هایی که فیلتر شدند یون هیدروژن باید ترشح شود حدود ۸۰ میلی اکی والان یون هیدروژن هم باید به عدد بدست آمده اضافه کنیم چرا؟ چون بدن ما هر ۲۴ ساعت ۸۰ میلی اکی والان اسید تولید میکند که باید آن ۸۰ تا اضافی ترشح بشود اگر ۱۸۰ را در ۲۴ ضرب بکنید ۴۳۲۰ میشود. ۸۰ تا هم اضافه میکنیم که باید مجموعاً ۴۴۰۰ تا یون هیدروژن در هر ۲۴ ساعت به داخل توبول ترشح بشود تا بدن در وضعیت نرمال ثابتش باقی بماند.

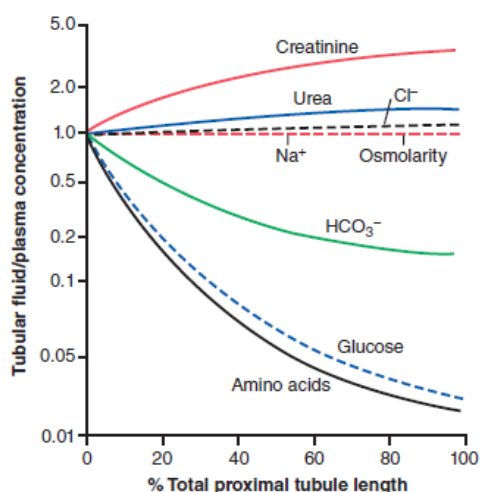
اگر فردی دچار اسیدوز بشود این فرد باید یک تعدادی اضافه بر ۴۴۰۰ تا یون هیدروژن ترشح بکند. یون های هیدروژن اضافی در داخل توبول دفع میشوند. اگر آزاد باشند باعث میشوند محیط درونی بدن اسیدی بشود و به بدن آسیب برساند؛ بنابراین با بفر دیگری ترکیب میشوند و چون دیگر همه ی بی کربنات ها باز جذب شده اند و بی کربناتی نیست با بفرهای دیگری نظیر فسفات یا سیستم آمونیاک آمونیوم ترکیب میشوند.

اگر فردی دچار آلكالوز شود در الكالوز اسید در بدن ما کم است و قلياً زیاد شده است، در آن زمان ۳۳۲۰ بی کربنات که فیلتر شده است یون های هیدروژن کمتر از ۳۳۲۰ ترشح میشود بنابراین تعدادی بی کربنات باقی می ماند و از طریق ادرار دفع میشود دقت کنید که همه بی کربنات ها باز جذب نمیشوند. عملکرد کلیه برای بافری اسید و باز تیترا کردن ناقص یون هیدروژن در برابر بیکربنات است؛ یعنی تعداد یون هیدروژن در برابر تعداد بیکربنات چه وضعیتی دارد اگر مساوی باشد هیچ اتفاقی در بدن ما نمی افتد یعنی بدن در حالت ثبات قرار دارد. اگر کمتر و بیشتر باشند در حالت اسیدوز و آلكالوز است.

نکته: با توجه به شکل داخل توبول پروگسیمال نوشته شده ایزواسموتیک؛ یعنی سراسر طول توبول پروگسیمال از نظر اسمولاریته ثابت باقی میماند در ابتدا ۳۰۰ است که برابر با خون است و در انتها هم ۳۰۰ چونکه درصد باز جذب آب و سدیم ۶۵ است. پس به خاطر اینکه باز جذب این دو تا باهم برابر است؛ به هر میزانی که سدیم برداشته شود آب هم برداشته میشود اصطلاحاً میگویند توبول پروگسیمال نفوذ پذیری اش به آب کامل است یعنی به هر میزانی که مواد محلول برداشته شود به دنبال آن آب هم برداشته میشود؛ بنابراین همیشه داخل توبول ایزواسموتیک باقی میماند.

تغییر غلظت در طول توبول پروگسیمال از نظر مقدار که میزان مواد قطعاً کم میشود؛ مثلاً مقدار سدیم در توبول پروگسیمال چه تغییری میکند؟ قطعاً ۶۵ درصد کم میشود اما از نظر غلظت چطور؟ گفته بودیم که در طول توبول پروگسیمال اسمولاریته ثابت است پس غلظت سدیم هم ثابت است؛ چرا؟

پاسخ سوال را ابتدا با توجه به تعریف مفهوم سنجش غلظت میدهم مقایسه غلظت بر اساس سنجش مقدار نسبت آن ماده به نسبت همان مقدار آب انجام میشود زمانی که هر دوی آنها به یک اندازه برداشت میشوند تغییر غلظتی نخواهیم داشت. بنابراین غلظت سدیم در توبول پروگسیمال هیچ تغییری نمیکند همه موادی که در صد باز جذب شان با آب برابر است یعنی ۶۵ درصد هستند غلظتشان در طول توبول پروگسیمال تغییر نمیکند اما موادی که باز جذب شان از آب بیشتر است تغییر غلظتشان چگونه است؟ مثلاً بی کربنات ۸۵ در صد گلوکز و آمینو اسید ۱۰۰ در صد مشخصاً غلظت



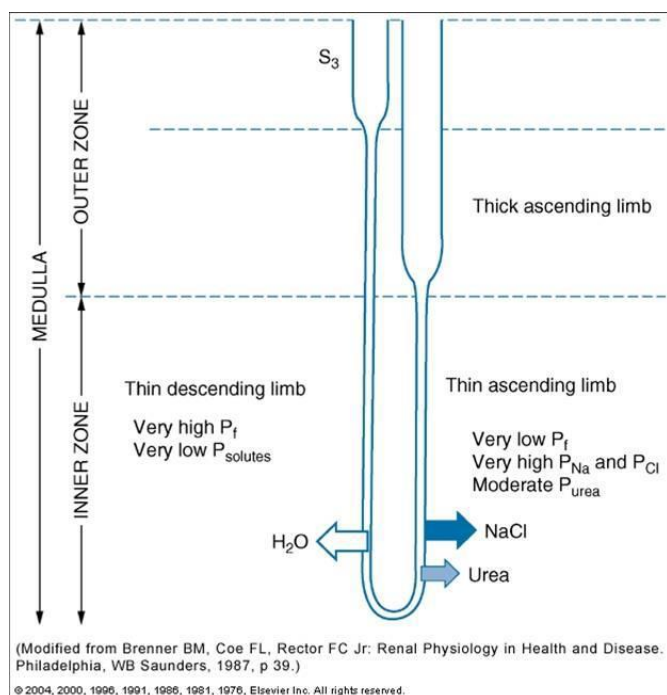
آنها در طول توبول پروگسیمال کم میشود همچنین موادی که درصد باز جذبشان از آب کمتر است مثل کلر اوره و کراتینین در طول توبول پروگسیمال غلظتشان زیاد میشود

پس برای سنجش تغییر غلظت در طول توبول پروگسیمال باید درصد باز جذب آن ماده را نسبت به آب بسنجیم.

*توبول پروگسیمال تنها جایی است که شاید فعالیت آن تحت تاثیر هیچ فاکتوری قرار نمیگیرد؛ همواره کار خود را انجام میدهد، چه فرد تشنه باشد یا نباشد، چه ADH باشد یا نباشد، همواره وظیفه خود را انجام میدهد. مثلاً ۶۵ درصد باز جذب مربوط به آب همیشه رخ میدهد.

Loop of Henle

دارای سه بخش میباشد نازک نزولی و بخش ضخیم صعودی و بخش نازک صعودی گاهی قطعه سوم توبول پروگسیمال هم که به آن S3 می گویند جز لوپ هنله حساب میشود چون این قسمت هم وارد مدولا میشود. اما طبق کتاب گایتون هنله را دارای ۳ بخش مذکور در نظر بگیرید سه قطعه هر کدام خصوصیات متفاوتی دارند؛

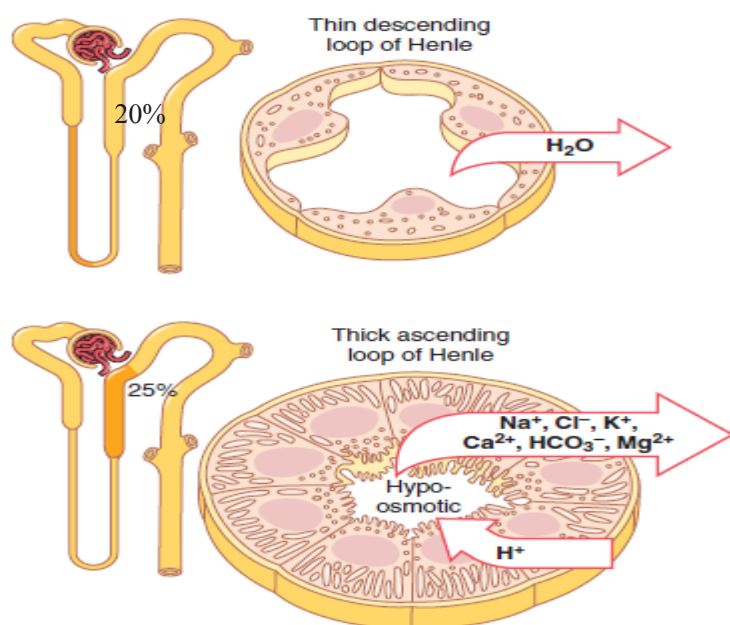


بخش نازک نزولی: بعد از کورتکس دارد به سمت عمق مدولا میرود میدانیم که مدولا پله پله اسمولاریته اش زیاد میشود و عمق مدولا دارای بیشترین اسمولاریته است پس بخش نازک نزولی دارد به سمت محیطی میرود که مرتباً اسمولاریته اش زیاد میشود خصوصیت دیواره نازک نزولی لوپ هنله غشا اپیتلیال نازک بدون لبه بروسی توبول پروگسیمال وظیفه اش این است که اجازه انتشار بدهد به هر ماده ای که میخواهد طبق گرادیانش انتشار پیدا بکند. به سمت پایین که میرویم چون محیط اطراف هایپر اسموتیک میشود این بخش هم باید هایپر اسموتیک بشود چگونه؟ یا باید آب از NaC دست بدهد یا مواد محلول بگیرد؛ اما چون نفوذ پذیرش به آب بیشتر است اتفاق اصلی که می افتد این است که هر چه به سمت پایین میرود مرتباً آب از دست میدهد بنابراین مقداری

آب از این بخش خارج میشود تا زمانی که در عمق لوپ هنله اسمولاریته لوپ هنله با اطرافش برابر میشود و مقداری اوره میگیرد.

غلظت مدولا: با توجه به وضعیت فرد متغیر است. بین ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ الی ۱۴۰۰ تغییر میکند. ۶۰۰ زمانی است که فرد آب زیاد خورده و ADH کم است؛ اما اگر در حالت تشنگی باشد و ADH در بدنش باشد، بین ۱۲۰۰ الی ۱۴۰۰ می شود پس غلظت عمق هنله هم فرق میکند. اگر مدولا ۶۰۰ باشد هنله هم ۶۰۰ می شود اگر مدولا ۱۲۰۰ باشد این هم میشود ۱۲۰۰.

درست است که ADH روی بخش نازک نزولی هیچ اثری به صورت مستقیم ندارد یعنی اصلاً این بخش گیرنده ای برایش ندارد اما روی مقدار باز جذب آب در همین قطعه هم به صورت غیر مستقیم اثر میکند. چگونه؟ اگر ADH باشد هاپیر اسمولاریته مدولاً بالا می‌رود بنابراین برای اینکه این بخش هم اسمولاریته اش دست بدهد؛ اگر ADH نباشد زیاد شود باید آب زیادتری از دست بدهد؛ اگر ADH نباشد، آب کمتری از دست میدهد.



پس اولین قطعه ای که ADH به صورت غیر مستقیم اثر می‌کند کدام قسمت است؟ **بخش نازک نزولی**
لوپ هنله

این ناحیه به آب بسیار نفوذ پذیر و نفوذپذیری متوسط به اکثر مواد محلول از جمله اوره و سدیم را دارد فرایند کاملاً غیر فعال است و هیچ انتقال فعالی رخ نمیدهد در عمق هم گفتیم به اسمولاریته ی محیط اطرافش میرسد

بخش نازک صعودی: نکته اول اینکه از اینجا به بعد نفوذ پذیری به آب وجود ندارد حرکت مواد در این بخش برعکس بوده و به سمت بالا می‌آید به سمت بالا می‌رود یعنی برخلاف اسمولاریته حرکت میکند اسمولاریته کم میشود بنابراین این بخش هم باید با محیط اطرافش به تعادل برسد یعنی کم بشود؛ چگونه کم می‌شود؟ یا آب بگیرد یا مواد محلول از دست بدهد؛ ولی گفتیم که نفوذ پذیری به آب ندارد بنابراین اتفاق غالبی که در اینجا می‌افتد خروج مواد محلول است و باز هم به روش انتشاری اما چرا انتشار؟ به حرکت مواد به سمت پایین به میزان زیادی آب خارج شده است علاوه بر آن یک مقداری هم اوره جذب توبول کلیوی میشود در نتیجه غلظت مواد محلول در عمق هنله بسیار زیاد است و با حرکت مواد به سمت بالا اسمولاریته باید روند کاهشی داشته باشد. بنابر اینکه غلظت مواد در این بخش بالا رفته و قرار است اسمولاریته کم شود پس در این بخش مواد محلول طبق شیب غلظتشان خارج میشوند؛ البته اوره برعکس است و بخش نازک صعودی اوره را به طور فعال دفع و به فضای مدولاً ترشح میکند نسبت ترشح NaCl نسبت به اوره در بخش نازک صعودی بسیار کمتر است؛ زیرا نفوذپذیری این بخش به اوره بسیار بیشتر از NaCl است. همین موضوع نقش بسیار مهمی در کاهش اسمولاریته بخش نازک صعودی دارد مجدداً تاکید میشود که همه این فرایندها با انتشار انجام میگیرد. در بخش نازک صعودی ADH به طور غیر مستقیم روی برداشت NaCl اثر می‌گذارد به عنوان مثال اگر ADH زیاد باشد اسمولاریته از ۱۲۰۰ باید به حدود ۴۰۰ برسد اما اگر ADH کم باشد اسمولاریته از حدود ۶۰۰ به حدود ۴۰۰ می‌رسد پس در حضور مقدار زیاد ADH لوله نازک صعودی NaCl بیشتری از دست میدهد

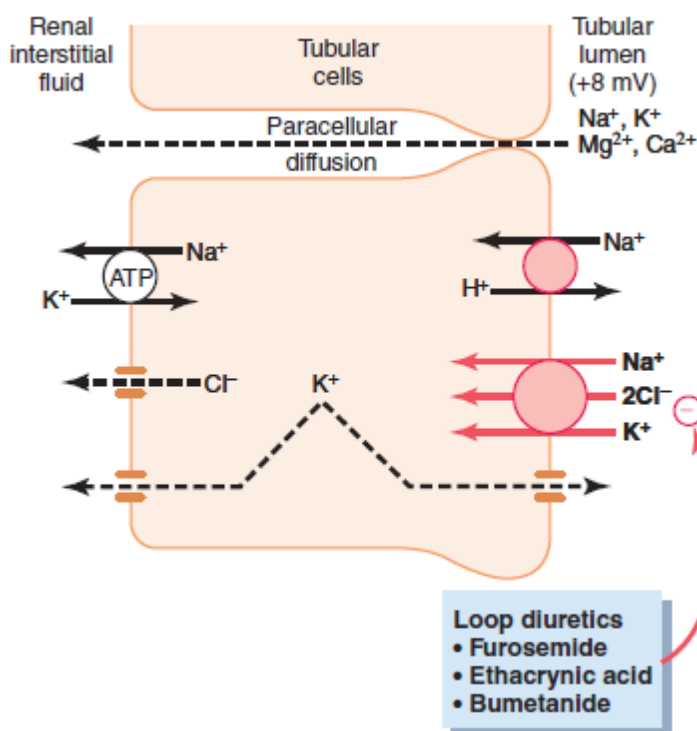
نکته: فرایند انتقال نمک و اوره در بخش نازک صعودی فقط به صورت **غیر فعال** است.

*در رابطه با اوره توبول پروگزیمال مثل لوله نازک نزولی نفوذپذیری به اوره را دارد نازک صعودی هم نیز مقداری اوره می‌گیرد اما از این به بعد اوره نفوذ پذیری ندارد

از اینجا به بعد دیگر سلول ها فعال بوده متابولیسم بالایی دارند و فرایند انتقال فعال انجام میدهند.

بخش ضخیم صعودی: عبور مواد در این بخش با مکانیسم های فعال و غیر فعال انجام میگردد. گفتیم که حدود ۲۰ درصد آب تراوش شده در قوس هنله باز جذب میشود و تقریباً کل این فرایند در بخش نازک نزولی رخ میدهد. بخش صعودی چه نازک و چه ضخیم به آب نفوذ ناپذیر است این ویژگی در تغلیظ ادرار نقش دارد. بخش ضخیم صعودی دارای سلول های اپیتلیال ضخیم بوده که از نظر متابولیکی فعال هستند و قادر به باز جذب فعال سدیم و پتاسیم و کلر هستند حدود ۲۵ درصد مواد فیلتر شده سدیم و کلر و پتاسیم در قوس هنله باز جذب میشوند که بخش اعظم آن توسط قطعه صعودی ضخیم رخ میدهد. همچنین مواد دیگری مانند منیزیم، کلسیم و بیکربنات در این بخش باز جذب قابل توجهی دارند پمپ Na-K ATPase در غشا بازولترال سلول های اپیتلیال در باز جذب مواد در این بخش نقش مهمی ایفا میکنند. دقت شود ظرفیت باز جذب قطعه نازک صعودی نسبت به ضخیم صعودی بسیار کمتر است و تقریباً هیچ مقداری از مواد محلول را باز جذب نمیکند.

از نظر اسمولاریته قطعه ضخیم صعودی هاپیو اسموتیک میشود یعنی در عمق هنله که ۱۲۰۰ بود هنگامی که به اینجا میرسد به زیر ۳۰۰ میرسد میگوییم هاپیو است یعنی از ۳۰۰ کمتر است و به حدود ۱۰۰ کاهش پیدا می کند.



مکانیزم ش چطوری است؟ در بخش ضخیم صعودی

لوپ هنله در غشای بازولترال پمپ سدیم پتاسیم وجود دارد و گرادیان برای سدیم ایجاد میکند سدیم از سلول خارج شده سدیم داخل سلول کم و درون سلول هم منفی میشود حال سدیم تمایل دارد از داخل توبول بیاید و وارد سلول بشود. در این بخش کریری که سدیم را وارد سلول میکند دیگر از آن کریرهای SGLT و مثلاً سدیم کلر نیست اینجا کریری که وجود دارد NKCC2 نامیده میشود. یک سدیم یک پتاسیم و دو تا کلر را با همدیگر کو ترانسپورت میکند؛ از انرژی پتانسیل ناشی از انتشار NHE سدیم به داخل سلول استفاده کرده و پتاسیم را بر خلاف گرادیان غلظت به داخل سلول باز جذب میکند. اگر از نظر الکتریکی به این فرایند دقت کنید میبینید که خنثی است دو بار مثبت به همراه دو

بار منفی وارد سلول میشوند؛ اما این فرایند باعث مثبت شدن داخل لومن میشود چگونه؟ چون که پتاسیم از هر دو غشا وارد سلول می شود به شکل فوق دقت کنید غلظت پتاسیم درون سلول بسیار بالا میرود پس یک مقداری از پتاسیم به سمت فضای داخل لومن نشت میکند و یک مقدار هم به سمت داخل فضای بین سلولی این پتاسیم هایی که به داخل لومن بر میگردند باعث مثبت شدن داخل لومن میشوند و این مثبت شدن داخل لومن باعث میشود که کاتیونهایی مثل سدیم پتاسیم، منیزیم کلسیم از فضای پارا سلولی فرار کنند و جذب شوند به شکل صفحه قبل دقت کنید

با توجه به شکل فوق میبینید در قطعه ضخیم صعودی یک مکانیسم متقابل سدیم هیدروژن در غشای اپیکال (لومنی) وجود دارد که مسئول باز جذب سدیم و ترشح هیدروژن در این بخش است.

نکته: قطعه ضخیم صعودی هنله محل اثر دیورتیک ادرار آور های قوس شامل فوروزماید، اسیدا تاکرینیک و بومتانید است. همه این داروها اثر NKCC را مهار میکنند.

پمپ NKCC به دو فرم کار میکند اصطلاحاً میگویند دارای دو مود است

1. فرم NKCC

2. فرم NACL

اگر ADH باشد به فرم NKCC کار میکند و اگر ADH در بدن ما نباشد به فرم NACL کار میکند.

اگر به فرم NaCl کار بکند یک سدیم و یک کلر را وارد میکند که از نظر الکتریکی خنثی است؛ زمانی که وارد سلول بشوند سدیم از طریق پمپ خارج شده و کلر هم از طریق کانالی در غشای بازولترال به شکل صفحه قبل دقت کنید خارج میشود. در این حالت ماده دیگری هم برنمیگردد بنابراین به فرم NACL داخل لومن مثبت نمی شود؛ زمانی که مثبت نشود کاتیون ها دیگر باز جذب نمی شوند اگر کاتیونها باز جذب نشوند، داخل مدولا خیلی هایپر اسموتیک نمی شود.

وظیفه ADH چیست؟ باز جذب آب چگونه؟ آیا آب در بدن ما پمپ دارد؟ خیر پمپ ندارد و فقط کانال دریچه دار دارد که آکوآپورین ها هستند مثلاً این کانال را در این دیوار قرار بدهیم وقتی گرادیانی برایش ایجاد نشده باشد چطوری آب حرکت میکند؟ پس ADH اولین کاری که میکند این است که گرادیان را برای آب ایجاد بکند یعنی مدولا را هایپراسموتیک بکند و بعد در قسمت های بعدی کانال آبی قرار بدهد تا آب طبق آن گرادیان حرکت کند یکی از روش هایی که گرادیان ایجاد میکند به همین صورت است که باعث میشود پمپ به فرم NKCC کار بکند پس باز جذب را در این قطعه زیاد میکند وقتی باز جذب در این قطعه زیاد شد باز جذب مقاومت محلول اینجا هایپراسموتیک میشود در قسمتهای بعدی که نفوذ پذیری به آب دارند آب طبق گرادیانش حرکت میکند.

مقایسه دیگری از دو فرم NKCC و فرم NACL: اگر به فرم NACL باشد فقط سدیم و کلر را باز جذب میکند ولی اگر به فرم NKCC باشد علاوه بر سدیم و کلر به روش مستقیم به روش غیر مستقیم هم سدیم و پتاسیم و کاتیونهای دو ظرفیتی برداشته میشود.

اگر در سوال امتحانی مطرح شد که کدام از اینها جزو وظایف ADH است؟ افزایش باز جذب منیزیم افزایش باز جذب کلسیم افزایش باز جذب سدیم و پتاسیم هم جزو وظایف اش فقط این نیست که کانال های آکوآپورینی نوع ۲ را در غشای اپیکال قرار دهد.

نکته ی دیگری که در شکل نشان داده شده بود دیورتیک ها هستند که به داروهایی گفته میشوند که باعث افزایش حجم ادرار میشوند به آنها mooder هم می گویند.

مودر ها یا دیورتیک ها داروهایی هستند که به افرادی داده میشود که آب بدنشان زیاد است و این داروها با افزایش دفع ادرار (دیورز) به کاهش حجم مایعات بدن و تنظیم فشار خون کمک میکند؛ مثلاً افرادی که دچار آدم یا هایپرنتشن شده اند. این افراد باید دفع ادرارشان زیاد شود تا آب اضافی از بدن خارج شود و در نتیجه فشار خونشان کم شود و یا ادمشان از بین برود.

یک دسته از دیورتیک ها دیورتیکهای لوپ نامیده میشوند که محل اثر آنها روی لوپ هنله است. مکانیسم اثر شان چگونه است؟ اختصاصاً NKCC را مهار میکنند اگر این پمپ مهار شود مواد محلول برداشته نشده و دفع می شوند. همچنین آب هم دفع میشود بنابراین دفع آب و الکترولیتها از بدن افزایش یافته و حجم مایعات بدن کاهش پیدا میکند موارد مصرف این دسته از دیورتیکها آدم شدید و هایپر کالمی

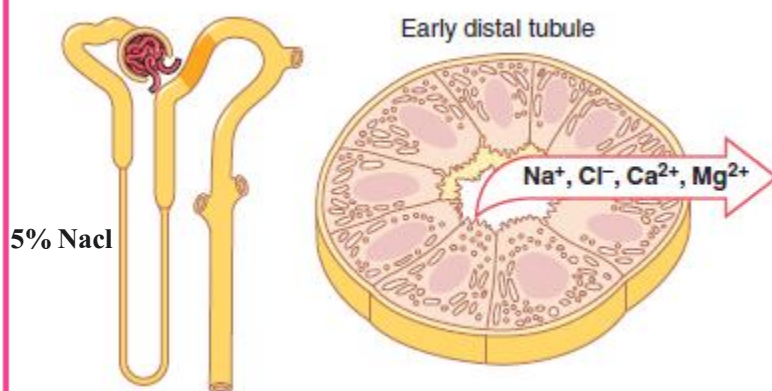
نمونه ی بارز این دسته فوروزماید با نام تجاری لازیکس (Lasix) است که هم به صورت آمپول و هم به صورت قرص استفاده میشود کسانی که فشار خون بالا دارند اکثراً از این دارو استفاده میکنند اگر از بیمار پرسید که هنگام مصرف دارو چه اتفاقی می افتد؟ میگوید مکرراً دفع ادرار دارم زیرا این دارو حجم ادرار را زیاد کرده در واقع سبب تولید ادرار رقیق با حجم زیاد میشود. بعضی از خوراکی ها هم چنین خاصیتی دارند یعنی با مصرف آنها حجم ادرار و در نتیجه دفع ادرار زیاد میشود مانند هندوانه و نوشیدنی های کافئین دار همانند چای و قهوه کاکائو هم به عنوان یک دیورتیک خفیف عنوان میشود. از دارو های دیگر میتوان به اتاکیرینیک اسید و بومتانید اشاره کرد.

توبول دیستال

از ماکولا دنسا اولین بخش توبول دیستال به بعد را توبول دیستال در نظر میگیریم خصوصیات نیمه ی اول توبول دیستال همانند بخش ضخیم صعودی لوپ هنله است؛ یعنی به آب نفوذ پذیری ندارد اما مواد محلول را برداشت میکند بنابراین داخل توبول را هایپواسموتیک میکند.

توبول دیستال ساختار یکدستی ندارد و نیمه اول با نیمه دوم تفاوت دارد.

*در توبول دیستال، ۵ درصد مواد محلول جذب میشوند

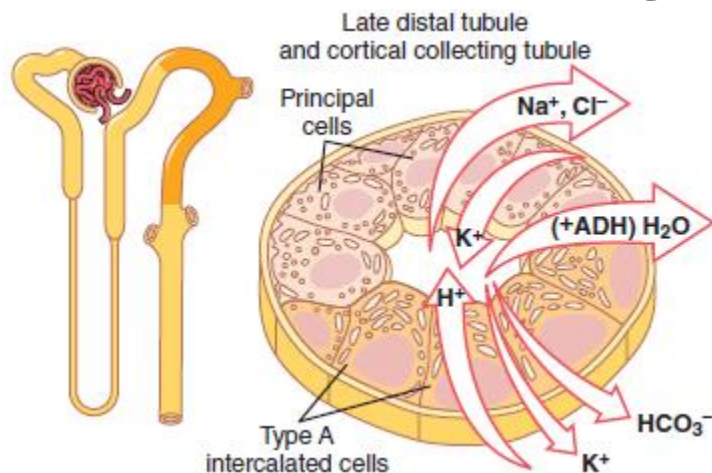


بخش بعدی توبول دیستال (طبق گفته استاد این بخش نیمه اول توبول دیستال نامیده میشود) پیچ خورده است و بسیاری از ویژگی های قطعه صعودی ضخیم قوس هنله را دارد به این معنا که اکثر یونها نظیر سدیم پتاسیم، کلسیم منیزیم و کلر را باز جذب میکند اما نسبت به آب و اوره نفوذ ناپذیر است. به همین دلیل به آن قطعه رقیق کننده می گویند زیرا

مایع توبولی را رقیق میکند قطعه اصلی رقیق کننده بخش ضخیم صعودی هنله است؛ زیرا باعث میشود که اسمولاریته داخل توبول از پلاسما کمتر شده و به حدود ۱۰۰ کاهش پیدا کند. این قطعه از توبول دیستال بخش اول توبول

اسمولاریته را از ۱۰۰ هم پایین تر می آورد. (در کتاب های سطح بالاتر از گایتون بخش ضخیم صعودی هنله قطعه رقیق کننده در نظر گرفته میشود)

در حدود ۵ درصد سدیم کلرید تراوش شده در بخش ابتدایی توپول دیستال باز جذب میشود.



یک دسته دیگر از دیورتیک ها به اسم دیورتیک های تیازیدی (مثل هیدروکلروتیازید و کلرتالیدون) هم انتقال دهنده سدیم کلر را مهار میکنند و باعث افزایش حجم ادرار میشوند این دیورتیک ها برای درمان بیماری هایی نظیر فشار خون بالا و نارسایی قلبی به کار میروند.

با توجه به شکل هم ناقل سدیم کلر در غشای اپیکال کلرید سدیم را از مجرای توپولی به داخل سلول آورده با روش انتشار تسهیل شده و همچنین پمپ Na-K

ATPase سدیم را از غشای بازولترال خارج از سلول میفرستد. دقت کنید که کلر از میان کانال های کلر در غشای بازولترال به بیرون از سلول به داخل مایع بینابینی منتشر میشود.

از وسط توپول دیستال به بعد را نیمه دوم توپول دیستال (LDT) و مجرای جمع کننده قشری (CCD) می نامیم.

به این دلیل آنکه این دو بخش از نظر خصوصیات و عملکرد مانند هم هستند با هم بررسی میشوند؛ این دو بخش از ۲ نوع سلول متمایز تشکیل شده اند

1. سلول های اصلی

2. سلول های اینتر کاله یا بینابینی

سلول های اصلی این سلولها سدیم کلر و آب را از مجرا باز جذب و پتاسیم را به مجرا ترشح میکند.

دقت شود که در این بخش هم توانایی باز جذب و هم توانایی ترشح برای یون پتاسیم وجود دارد.

در این بخش برداشت آب هم ممکن است صورت گیرد اما فقط در حضور ADH

باز جذب آب از این قطعه توپولی به غلظت ADH بستگی دارد.

* اثر ADH از کورتکس شروع می شود تا بیشتر آب در کورتکس برداشته شود

* نفوذپذیری در توپول های کلیوی از وسط توپول دیستال به بعد، به واسطه ADH ایجاد میشود. یعنی از اینجا به بعد گیرنده ADH وجود دارد. البته اشتباه نشود! در بخش قبلی توپول هم گیرنده ADH وجود داشت اما سبب نفوذپذیری به اب نمیشد؛ بلکه روی NKCC اثر میگذاشت. اما از اینجا به بعد، ADH سبب گنجانده شدن آکوپورین ها در غشا میشود.

سلول های اصلی سدیم را باز جذب و پتاسیم را ترشح میکنند

در غشا بازولترال سلول های اصلی سدیم را از سلول Na-k خارج و به داخل جریان خون پمپ میکند؛ پمپ ATPase این فرایند سدیم درون سلول را کاهش میدهد و با ایجاد شیب الکترو شیمیایی سدیم از طریق کانال های اختصاصی سدیمی ENAC به صورت غیر فعال وارد سلول های اصلی میشود این کانالها تحت کنترل شدید آلدوسترون هستند؛ آلدوسترون با افزایش بیان و فعالیت N باز جذب سدیم را تقویت میکند. سلول های اصلی پتاسیم را در دو مرحله از خون به مجرای توبولی ترشح میکند

(۱) پمپ سدیم پتاسیم پتاسیم را به سلول وارد میکند و غلظت پتاسیم درون سلولی را بالا میرد افزایش فعالیت این پمپ تحت تاثیر آلدوسترون سبب تجمع یون پتاسیم درون سلول میشود.

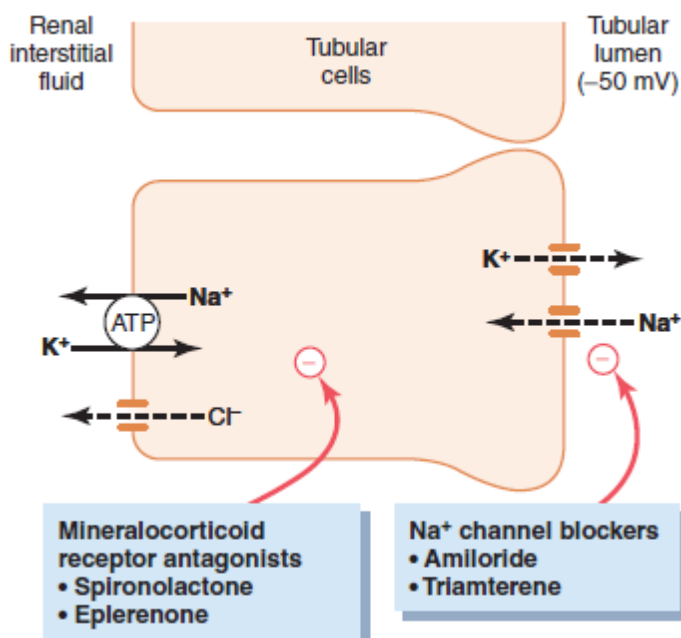
(۲) پتاسیم از طریق کانال های پتاسیمی در جهت گرادیان غلظت به صورت غیر فعال از غشا اپیکال به مایع توبولی منتشر میشود.

هورمونی در بدن به نام آلدوسترون از بخش قشری غده ی فوق کلیوی ترشح میشود؛ وظیفه اش این است که سبب افزایش باز جذب سدیم و ترشح پتاسیم بشود بنابراین آلدوسترون باعث تحریک سلولهای اصلی در نیمه ی دوم توبول دیستال و مجرای جمع کننده ی میشود.

دسته بعدی دیورتیک ها که به آن دیورتیک های نگهدارنده ی پتاسیم میگویند روی سلول های اصلی اثر میکند. این دیورتیک ها دو دسته هستند

1. بلاکرهاى کانال سدیم (آمیلوراید و تریامترن)

این بلاکرها مستقیماً ورود سدیم به سلول از طریق کانال های ENAC را مهار میکنند در نتیجه سدیم از مایع توبولی باز جذب نشده و دفع آب و سدیم زیاد می شود. همچنین سبب کاهش غلظت سدیم درون سلولی و در نتیجه کاهش پمپ کردن سدیم توسط پمپ سدیم پتاسیم میشود کاهش پمپ کردن سدیم کاهش پمپ کردن پتاسیم را نیز به دنبال دارد که نهایتاً سبب کاهش ترشح پتاسیم از کانال های پتاسیمی میشود؛ نتیجه این فرایند کاهش ترشح پتاسیم است.



سایر دیورتیکها را به بیمارانی میدهند که غلظت پتاسیم خونشان بالا هم میباشد تا سبب دفع پتاسیم هم بشوند. اگر بیماری که غلظت پتاسیمش کم یا نرمال است از این دسته دیورتیک ها به جز نگهدارنده پتاسیم مصرف کند غلظت

پتاسیم خونش کمتر میشود. دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم را به بیمارانی میدهند که غلظت پتاسیم بالایی ندارند تا پتاسیم خونش حفظ شود.

2. آنتاگونیست های آلدوسترون (اسپیرونولاکتون و اپلرون) آنتاگونیست های گیرنده مینرالوکورتیکوئید هستند که با آلدوسترون بر سر جایگاه های گیرنده در سلول اصلی رقابت و در نتیجه اثر مهاری آلدوسترون را بر بازجذب و سدیم و ترشح پتاسیم مهار میکند.

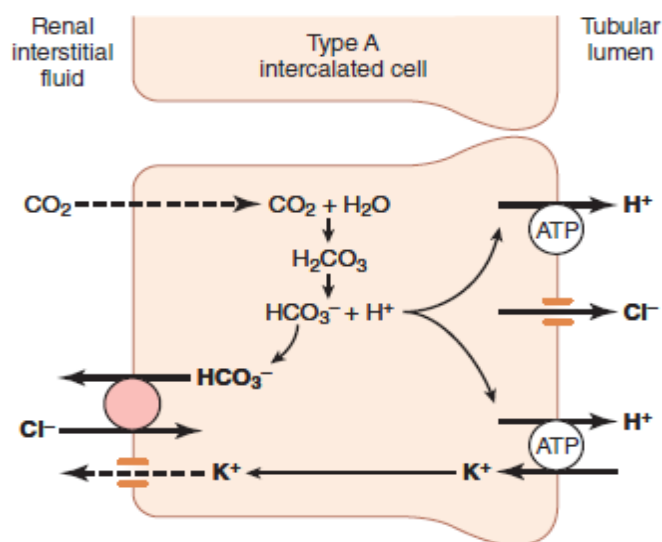
حاصل کار این دو دسته همسان است و سبب افزایش دفع آب و سدیم میشوند و پتاسیم را در بدن نگه می دارند به همین خاطر داروهای دیورتیک نگهدارنده پتاسیم میگویند (این دو دسته دیورتیک دفع پتاسیم از ادرار را کاهش میدهند)

سلول های اینترکاله

سلولهای اینتر کاله دو دسته هستند

1. تایپ A یا آلفا

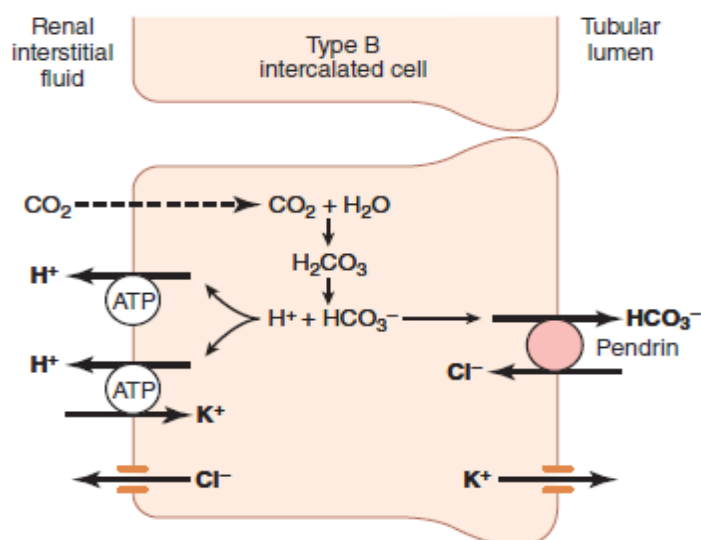
2. تایپ B یا بتا



سلول های اینترکاله در تنظیم اسید و باز نقش دارند.

۳۰ تا ۴۰ درصد سلولهای توبول های جمع کننده و مجاری جمع کننده را تشکیل میدهند.

سلول های آلفا کربن دی اکسید را با آب ترکیب میکنند تا کربنیک اسید تولید شود که به یون هیدروژن و بی کربنات تجزیه میشوند تا به اینجا تمام ترشح H با کانتر پورت سدیم بود یعنی یک سدیم که برداشته می شود یک + ترشح میشود که این عمل انرژی زیادی ندارد و نمیتواند گرادیان زیادی برای ایجاد کند نهایتاً سه تا ده برابر گرادیان H ایجاد میکند و این نمیتواند سبب دفع اسید از بدن شود؛ اما از اینجا به بعد دیگر انتقال فعال اولیه برای H+ داریم یعنی پمپ H داریم که H را به داخل توبول پمپ میکند. یا اینکه کانتر پورت پمپ هیدروژن پتاسیم ATP تاز است که H ترشح میکند هر دو هم با انتقال فعال اولیه صورت میگیرد. این میتواند تا ده هزار برابر H+ گرادیان ایجاد کند؛ بنابراین این قطعه محل

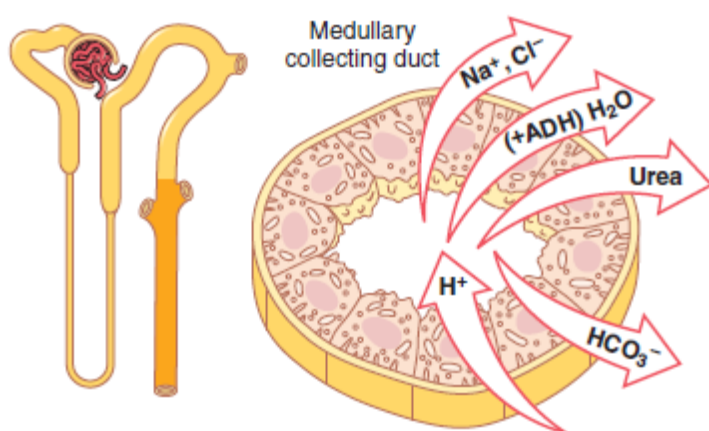


اصلی تضمین دفع اسید از بدن ما است نه توبول پروگزیمال یا لوپ هنله که پمپ سدیم هیدروژن ATP تاز داشتند. دقت

داشته باشید که بی کربنات هم وارد خون میشود ولی این H^+ باز با بی کربنات ترکیب میشود و حاصل اینکار باز هم یک بی کربنات جدید نیست اینتر کاله A در دفع هیدروژن و باز جذب بیکربنات در اسیدوز نقش مهمی ایفا میکند. همچنین در باز جذب پتاسیم نیز نقش دارد.

اینتر کاله ی B برعکس A است یعنی بیکربنات را به مجرای توبولی ترشح و هیدروژن را باز جذب میکند؛ لذا در آلكالوز مهم هستند. این سلول ها هم H^+ را میسازند اما آن را به سمت خون میفرستد و بی کربنات را به سمت داخل لومن میفرستد و سبب دفع بی کربنات میشود.

بنابراین اینترکاله ی B در زمان **آلكالوز** فعال میشود و اینتر کاله A در زمان **اسیدوز** و چون در بدن ما اکثر مواقع اسید زیاد هست بنابراین اکثر مواقع اینتر کاله A فعال هست؛ پس اسیدوز و آلكالوز بر غلظت پتاسیم خون نیز اثر دارند.



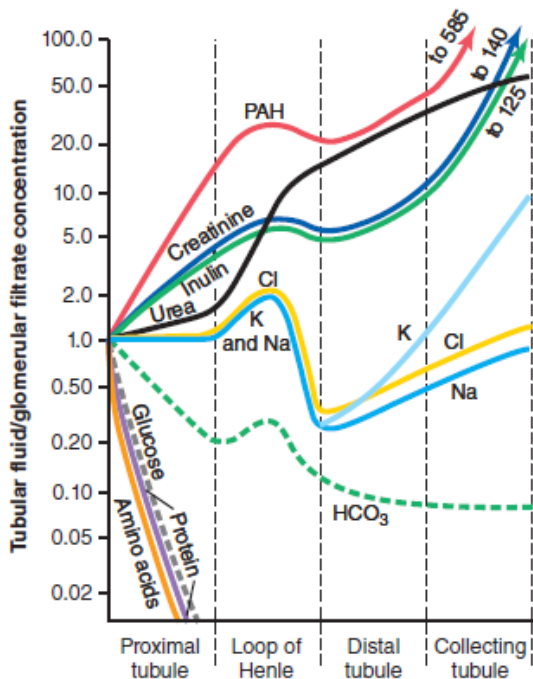
مجاری جمع کننده ی مدولاری

ابتدا مروری بر نفوذ پذیری به اوره داشته باشیم
توبول پروگزیمال نفوذ پذیری به اوره دارد ۵۰ درصد اوره در توبول پروگزیمال باز جذب می شود.
بخش نازک نزولی هنله نفوذ پذیری به اوره دارد یک مقداری اوره وارد توبول میشد.
بخش نازک صعودی هنله هم نفوذ پذیری به اوره دارد.
در مجاری جمع کننده، ADH باعث افزایش نفوذپذیری لوله جمع کننده مرکزی به اوره میشود

اما از اینجا به بعد یعنی بخش ضخیم صعودی لوپ هنله هیچ موقع نفوذ پذیری به اوره ندارد و فقط مواد محلول برداشته می شود در صورت وجود ADH آب هم برداشته میشود پس غلظت اوره شدیداً افزایش پیدا می کند این غلظت بالای اوره وقتی به مدولا میرسد به دلیل وجود نفوذ پذیری وارد مدولا میشود پس اوره مرتباً از این بخش خارج میشود و غلظت را در اینجا بالا میبرد و این اوره ی با غلظت بالا است که اکنون وارد بخش های نازک هم میشود؛ یک نوع چرخش اوره در داخل کلیه داریم اوره ریسرکولیشن در داخل کلیه مان هست. اوره با ورود به مدولا باعث هایپر اسمولاریته مدولا می شود که از اثرات ADH نیز همین است

تغییر غلظت مواد مختلف در طول توبول های کلیوی چگونه است؟

برای راهنما ابتدا به اینولین توجه کنید اینولین فیلتریشن آزاد داشت و همچنین باز جذب و ترشح نداشت؛ یعنی مقدار فیلتر شده اش برابر است با مقدار دفع شده اش پس اگر غلظتش در یک جایی کم و زیاد میشود بیانگر چیست؟ فقط بیانگر باز جذب آب هست؛ اگر آب باز جذب بشود غلظت اینولین زیاد میشود و اگر باز جذب نشود غلظت اینولین ثابت میماند با توجه به شکل میبینیم در طول توبول پروگزیمال غلظت اینولین ۳ برابر شده یعنی دو سوم آب در توبول پروگزیمال باز جذب میشود و فقط یک سومش باقی میماند (چون غلظت اینولین سه برابر شده است).



در نیمه اول لوپ هنله غلظت اینولین زیاد شده بنابراین آب خارج میشود؛ در نیمه دومش چون ثابت مانده پس یعنی آب خارج نشده نیمه ی اول توبول دیستال ثابت و از نیمه ی دوم آب خارج شده و دوباره اینولین صعودی شده و نهایتاً تا ۱۲۵ برابر غلظت اینولین زیاد شده است؛ یعنی از هر ۱۲۵ میلی لیتری GFR که داریم ۱۲۴ میلی لیتر باز جذب میشود و فقط یک میلی لیتر در داخل توبول میماند؛ به همین خاطر ۱۲۵ برابر غلظت اینولین افزایش پیدا کرده است. حال منحنی هر ماده ای که بالاتر از اینولین باشد یعنی ترشح دارد و هر ماده ای پایین تر از اینولین باشد یعنی باز جذب دارد برای باقی مواد در هر قطعه توبولی اگر غلظتش افزایش پیدا کرد یعنی

میزان باز جذب آن ماده از آب کمتر بوده و اگر کاهش پیدا کند یعنی باز جذب آن ماده از آب بیشتر بوده است. برای هر ماده میتوانید از این توجیه استفاده کنید.