تفريغ علم وظائف الأعضاء المرضي

اسم الموضوع: Renal

إعداد الصيدلاني/ة: Yara Mani

Soul Academy

لجان الدُّفعات

Structure of Blood vessels:

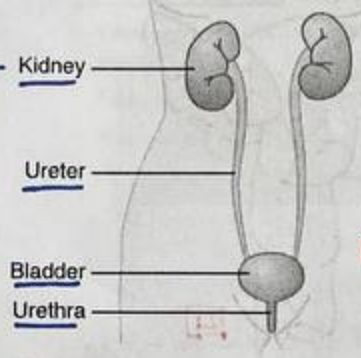
Artery → Arterioles → Aterior Capillaries (يتطلع من آخر الأنابيب على شكل) → Veinous Capillaries → Veinoles → Veins

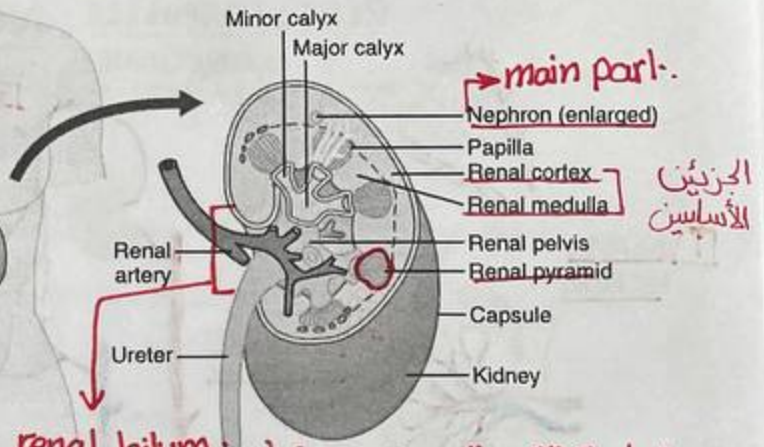
- لكن لايوجد (Veinoles) في الكلية
(Capillaries) تنقسم إلى (arteries)،
(arterioles) وبرجع تتجمع ويتعطينا
وبرجع تتكون (Capillaries) وبتعطينا
(Veins) ويتعطينا.

Pathophysiology-Renal Diseases
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

Renal System:

Bean Like Structure ←





renal hilum: هي المنطقة التي يدخل ويخرج منها الشريان والوريد.

Kidney functions

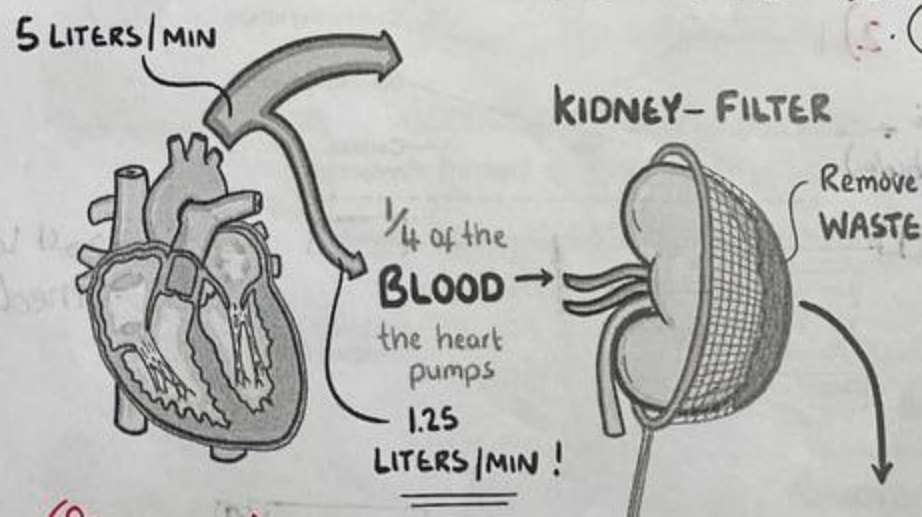
Plasma filtration:
- Maintain plasma volume.
- Eliminate metabolism waste.
- Excrete foreign compounds (drugs).

Secretion:
- Acid-base balance: eg, bicarbonate generation.

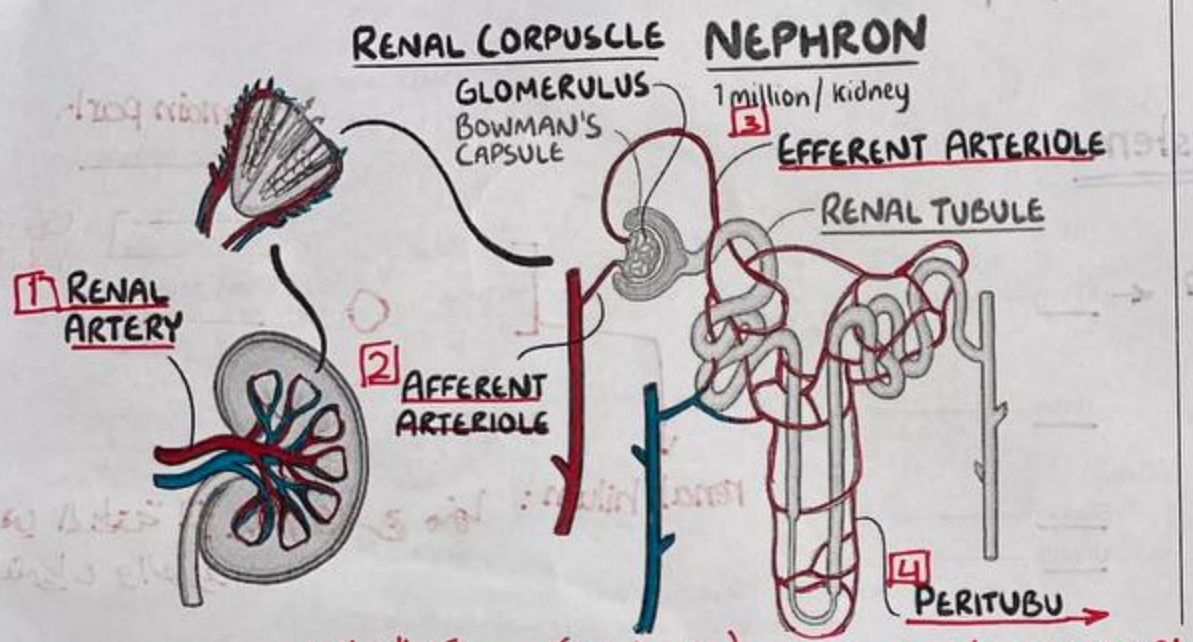
Reabsorption: reabsorb water and important solutes

Endocrine function:
- Secrete erythropoietin.
- Renin.
- Convert Vitamin D to the active form (1,25 dihydroxy vitamin D).

كمية الدم إلي بضخها القلب (Cardiac Output) إلي (Systemic circulation) هي (5 L/min)، ويوصل ~~القلب~~ للكلية ربع الكمية (1,25 L/min).

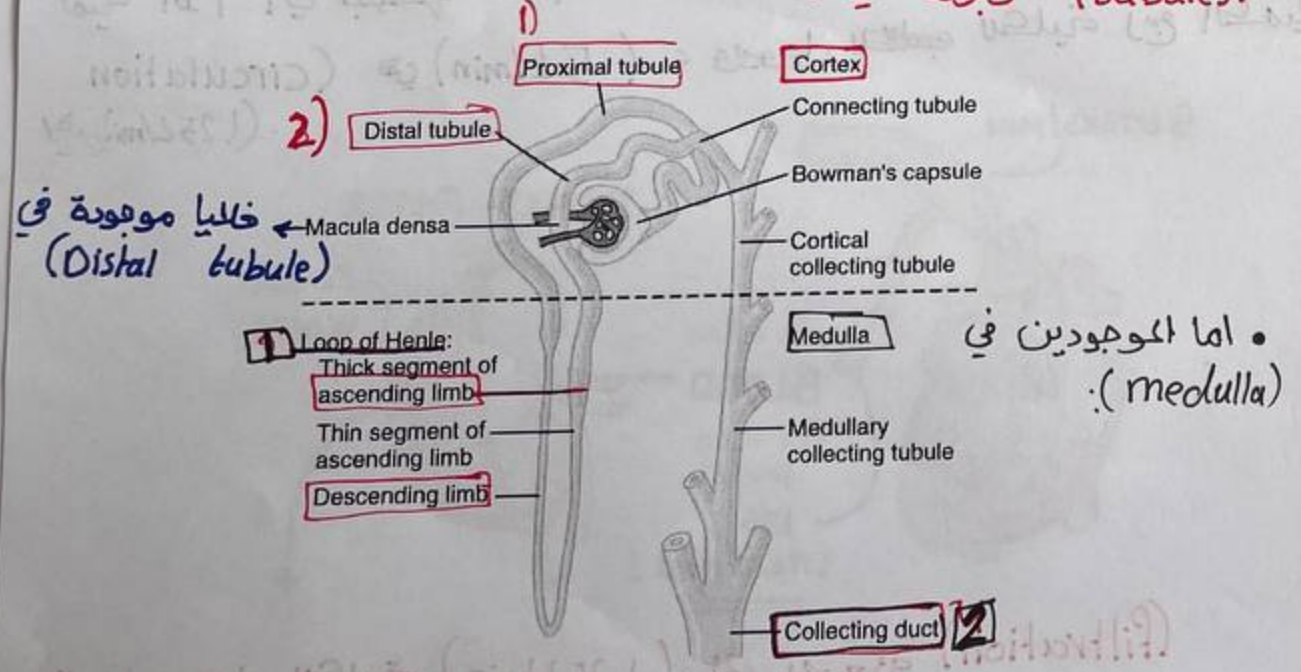


حتى لو يوصل للكلية (1.25 L/min)، إلي بصير له (Filtration) بالآخر هو (125 ml). لكن إلي بصير له (Filtration) (250 mL)



بعدين بترجع تطلع على شكل (renal vein)، رجوعًا إلى القلب.

- (renal Cortex) في الموجودة (tubules)



خلايا موجودة في (Distal tubule)

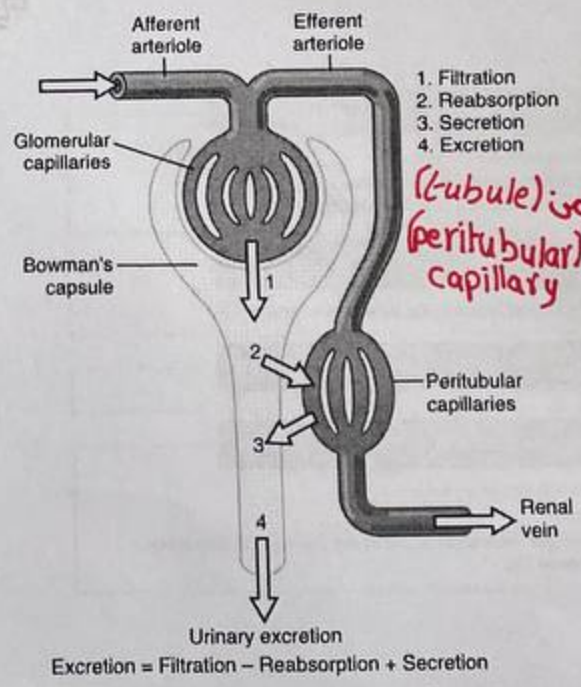
- اما الموجودين في (medulla):

ADRENALINE, ANGIOTENSIN II → ↑ ARTERIOLAR RESISTANCE → ↓ RENAL BLOOD FLOW

ANP, BNP → ↓ ARTERIOLAR RESISTANCE → ↑ RENAL BLOOD FLOW

AUTOREGULATION – KIDNEYS KEEP BLOOD FLOW CONSTANT OVER WIDE RANGE OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE

* **MYOGENIC MECHANISM** – SMOOTH MUSCLE CONTRACTS WHEN STRETCHED
* **TUBULOGLOMERULAR MECHANISM** – MACULA DENSA → ADENOSINE → AFFERENT ARTERIOLES VASOCONSTRICT



تعريفية

- **Filtration:** averages 20% of cardiac output.

من (tubule) إلى (peritubular) capillary

Reabsorption: highly variable and selective, most electrolytes (e.g., Na^+, K^+, Cl^-) and nutritional substances (e.g., glucose) are almost completely reabsorbed; most waste products (e.g., urea) are poorly reabsorbed.

Secretion: variable; important for rapidly excreting some waste products (e.g., H^+), foreign substances (including drugs), and toxins.

من (peritubular) Capillare إلى (tubule).

Renal Diseases

قبل ما بيوصل إلى (Renal Artery)
(Afferent Arteriole) رح يتفرع ويعطينا (capsule
ويتفرع داخل (Bowman's capsule) إلى
(Capillary)، بعدين بترجع تتجمع على شكل
(Efferent Arteriole) وبترجع تتفرع إلى (Peritubu
(Capillary)، ليش بتكون حوالين (tubules) ؟!

في عمليتين بتصير بين (cells) و (Capillary):

1. Reabsorption.
2. Secretion.

الآن (Peritubular Capillary) بتعمل (exchange)
مع (tubules) لأنه أصلًا الخلايا الموجودة في الكلية
موجودة داخل الأنابيب، مثل الخلايا الموجودة في
(distal tubule) وهي خلايا (macula densa).

فبصير (exchanges) بين (nutritional Substance) وبعض المعادن مع الخلايا الموجودة في (tubules).

بس تمر خلال (Efferent Arteriole)، ع (tubules)، ترجع تطلع من الكلية من منطقة اسمها (renal hilum)، بيدخل منها (renal artery) و بيخرج منها (renal vein).

العملية الاساسية إلي بتصير في (Capsule) هي عملية (filtration).

كمية الدم إلي بضخها القلب (CO) إلى (systemic circulation) هي (5L/min)، وبيوصل الكلية ربع هادي الكمية، يعني (1.25L)

طبقات (Capsule):

1) Endothelium:

فيها عبارة عن فتحات صغيرة (fenestration)
بمر فيها (Protein , Solute) ومابمر فيها (RBC).

[2] Basment Membrane:

~~(tiny molecular Solute) يسمح فلترة~~

يسمح فلترة (tiny molecule, Solute) إلي عبرة من (endothelium)، وهون (plasma protein) مايتمر، لانه الفتحات صغيرة، وشحنة البروتين سالبة والغشاء سالب فبتنافروا.

[3] EPithelium:

نوع الخلايا الموجودفها (Podocyte cell) ويوجد بينها (filtration suts) وهي عبارة عن فتحات والأشياء إلي مابتمر هي (RBC)(large protein) وبمر منه (ionic salts)(glucose)(H_2O).

هدا (RBC)(large protein) مابيرجعهم (efferent arterioles) فيرجعوا عن طريق (filtration) إلي برجع يتشعب إلى (Peritubular Capillary).

أمّا المواد إلي صارلهم (Filtration) يمرقوا من (tubule) ويوصلوا (duct).

في (Peritubular Capillary) يصير عنا:
(Reabsorption) (إعادة الامتصاص إلي الدم).
انتقال المواد من (tubules) إلى (Peritubular Capillary).

(Secretion)
بعض المواد إلي ماصير لهم (Filtration) ، يتنقل من (renal tubule) إلى (peritubular capillary) ويتكمل مسارها ويصير لها (excretion) عبر (urinary system).

(macula densa) هي خلايا حساسة للصوديوم لانها تحتويه على (chemo receptors) ، بتحفز اذا صار في خلل في (H^+) أو ($H_3C\bar{O}$) ، فهي بتحفز للصوديوم وبتزيد من (reabsorption)

(Osmolality) ← بتتعامل مع (dissolved particles)
الموجودة في الدم، مثل الصوديوم. اذا كان تركيز
(electrolytes) بتكون (Osmolality) عالي، (Na^+)
عالية، (Blood Volume) (Fluid Volume) بكون
قليل، فبكون عنّا (highly Concentrated electrolyt)
فبصير عنا تحفيز لل (osmoreceptors) في
(hypothalmas)، الغدة النخامية الخلفية
(Posterior pituitary gland) تعمل على إنتاج (ADH)
الهرمون الحافظ للرماد البول، بحفز على زيادة
إعادة الامتصاص للصوديوم والماء، فخلايا
(macula densa)، فبصير تركيز (Na^+) عندها طبيعي

(رنين - انجيوتنسن - الدستيرون)

• عندما يقل (Bb) يحفز على افراز (Angiotensin I)
ويتحوّل إلى (Angiotensin II) وبيعمل (Vasoconstriction)

!؟ Afferent ←
!؟ Efferent ← (Vasoconstriction) لكن هل بيعمل

Afferent) على (receptors) الـ (Angiotensin II regulation for) اذا بنعل (and efferent) رح يتحفز: (blood flow in kidney

Sympathetic: رح يفرز (adrenaline)، ورح يرتبط على (adrenergic receptors)، اسمه (alpha 1 adrenergic receptors) موجود على (Arterioles) ويحفز على إنتاج رينين ← انجيوتنسين I ← انجيوتنسين II ويعمل (vasoconstriction).

← اذا كانت نسبة (Angiotensin II) عالية، بصير (vasoconstriction) لـ (afferent and efferent). ويقل (renal blood flow)، لانه (vasoconstriction) بزيد (resistance) ويقل (GFR) وبالتالي كمية الدم إلي بتدخل (capsule) قليلة = كمية الدم إلي رح يصير لها (filtration) قليلة.

← فإذا صار (vasoconstriction) لـ (Afferent)،

رح يقل (renal blood flow) لكن بالمقابل الدم إلى رجع لـ (vein) أو (venous return) عالي و(preload) و(afterload) عالين برضو.

اذا كان (Bb) عالي ؟!

← كمية (Angiotensen) قليلة وهون (Angiotensen II) عنده قابلية (affinity) على ارتباطه بموقعه على (efferent) أكثر من ارتباطه على (Afferent) فبيعمل (vasoconstriction) لـ (efferent) وما بأثر على (Afferent) ، وكمية الدم الداخلة الى الكلية كاملة، (renal blood flow) عالي، لأنه بختبي الدم في الكلية ، وبالتالي (GFR) عالي

• لكن اذا عملنا (vasodilation) لـ (efferent) ، كمية (renal blood flow) بكون قليل ، (GFR) بكون قليل .

← (BP) قليل ، (Angiotensen II) بيرتبط بـ

ويعمل (α1 - adrenergic receptors)
(vasoconstriction) لـ (afferent) و (efferent).

← اذا كانت كمية الدم قليلة، (AngiotensenII)
فقط يرتبط على موقعه في (α1-adrenergic receptors)
ويعمل (efferent) في (vasoconstriction)
(efferent) لـ

← (Bb) عالي، يتم تنشيط رنين انجيوتنسن
الدستيرون، والجيوتنسن II والالدستيرون.

(AngiotensenII)

← يزيد من إعادة امتصاص (Na^+)
والماء في (Proximal tubule).

← يزيد من الالدستيرون، وهو الالدستيرون
يزيد من اعادة امتصاص (Na^+) (H_2O).

رنين انجيوتنسن الدستيرون، يزيد من (AngiotensenII)

(ADH) ← بزيد من اعادة امتصاص (Na^+) (H_2O).

← لما يوصله بصير (Vasoconstriction) بيتحفز عنّا
(ANP) (BNP) (العامل الاذيني المدِّر للصوديوم)

(ANP) ← (Atrial natriuretic peptide) يفرز من
(atrium).

(BNP) ← (Brain Natriuretic Peptide) يفرز من
(ventricle).

(NNP) ← (الذي يفرز من atrium)

(BNP) ← (B - natriuretic Peptide)، ~~[illegible]~~

بيشتغل عكس الادرينالين والأنجيوتنسن II
(dilation) لل (atrium) فبقلل
، رح نعيل (resistance) ، وبزيد من (renal Blood
من (flow).

الآن لما بكون عنّا مشكلة بكمية الدم أو
(Blood Volume) الداخلة لل (Kidney) قبل،
بتحاول الكلية من تلقاء نفسها تعدّل للوضع
(Imbalance → Balance) بتوهج، (Autoregulation)

1 Myogenic Mechanism:

هون الكلية من تلقاء نفسها بقل
(Constriction)
بنفس (Vasoconstriction) إلي بصير عن طريق
(Angiotensen II)، فكيف بتعمل هيك ؟!

هون الكلية باختصار (Osmolilaty)، اذا قلّت
كمية (Blood Volume)، كمية الصوديوم بتقل،
و الكمية الي رح يصيروا (Sensation) عن
طريق الخلايا بتقل، فبتحفز (Chemoreceptors)،
فطبيعي رح يصير عنا (macula densa cells)
(Constrictions).

2 Tubuloglomerular Mechanism:

يتم تحفيزها عن طريق (Macula densa cells)،
هرمون يعمل (adenosine) للادينوسين
(Vasoconstriction) لـ (Afferent).

← يحمي الكلية اذا قلت كمية الدم الداخله
إلى الكلية ، بفعل (Autoregulation) و
اذا مانفع ، بفعل تحفيز (رنين الخيوتنس
الدستيون).

لحتى نعرف اذا الشخص (analysis) • اهم عند (renal diseases) هو:
(Glucose) (GFR)
(Creatinine)

	Filtration	Reabsorption	Excretion
Water (liters/day)	180	179	1
Sodium (mmol/day)	25,560	25,410	150
Glucose (gm/day)	180	180	0
Creatinine (gm/day)	1.8	0	1.8

∴ (urine analysis) ← اذا طلع في (reabsorption) دائماً بصيرله

- شخص عنده سُكري.
- أدوية حالات التوتر والضغط.

عشان هيك ما بصيرله (excretion).

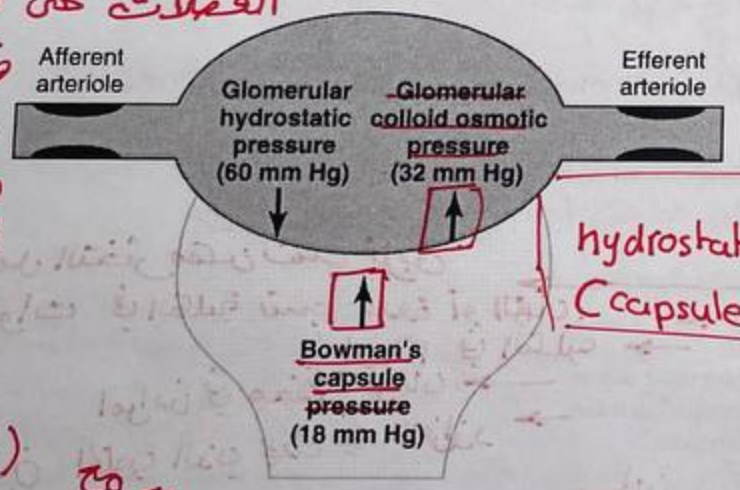
يتبع من عمليات الأيض في العضلات حتى تحصل طاقة، فالمفروض كله (excretion) بصيرله وما بصيرله إعادة امتصاص.

• كمية الدم الداخله إلى الكبسولة والي ح يصيرلها (filtration) في الدقيقة

Glomerular filtration

GFR = 125 ml/min = 180 liters/day.

- Plasma volume is filtered 60 times per day.
- Glomerular filtrate composition is about the same as plasma, except for large proteins
- Filtration fraction (GFR/renal plasma flow) = 0.2 (i.e., 20% of plasma is filtered)
- Factors affecting GFR:
  - Molecular size of the solute.
  - Charge of the solute: the basement membrane of the capillaries is negatively charged which repels the negatively charged ions and favors the cations.
  - Capillary hydrostatic pressure and Bowman's capsule hydrostatic pressure.



hydrostatic - (capsule + oncotic)

(Fluid)

ضغط الدم إلى (Filtration) صارله ← Net filtration pressure (10 mm Hg) = Glomerular hydrostatic pressure (60 mm Hg) − Bowman's capsule pressure (18 mm Hg) − Glomerular oncotic pressure (32 mm Hg) ← ح (Protein)

oncotic pressure ↑ ← (Protein ↑) < (Fluid ↓) *

عكس

Glomerular filtration pressure.

GLOMERULAR FILTRATION MEMBRANE
- Between blood & Bowman's space

GLOMERULAR FILTRATION RATE
- Amount of blood filtered each minute

STARLING FORCES
- Capillary hydrostatic pressure
- Capillary oncotic pressure
- Bowman's space hydrostatic pressure

NET ULTRAFILTRATION PRESSURE = Determines GFR, along with **FILTRATION COEFFICIENT (K_f)**

Clinical Significance of Proteinuria

- **Early detection of renal disease in at-risk patients**
  - **Hypertension**: hypertensive renal disease.
  - **Diabetes**: diabetic nephropathy.
  - **Pregnancy**: pre-eclampsia.
  - **Annual "check-up":** renal disease can be silent.
  - **Proteinuria can increase inflammation.**

ارتفاع الضغط السكري الحمل

Disorders of urine volume

Normally urine volume/24 hours ≈ 1-1.5 liter

Anuria (no urine excretion) is due to either:

- a. Total urinary obstruction.
- B. Vascular occlusion.

Oliguria - urine output / 24 hours is below 500 ml. ← اقل من السطر

Polyuria - urine output / 24 hours is above 3 liters. → over urine excretion.

Polyuria

Causes:

1. Excess fluid intake.
2. Hyperglycemia.
3. Diabetes insipidus. (decreased or absence of antidiuretic hormone) ← الهرمون المانع للادرار
4. Drugs → diuretics
   toxins → lithium

- **HEMATURIA:** means urine contains blood or RBCs.
- **Causes :**
  - Bleeding from anywhere in the renal tract:

- **A. Kidneys:**
  - i. Clotting disorders → مشكلة في عوامل التخثر ممكن تسبب نزيف
  - ii. Cyst → حصوات في الكلية تسبب عدوة أو التهاب.
  - iii. Tumor → اورام في الكلية
  - iv. Glomerular disease → امراض في محفظة بومان
  - v. Interstitial disease → امراض في السائل بين الخلوي الذي يحدث فيه الافرازد
  - vi. Infarction. ← ischemia، دم قليل يدخل الى الكلية وبالتالي كمية الاكسجين قليلة و قديمة أو (infarction) (necrosis).
- **B. Ureter:**
  - i. Cancer سرطان
  - ii. Stone حصوة
- **C. Urinary bladder:** infection → نتيجة وجود التهاب
- **D. Urethra:** trauma in the urethra.

امراض في السائل بين الخلوي الذي يحدث فيه الافرازد اعادة الامتصاص.

نتيجة ضربة على المنطقة الموجود فيها (urethra).

IgA = antigen

Hematuria

Haematuria:

a. Frank bleeding → دم مرئي في البول
b. Microscopical bleeding → دم غير مرئي في البول
"RBCs detected in urine by microscope"

- **Normally:**
  few RBCs are detected by microscope. → هو عبارة عن شرط يوضع في (urine) وعليه خطوط، كل خط يدل على شيء مثل (RBC)
- *Dipstick test can detect microscopical bleeding.
- *Dipstick test is positive during menstruation. → فترة الحيض
  ← عند Female

- **Examination of urine is helpful in establishing the cause of hematuria:**
  1. Presence of WBCs and micro-organisms suggests infection. → نزيف نتيجة وجود (infection or inflamation) في عضلة
  2. Presence of RBC casts suggests glomerular bleeding. → وجود خلايا الدم البيضاء في (urine) يدل على وجود التهاب أو عدوى

Hematuria

- **Red urine due to hematuria must be differentiated from other causes of red or black urine:**

1. **Hemoglobinuria**: red urine. → Hemoglobin → البروتين المسؤول عن نقل (O2) في الدم
   ← **Myoglobinuria**: very dark or black urine. → هاد بالعضلات
   ***Both show positive dipstick test but no RBCs on microscopy.**
2. **Food dye** → beetroot → هون عايكون دم بالبول، لكن اكل عيّن لونه، مثل الشمندر
3. **Porphyria** → urine darkens on standing → وراثي
4. **Alkaptonuria** → dark brown or dark urine → مرض وراثي ناتج عن تراكم حمض الكايتون في الجسم بسبب نقص إنزيم يسمى الهوموجينتس.
5. **Drugs:**
   * Senna (orange urine) → دواء إمساك
   * Rifampicin (orange urine) → مضاد حيوي لتصلب الشرايين
   * L. Dopa (the urine darkens on standing) → دواء لمرض في الأعصاب الموجودة في الدماغ.

انتاج البورفيرين بكمية كبيرة / متكرر

Hematuria

المنطقة الوسطى بين (epithelium and) (endothelium)

- **Glomerular bleeding suggests fracture in the glomerular basement membrane (GBM).** → انكسار
- **Glomerular bleeding may develop after strenuous exercise.** → تمارين مجهدة
- Recurrent episodes of gross hematuria associated with upper respiratory tract infection indicate IgA nephropathy: → بشكل متكرر
  Glomerulonephritis with deposition of IgA in mesangial cells.

بنفس معنى (Frank hematuria) يعني بشكل مرئي.

Proteinuria

- **Presence of abnormal concentration of proteins in the urine.**
  *proteinuria makes urine froth easily!

1. Low molecular weight proteins:

* normally low MW proteins are filtered at glomeruli but are absorbed by tubular cells.
* Less than 150 mg/day should appear in the urine.
* the appearance of more than 150mg of low MW proteins in the urine 24 hours means failure of reabsorption by tubular cells and **indicates tubular cell damage.**
* Proteinuria of low MW proteins more than 2g/day indicates **significant glomerular disease.**

IgA = Antigen.

يعني لو عنا ميكروب أو جسم غريب ، يتدخل الجسم ، (immune system will detect these bodies)

مثلاً ، البكتيريا يتعل (expressions) على سطحها عبارة عن جزيئات بنسميها (antigen) ممكن تكون سُكر.

هادي (antigen) يرتبط معا (antibody) إلي حفز على انتاجها الجهاز المناعي و يتشكل (complex) ، وممكن هاد (complex) يتجمع في الكلية في محفظة بومان ويعمل عنا (Glomerulonephritis).

Proteinuria

2. Albuminuria → مواضيع مع اللازما

* Normally albumin is not filtered at glomeruli.

* Presence of albumin in the urine is a positive sign of **glomerular disease.**

- Albuminuria is seen in the early stages of the glomerular disease of diabetes mellitus **"diabetic nephropathy".**

* Minor leakage of albumin into glomerular filtrate may occur temporarily after **vigorous exercise, fever and heart disease.**

تمارين مجهدة حرارة أمراض القلب

Orthostatic proteinuria:

- **Proteinuria** occurs only during the day
- **First-morning urine sample contains no protein.**
- Is usually benign in the absence of renal disease.

Nephrotic Syndrome → Proteinuria بتزيد

NEPHROTIC SYNDROME

- **Is due to the loss of large quantities of protein in the urine.**
- The signs and symptoms start to appear when **proteinuria is about 3.5 grams/day.**

- **Characteristics of nephrotic syndrome:**

1. Serum albumin is less than 3 grams/100 ml. (البروتين الموجود في الدم)
2. Signs of fluid retention or edema.
3. Proteinuria of more than 3.5 g/24 hours.

- **Causes of nephrotic syndrome:**

The diseases causing nephrotic syndrome always affect the glomeruli.

1. Glomerulonephritis → itis التهاب / عتوه
2. Systemic diseases:

"diabetic nephropathy, amyloidosis"

نسبة في الدم قليلة

احتباس السوائل في البطن (Ascites)

Clinical features of nephrotic syndrome

1. Edema

- * Is due to hypoalbuminemia and Na^+ retention.
- * Starts in lower limbs and extends to genitalia and lower abdomen (in severe cases).
- - Ascites occur early in children.
- * In the morning the edema is seen in the upper limbs and face.

2. Hypercoagulability

- * tendency for clot formation, is due to loss of anticoagulants.
- * It may lead to venous thrombosis and emboli formation.

3. Infection

- * is due to hypogammaglobulinemia → الجهاز المناعي ضد العدوى / الالتهابات

بروتين يضيع إخراج بالبول ويتشغل مع

4. Hypercholesterolemia

- * leads to arterial occlusion
- (enzymes involved in cholesterol metabolism are lost in urine).

اذا بيظهر بالبول / يكون نسبته قليلة في الدم.

Kidney

- نظام رنين انجوتنسن الدستيرون
- اذا كان الضغط قليل، يشتغل على:
  Collecting duct + distal convoluted tubule.
- ANP / BNP
- اذا كان الضغط عالي
- Tubules:
  1. proximal tubules.
  2. Loop of Henle.
  3. Distal tubule.
  4. Collecting duct.

- كمية الدم الداخلة إلى الكلية = (1/4 CO) = (1.25L)
- يكون الكمية إلي بصير لها (filtration) ، (125 mL)
- إلي بصير له (filtration) من (epithilum) إلى (basment membran) كل شي ما عدا (Larg protein, RBC)

- علاقة (Blood flow) مع (BP) علاقة عكسية بس يصير (resestance) عالي، (renal Blood flow) يكون قليل. (BP) يكون عالي اذا صار (afferent vasoconstriction).
- (afferent vasodilation) ، (resestance) قليل، (renal Blood Flow) عالي

- يتحفز (Sympathitic) عن طريق الأدرينالين، عن طريق (α-adrenargic receptors) الموجودة على (afferent) ويتحفز وينتج الجيوتنسن الدستيرون.

- يتشعب (renal artery) على شكل (afferent) يشتغل على محفظة بومان ويتشعب على شكل (capillary) ويتطلع منها على شكل (efferent)، وبرجع تتشعب على شكل (peritubular)، ويصير بينها وبين (tubule) (exchang) ← (secretion) ← (reabsorption).

- Cortex
- Medulla ← يتكون من
- Nephron ← اهم جزء هو (vein) ويتطلع (artery) ويدخل من منطقة اسمها (renal hilum).

Angiotensen II

يسبب (vasoconstriction) لـ (efferent)(afferent) ← اذا كانت نسبة الانجوتنسن II عالية.

يسبب (vasoconstriction) لـ (efferent) ← اذا كانت نسبة الانجوتنسن II قليلة.

(E1). (E2) prostaglandin

يسببوا (dilation) لـ (afferent) و (constriction) لـ (efferent) . (regulation BP) إلهم علاقة بـ فبتزيد من (renal blood flow) . (GFR↑).

Dopamine

يسبب (constriction) لـ (muscle + skin) ، ويسبب (dilation) للقلب والكلية (renal blood flow↑) . (GFR↑).