



جامعة حماة – كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول



الكيمياء الحيوية السريرية

CLINICAL BIOCHEMISTRY

المحاضرة الخامسة

د. أسامة مخزوم

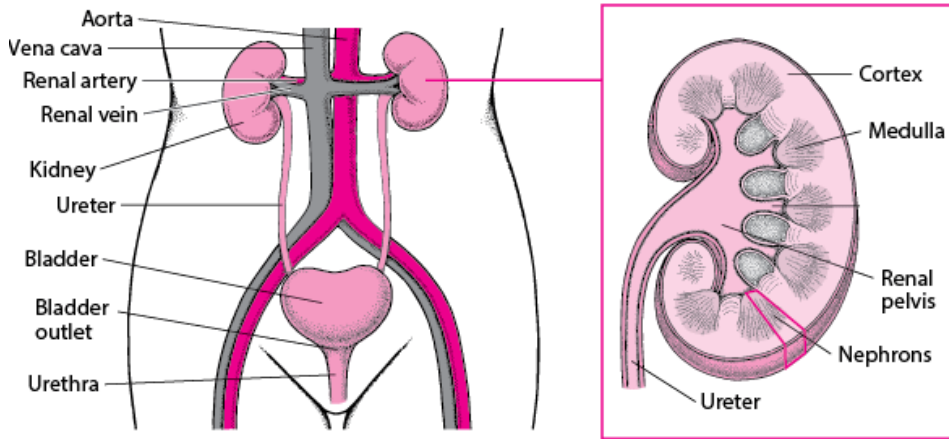
الأمراض الكلوية

مقدمة:

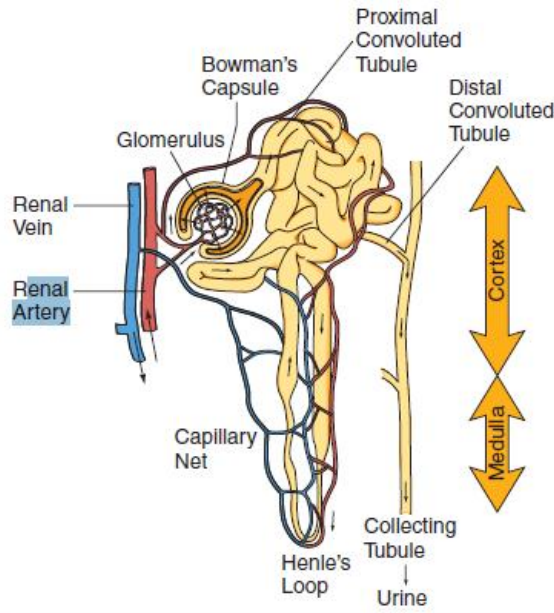
تعتبر الكليتين أعضاء حيوية هامة تؤدي العديد من الوظائف الهامة و المتنوعة، يملك كل إنسان كليتان تتوضعان على جانبي العمود الفقري خلف البرتوان .

المقطع الطولي يُظهر منطقتين بشكل واضح : منطقة خارجية تسمى القشرة cortex ومنطقة داخلية تسمى اللب medulla، كما يمكن أيضاً تمييز الحويضة pelvis وهي عبارة عن تجويف شبيه بالحوض في الجزء العلوي من الحالب يتجمع فيها البول المتشكل.

تملك كل كلية حالب ureter يصلها بالمثانة bladder حيث يتجمع البول مؤقتاً ليتم إطراره عن طريق الإحليل urethra.



تحتوي الكلية على النفرونات التي تعتبر الوحدات الوظيفية الأساسية، كل كلية تملك ما يقارب المليون نفرون، كل نفرون هو عبارة عن جهاز معقد يتألف من خمس أجزاء أساسية : كبيبة glomerulus تحيط بها محفظة بومان – الأنبوب القريب proximal tubule – عروة هانلي loop of Henle – الأنبوب البعيد distal tubule – الأنابيب الجامعة.



آلية عمل النفرون:

ينظم كل نفرون عمله لوحده بشكل منفصل عن النفرونات الأخرى.

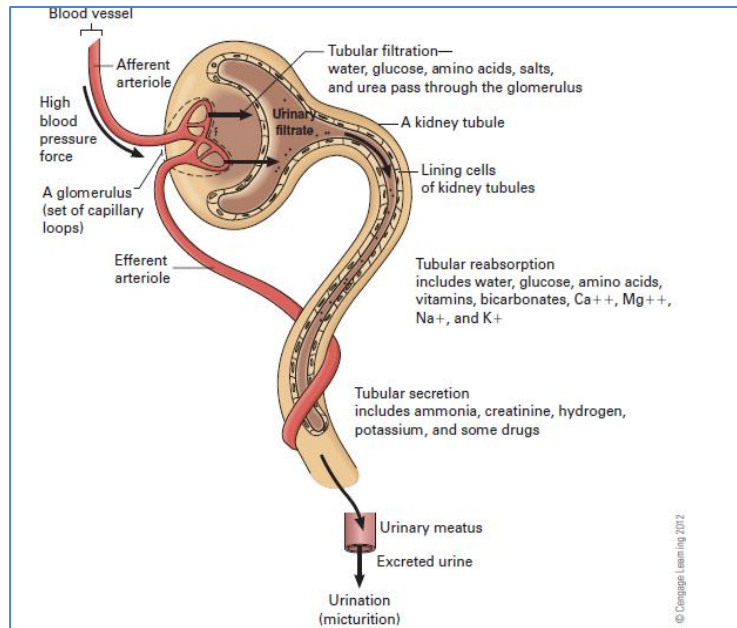
- ✓ بداية يمر الدم في المنطقة الكبيبية، و تتم عملية تصفية كبيرة و تطرح كمية كبيرة من الماء و المواد المنحلة فيه، وإن تصفية المواد المنحلة يعتمد على حجمها (أقل من 4 نانومتر) وعلى شحنتها (الجزئيات المتعادلة أو الإيجابية تمر بشكل أسهل من سلبية الشحنة).
- ✓ تتم إعادة امتصاص كمية من المواد المرتشحة في النبيب القريب.
- ✓ أما في عروة هانلي يتم إعادة امتصاص كميات كبيرة من الماء.
- ✓ في النبيب البعيد يتم إفراز بعض المواد ليتشكل البول النهائي و يطرح خارج الجسم.

تصب النفرونات في الأنابيب الجامعة ← الحويضة ← الحالب ← المثانة

و بالتالي فإن عملية تشكيل البول تمر بثلاث مراحل :

- 1- التصفية: هي حركة المواد من خلال غشاء التصفية الجسيم الكبيبي لتشكل الرشاحة.
- 2- إعادة الامتصاص النبيبي: حيث يعاد امتصاص المواد المنحلة عبر جدار النفرون إلى السائل الخلالي مثل السكر، الحموض الأمينية، الفيتامينات، البيكربونات، الكالسيوم، المغنيزيوم، الصوديوم، البوتاسيوم، كما يعاد امتصاص الماء عبر جدار النفرون. يمر الماء والمواد المنحلة من السلائل الخلالي إلى الشعيرات الدموية المحيطة بالنبيبات.
- 3- الإفراز النبيبي: تفرز المواد المنحلة عبر جدار النفرون إلى الرشاحة (البول) مثل البوتاسيوم، الهيدروجين، الكرياتينين، الأمونيا، بعض الأدوية.

إن أي خلل في أي وظيفة من الوظائف الثلاث تؤدي إلى مشاكل كبيرة، كمثال يتم تصفية 180 لتر من الماء في اليوم أي تعبر هذه الكميات عبر الكبيبات، في حين تتم إعادة امتصاص 99% منه في الأنابيب، وينطبق ذلك على كثير من المواد مثل الصوديوم والسكر والحموض الأمينية التي سنتم خسارتها بدون وظيفة إعادة الامتصاص في الأنابيب.



وظائف الجهاز البولي:

الجهاز البولي له دور حيوي في تنظيم العديد من العمليات في الجسم و أهم وظيفة يقوم بها هي ضبط حجم و تركيب سوائل الجسم، و تتم هذه العملية من خلال تضافر عدة آليات في الجسم.

و أهم هذه الوظائف :

TABLE 5-3. Hormones produced by the kidneys

HORMONE	FUNCTION
Erythropoietin	Stimulates red blood cell synthesis
Renin	Influences blood pressure
Active vitamin D ₃	Influences bone calcium levels

- 1- إطراح المستقلبات والمنتجات السامة المنحلة بالماء من الجسم عبر تشكيل البول مثل اليوريا.
- 2- التحكم بحجم الدم والضغط الدموي.
- 3- تنظيم التوازن الحمضي القلوي.
- 4- تفعيل فيتامين D.

جدول (1): الهرمونات المنتجة من الكلية

5- إنتاج الهرمونات الضرورية من أجل قيام أعضاء

وأنسجة الجسم بوظائفهم بشكل صحيح، مثل هرمون

الإريثروبويتين الضروري لإصطناع الكريات الحمراء والرينين. جدول (1)

TABLE 5-2. Hormones that influence kidney function

HORMONE	SITE OF PRODUCTION	FUNCTION
Aldosterone	Adrenal cortex	Regulates electrolytes, especially sodium and potassium
Antidiuretic hormone	Hypothalamus	Regulates water reabsorption
Atrial natriuretic peptide	Heart	Influences sodium excretion
Parathyroid hormone	Parathyroid	Regulates calcium reabsorption
Calcitonin	Thyroid	Inhibits calcium reabsorption

- تخضع الكلية في آلية عملها إلى العديد من الهرمونات وهي :

- 1- الألدوستيرون (إعادة امتصاص الصوديوم و طرح البوتاسيوم)
- 2- الهرمون المضاد للإبالة ADH
- 3- الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم ANP (يتحكم بطرح الصوديوم).
- 4- هرمونات جارات الدرق PTH (إعادة امتصاص الكالسيوم و طرح الفوسفات)
- 5- الكالسيتونين (تنشيط إعادة امتصاص الكالسيوم)

جدول (2) : الهرمونات المؤثرة على وظيفة الكلية.

تقييم الوظيفة الكلوية:

يتوفر العديد من الاختبارات لتقييم مختلف جوانب وظيفة النفرونات وأهمها معدل الترشيح الكبيبي ووظيفة النبيبات.

تقييم معدل الرشح الكبيبي GFR:

يتم ذلك بقياس قياس التصفية Clearance لمادة معينة.

تُعرف التصفية على أنها: حجم البلازما الذي يصفى منه كمية محددة من المادة بشكل كامل في البول في وحدة من الوقت (الكرياتينين عادة)، يعبر عنها بالمليتر في الدقيقة ml/min .

تقاس التصفية للكرياتينين وتُفرض البولة لأنه يُعاد امتصاص قسم كبير منها (40-60 %) كما أن كميتها متعلقة بالوارد البروتيني الغذائي، على عكس الكرياتينين حيث يُعد منتج داخلي المنشأ يتم اصطناعه بمعدل ثابت لكل فرد (ناتج من تحطم العضلات)، ويصفي حتماً بالترشيح الكبيبي ولا يعاد امتصاصه (إلا بكميات زهيدة يمكن إهمالها) ويفرز من الأنابيب بشكل قليل، لذا نستطيع اعتبار تصفية الكرياتينين معادلة تقريبا لمعدل الرشح الكبيبي GFR.

ملاحظات:

- ✓ صفات المادة المثالية لقياس التصفية هي مادة داخلية المنشأ، تنتج بمعدل ثابت، تترشح عبر الكبيبة بشكل كامل ولا تفرز أو يعاد امتصاصها في الأنابيب.
- ✓ الكرياتين عبارة عن بروتين يتواجد في العضلات بشكل خاص ويتحول إلى كرياتين فوسفات الذي يلعب دور مخزن الطاقة بشكل مشابه لـ ATP، ينشأ الكرياتينين من تحرب الكرياتين والكرياتين فوسفات ويطرح إلى الدم، لذا تتناسب كميته مع حجم العضلات.
- ✓ أما البولة فهي ناتج استقلاب البروتينات، تنشأ بعد عملية نزع الأمين وتشكيل الأمونيا ومن ثم تحويلها لليوريا أو البولة، فهي تتعلق بالوارد البروتيني.

لحساب تصفية الكرياتينين يوجد طريقتين:

الطريقة الأولى:

- نحتاج فيها إلى جمع عينة بول 24 ساعة وقياس تركيز كرياتينين المصل والبول ومن ثم ننسب القيمتين إلى بعضهم ويتم حساب التصفية وفق المعادلة:

$$\frac{U_{Cr} (mg/dl) \times V_{Ur} (ml/24hours)}{P_{Cr} (mg/dl) \times 1,440 minutes/24hours} \times \frac{1.73}{A}$$

- حيث: U_{Cr} تركيز الكرياتينين البولي، V_{Ur} حجم البول المطروح خلال 24 ساعة (نقسم الحجم على 24*60 لتحديد الحجم خلال دقيقة واحدة ومن هنا جاءت 1440)، P_{Cr} تركيز الكرياتينين المصلي، $1.73/A$ عامل مساحة الجسم حيث A هي مساحة سطح الجسم (لأن تراكيزه تتعلق بالكتلة العضلية وحجم الجسم).

الطريقة الثانية:

- هي طريقة أسهل ولا تحتاج لجمع عينة بول 24 ساعة وإنما تعتمد على قياس كرياتينين المصل و يؤخذ بعين الاعتبار: العمر - الوزن - الجنس دون الحاجة لحساب كرياتينين البول و يمكن حساب معدل الرشح الكبيبي عن طريق معادلة كوكروفت:

The best known of these is that of Cockcroft and Gault (1976):

$$\text{Creatinine clearance} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{wt} \times (0.85 \text{ if patient is female})}{0.814 \times \text{serum[creatinine]}}$$

(creatinine clearance in ml/min, age in years, weight in kg, [creatinine] in $\mu\text{mol/L}$).

القيمة الطبيعية لتصفية الكرياتينين:

الذكور: 95-130 ml/min - الإناث: 80-120 ml/min.

ملاحظة هامة: إن القيم البلازمية للكرياتينين لا تعبر بالضرورة عن GFR وبالتالي وظيفة الكلية الحالية، حيث يجب أن ينخفض GFR حتى النصف حتى تبدأ قيم الكرياتينين بالارتفاع بشكل واضح في البلازما.

البيلة البروتينية والرحلان الكهربائي للبول:

- في حال كانت وظائف الكليتين طبيعية (من ناحية الترشيح الكبيبي وإعادة الامتصاص الأنبوبي) يكون إخراج البروتين في البول أقل من 30 ملغ في بول 24 ساعة.
- يتواجد البروتين بكميات أكبر في البول (بيلة بروتينية) عندما يكون هناك خلل في وظائف الكلية على مستوى الترشيح الكبيبي (زيادة في نفوذية الشعيرات الكبيبية بسبب أذية الغشاء القاعدي فيها) أو إعادة الامتصاص الأنبوبي.
- يمكن الاعتماد على الرحلان الكهربائي للبول للتمييز بين: الاعتلال الكبيبي الحاد وبين البيلة البروتينية الناتجة عن خلل على مستوى النبيبات وذلك حسب نوع البروتينات.
- فمثلا بيلة الألبومين تشير إلى أذية بالكبيبات، أما بيلة ألفا 1 وبيتا 2 ميكروغلوبولين تشير إلى أذية في الأنابيب لأن هذه البروتينات (ألفا 1 وبيتا 2 ميكروغلوبولين) صغيرة ترشح بالعادة عبر الكبيبات لكن يتم إعادة امتصاصها في الأنابيب.

- تظهر البيلة البروتينية في الحالات التالية:
 - 1- المتلازمة النفروزية.
 - 2- أمراض الكبد الكلوية.
 - 3- الأدوية والسموم وآفات الكلى السامة (تسبب تنخر أنابيب غالبا أو أذيات كبيبية بالأضداد).
 - 4- الداء السكري (يضر بالكبيبات لتصبح تمرر جزيئات أكبر كما تتناقص انتقائيتها من حيث الشحنة).
 - 5- مقدمات الارتعاج الحلمي preeclampsia.

الأمراض الكلوية:

⊗ أمراض الكبيبات:

هي اضطرابات تصيب الكبيبات الكلوية بشكل مباشر وربما ترافقها وظيفة طبيعية للنبيبات و لكن في المراحل المتقدمة من المرض ستشمل الاضطرابات الوظيفية النبيبية.

1- التهاب الكبد و النفرونات الحاد (AG) Acute Glomerulonephritis:

- يظهر الفحص التشريحي التهاب كبيبي كبير مع تناقص في لمعة الشعيرات الكبيبية.
- و عادة ما تشمل النتائج المخبرية غير الطبيعية:
 - ✓ بيلة بروتينية.
 - ✓ بيلة دموية hematuria نتيجة الأذية.
 - ✓ تناقص GFR والذي ينتج عنه: نقص تناول واحتباس الماء والشوارد ضمن الجسم، مع ارتفاع البولة (BUN) و الكرياتينين في الدم.

- الأسباب المحتملة للإصابة بالتهاب الكبد والنفرونات الحاد:
- 1- انتان مسبب بالمكورات العقدية المقيحة وهو السبب الأشيع (نعاير أضداد ASLO).
- 2- انتان كلوي حاد لأنواع أخرى من البكتيريا (غير المكورات العقدية) أو الفيروسات.
- 3- الأدوية والسموم.
- 4- الأمراض المناعية الجهازية مثل الذئبة الحمامية (SLE) Systemic Lupus Erythematosis نتيجة ترسب معقدات مناعية.

-2- التهاب الكبد و النفرونات المزمن Chronic Glomerulonephritis:

- إن الإصابة المزمنة تكون ناتجة عن إصابة حادة ولكن لم يتم معالجتها، حيث سيؤدي التهاب الكبيبات غير المعالج في النهاية إلى تندب و فقدان لوظيفة النفرونات بشكل نهائي.
- تزداد البيلة البروتينية بشكل كبير، وتساعد درجة البيلة البروتينية و خصوصاً البيلة الألبومينية بالتنبؤ بالوظيفة الكلوية للمريض حيث أن بيلة بروتينية تتجاوز 1 g/day تنبئ بزيادة خطر المريض للوصول للمرحلة النهائية من الفشل الكلوي.
- تناقص GFR والذي ينتج عنه: نقص تبول واحتباس الماء والشوارد ضمن الجسم، مع ارتفاع البولة (BUN) والكرياتينين في الدم.
- ارتفاع ضغط الدم.
- تناقص اصطناع فيتامين D الفعال وهذا يؤدي لتناقص كالسيوم الدم، فرط جارات درق ثانوي (ارتفاع مستويات هرمون جارات الدرق PTH كمحاولة لزيادة الكالسيوم بالدم)، ارتفاع فوسفات الدم.
- فقر دم ناتج عن نقص اصطناع هرمون الإريثروبويتين.

-3- المتلازمة النفروزية (الكلائية) Nephrotic Syndrome :

- يمكن أن تحدث المتلازمة النفروزية كنتيجة للإصابة بعدة أمراض مختلفة أبرزها السكري والأمراض المناعية الذاتية حيث يظهر ازدياد في النفوزية للغشاء الكبيبي القاعدي نتيجة زيادة حجم فراغات العبور.
- وهذا الضرر في الغشاء الكبيبي سيؤدي لعدة نتائج غير طبيعية أهمها: بيلة بروتينية كبيرة (أكثر من 3.5 g/day) مما يؤدي لانخفاض كبير في كمية البروتينات في الدم و أهمها الألبومين الذي يؤدي نقصانه إلى وذمات معممة.

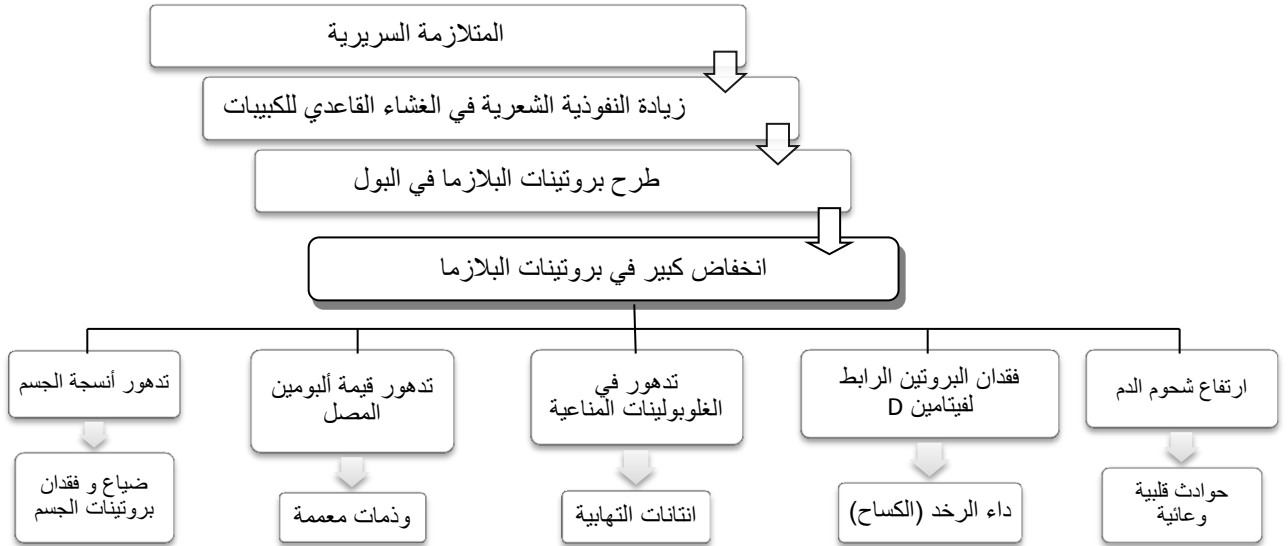
❖ أهم النتائج السريرية التي تسببها المتلازمة النفروزية أغلبها لها علاقة بفقدان البروتين الكبير وهي تتجلى بـ:

- وذمات معممة نتيجة فقدان ألبومين المصل بشكل كبير.
- إنتانات نتيجة فقدان الغلوبولينات المناعية وبروتينات المتممة.
- الكساح (الرخد) نتيجة فقدان البروتين الرابط لفيتامين D.
- فقر دم بعوز الحديد نتيجة عوز بروتين الناقل للحديد الترانسفيرين.
- عوز النحاس نتيجة نقص بروتين السيرولوبلاسمين.
- ارتفاع شحوم الدم: بعد طرح البروتينات بشكل متزايد نتيجة المتلازمة النفروزية يقوم الكبد بزيادة تصنيع البروتينات (كآلية معاوضة لنقص البروتين) ومنها الليبوبروتين مما يؤدي لارتفاع كبير في تراكيز (LDL و VLDL)، وبالتالي زيادة قابلية الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، بالإضافة لزيادة إطرأها في البول.

○ زيادة الأهبة للخثر: بسبب زيادة اصطناع عوامل التخثر كآلية معاوضة لنقص البروتين وبالتالي حوادث خثرية وعائية.

- تخصيص الألبومين (من بين كل البروتينات) من المعالم المهمة في المتلازمة النفروزية لأنه يمثل الجزء الأكبر من البروتينات حوالي (60-70) %.

و المخطط التالي يوضح النتائج السريرية للمتلازمة النفروزية:



❖ العلاج:

علاج دوائي بالإضافة لتعويض الطاقة والبروتين.

☒ الأمراض النيبية:

- تحدث الأمراض النيبية إلى حد ما في كل الأمراض الكلوية المتقدمة مثل التناقص الكبير في قيمة GFR حتى 10مل/د.
- بالنسبة لالتهاب النيبات الحاد فمن الممكن أن يحدث بسبب الأدوية المسكنة للألم أو بسبب التسمم الإشعاعي والتسمم بالمحلات و المعادن الشديد، أيضاً تفاعلات نقل الدم الانحلالي (انحلال الدم بعد النقل) و بيلة بروتين الميوغلوبين بسبب انحلال الكتلة العضلية قد تسبب ذلك، وهي سبب رئيسي لحدوث فشل كلية حاد لاحق.
- أذية النيبات تؤثر على قدرة الكلية على تركيز البول بسبب الفشل بإعادة امتصاص الماء (نحسب أوسمولية البول).
- الاضطرابات النيبية الأساسية (التي تحدث عندما يكون هناك خلل ما على مستوى النيبات بشكل أساسي) تؤثر أيضاً على التوازن الحمضي القلوي، حيث قد ينشأ حمض أنبوبي كلوي نتيجة خلل بإفراز شوارد الهيدروجين و خلل بإعادة امتصاص البيكربونات مما يؤدي للحمض.

- يصنف الحمض النببي إلى نوعين بحسب مكان الأذية:
 - 1- أمراض النببيات البعيدة: يحدث الحمض نتيجة عدم القدرة على إفراز الهيدروجين في البول. "يتم إنتاج الهيدروجين في الجسم بمعدل 150 g في اليوم ويتم ضبط هذه الكمية من خلال الكلتيين".
 - 2- أمراض النببيات القريبة: يحدث فيها تناقص بإعادة امتصاص شاردة البيكربونات مؤدياً إلى حالة حمض (مترافق مع فرط الكلور) أقل شدة من سابقه وذلك لقدرة الأنابيب البعيدة على إفراز الهيدروجين، وقد تندرج ضمن متلازمة Fanconi وهي مرض وراثي أو مكتسب يتميز في خلل بإعادة امتصاص مجموعة من المواد مثل السكر والحموض الأمينية والفوسفات وحمض البول وغيرها.

⊗ الفشل الكلوي Renal Failure – القصور الكلوي الحاد Acute renal Failure :

هو تدهور سريع في وظيفة الكلتيين يحدث فجأة خلال فترة ساعات أو أيام بعد تطور مرض حاد أو علاج ما، ويتميز القصور الكلوي الحاد بتراجع قيمة GFR إلى أقل من 10 ml/min، وقد يكون عكوساً، وإن معدل الوفيات بالفشل الكلوي الحاد مرتفع جداً.

- تصنف هذه المتلازمة إلى 3 أصناف بالاعتماد على مكان العيب المسبب لها :

1- فشل قبل كلوي:

- وهنا يكون السبب هو خلل بإمدادات الدم الواصل للكلتيين فمن الممكن أن يكون السبب هو فشل الجهاز القلبي أو الصدمة أو نقص واضح في حجم الدم كما في حالات الحروق (أي هنا ليس للكلتيين علاقة).

2- فشل الكلى الأساسي:

- وهنا يكون السبب من الكلتيين، و الأسباب الأكثر شيوعاً المؤدية إلى هذا الفشل هي التتخر الأنوبي الحاد أو التهاب الكبد والكلية.
- إن تتخر النببيات الحاد خطير بما فيه الكفاية ليكون بداية لفشل كلوي حاد حيث سينتقل الضرر فيما بعد للكلبيات.

3- فشل بعد كلوي Postrenal Failure :

- وهنا يكون الخلل في السبيل البولي ما بعد الكلتيين.
- مثل العوامل التي تمنع إطراح البول (كحصاة أو انسداد المثانة).

- يمر مريض قصور الكلية الحاد عادة بثلاث مراحل أولها مرحلة قلة التبول حيث تكون وظيفة الكلبيات في الترشيح المتضرر الأساسي، تليها مرحلة يرتفع فيها الإدراة بشكل كبير نتيجة تحسن وظيفة الكلبيات لكن وظيفة الأنابيب لا زالت متضررة (لا يوجد عود امتصاص خاصة للماء)، أما آخر مرحلة هي مرحلة الشفاء التام لتعود الكلية لوظيفتها الطبيعية.

- تتضمن الأعراض الأكثر شيوعاً للفشل الكلوي الحاد:
 - بيلة بروتينية ليست بالكبيرة سببها غالباً عدم إعادة الامتصاص في الأنابيب غالباً وليس سببها كبيبي (بروتينات صغيرة الوزن الجزيئي مثل $\alpha 1$ -microglobulin).
 - بيلة دموية نتيجة الأذية.
 - حمض استقلابي: نتيجة عدم إفراز الهيدروجين في البول وذلك في الأنابيب.
 - تناقص GFR ينتج عنه:
 - ✓ قلة تبول Oliguria لأقل من 400 ml باليوم كله وقد ينعدم البول بالمطلق، مما يؤدي لوذمات محيطية.
 - ✓ ارتفاع تراكيز البولة والكرياتينين في الدم.
 - ✓ ارتفاع تراكيز مختلف الشوارد في الدم، وإن ارتفاع البوتاسيوم خاصة قد يكون مهدد للحياة (أيضا يرتفع نتيجة الحمض بالإضافة لانخفاض GFR).
 - الإصابة بالحمول و التعب و التشوش و الصداع و فقدان الشهية و الإسهال و الإحساس بطعم معدني.
- بالنسبة للبوتاسيوم فهو يرتفع بشكل أسرع من البولة والكرياتينين، كما أنه ينخفض بسرعة أكبر منهم في طور الإدراج، في حين لا تنخفض البولة والكرياتينين إلا في طور الشفاء.
- عادة ما يأتي التدخل الوقائي أو العلاجي بعد حدوث الفشل الكلوي الحاد متأخراً، ويعود ذلك لعدم وجود واصم مبكر للإصابة الكلوية الحادة. يوجد بروتينات تنتج بعد أذية الأنابيب المباشرة وقد تستخدم في التشخيص المبكر للفشل الكلوي الحاد عوضاً عن الكرياتينين المتأخر في التشخيص مثل: NGAL و Kim1.

:Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

- ❖ أظهرت الدراسات تراكم هذا البروتين بكميات كبيرة في الكليتين عقب الإصابة الكلوية الإقفارية.
- ❖ قد يخفف هذا البروتين من الإصابة الكلوية، من خلال إنقاصه معدل الاستموات وتعزيز معدل التكاثر للخلايا النبيبية الكلوية، والتي تكون أكثر البنى الكلوية تأدياً.
- ❖ أظهرت إحدى الدراسات تضاعفاً بمقدار 10 مرات في التراكيز البلازمية لـ NGAL لدى مرضى فشل كلوي حاد.
- ❖ يبدو أن لـ NGAL دوراً مستقبلياً هاماً في مجال الفشل الكلوي الحاد كمعلم حيوي تنبؤي.

:(KIM-1) Kidney injury molecule-1

- ❖ يمنح KIM-1 الخلايا الظهارية القدرة على تمييز وبلعمة الخلايا الميتة الموجودة في الكلية بشكل تال للإقفار post-ischaemic kidney والتي تساهم في انسداد لمعة النبيبات المميز للإصابة الكلوية الحادة .AKI
- ❖ أظهر هذا البروتين في مجموعة من الدراسات تفوقه في الحساسية على BUN و Creatinine كواصم للإصابة الكلوية الحادة.

● العلاج:

- 1- معالجة المسبب.
- 2- بالنسبة للشوارد: الامتناع (قدر الإمكان) عن الصوديوم والبوتاسيوم والفوسفات.
- 3- التحال الدموي (غسيل الكلى).
- 4- زرع الكلية.

❑ **القصور الكلوي المزمن Chronic Renal Failure :**

تعد أمراض الكلية المزمنة أمراض سريرية يحدث فيها تراجع تدريجي غير عكوس لوظيفة الكليتين قد تؤدي للوفاة.

❖ الأسباب المؤدية للإصابة بالفشل الكلوي المزمن:

الداء السكري – ارتفاع ضغط الدم - الأسباب التي تؤدي لفشل كلوي حاد قد تؤدي لتطور فشل مزمن (قبل كلوية – كلوية – بعد كلوية).

تقريباً 45% من مرضى السكري النمط الأول سيتطور لديهم تدهور (متقدم) في وظائف الكلى بعد 15-20 سنة من تشخيص السكري لديهم.

❖ تصنيف القصور الكلوي المزمن: وفق NKF (National kidney Foundation) :

Table 4.5 Classification of CKD.

Stage	eGFR mL/min/1.73 m ²	Description	Treatment stage
1*	90+	Normal kidney function	Observation Control blood pressure
2*	60–89	Mildly impaired kidney function	Observation Control blood pressure and risk factors
3	30–59	Moderately impaired kidney function	Observation Control blood pressure and risk factors
4	15–29	Severely impaired kidney function	Planning for end-stage renal failure
5	<15	Established kidney failure	Treatment choices for renal replacement therapy

*In addition to eGFR results, the diagnosis of stage 1 or 2 CKD requires a structural abnormality of the kidneys (such as polycystic kidney disease) or a functional abnormality (such as persistent proteinuria or haematuria. In the absence of these an eGFR between 60 and 89 is not abnormal.

- في المرحلة الأولى: لا تزال وظيفة الكلى طبيعية (قيمة GFR أعلى أو تساوي 90ml/min)، ولكن تكون الكليتان فقدت الاحتياطي من وظيفتهما ولا تظهر الأعراض في هذه المرحلة.
- في المرحلة الثانية: GFR (89-60) ml/min تبدأ وظيفة الكلية الأساسية بالتراجع حتى تفقد الكلية 50% من وظيفتها عندما تصل قيمة GFR إلى 60 ml/min وتبدأ جميع وظائف الكلية بالتراجع.
- في المرحلة الثالثة: تنخفض GFR بشكل كبير لتصل (59-30) ml/min.
- في المرحلة الرابعة: يحدث انخفاض شديد في GFR لتصل (29-15) ml/min وهذه كلها علامات فقد 75% من وظيفة الكلية.

- في المرحلة الخامسة: تنخفض قيمة GFR لأقل من 15 ml/min وتعد هذه المرحلة الأخيرة من أمراض الكلية والذي يتبقى من وظيفة الكلية فقط (أقل من 15%).
ولكن إذا لم تعالج هذه المرحلة فهي حتماً مميتة.

يترافق تدهور وظيفة الكلية في قصور الكلية المزمن مع اضطراب البروتين في البول والذي يصنف إلى:

- بييلة طبيعية أقل من 30 ملغ/24 ساعة.
- بييلة بروتينية زهيدة *Microalbuminuria* بقيم 30-300 ملغ/24 ساعة.
- بييلة بروتينية كبيرة *Macroalbuminuria* بقيم أعلى من 300 ملغ/24 ساعة.

إن درجة أذية الكلية ونسبة الوفيات يتناسب مع تناقص معدل GFR ومع زيادة بييلة البروتين، لذا أفضل مشعر لتقييم وظيفة الكلية هي نسبة الألبومين إلى الكرياتينين بالإضافة لقيمة GFR (ليس بالضرورة أن تتناسب تناقص GFR مع درجة بييلة البروتين بشكل كامل).

تكون الأعراض نفسها وخصوصاً في المراحل الأخيرة ولكن فقط الذي يختلف هو شدة الأعراض إذ أن التراجع في وظيفة الكلية يكون بشكل تدريجي وكذلك ترتفع الأعراض بشكل تدريجي، ومن هذه الأعراض:

- بييلة بروتينية.
- تناقص GFR والذي ينتج عنه: ارتفاع تراكيز الشوارد نتيجة انخفاض GFR خاصة البوتاسيوم والذي قد يكون مهدد للحياة، مع ارتفاع مستويات الكرياتينين والبولية وأزوت الدم.
- حمض استقلابي نتيجة تناقص القدرة على إعادة امتصاص البيكربونات وإفراز الهيدروجين في البول في الأنابيب.
- ارتفاع ضغط الدم.
- تناقص اصطناع فيتامين D الفعال وهذا يؤدي لتناقص كالسيوم الدم، فرط جارات درق ثانوي، ارتفاع فوسفات الدم.
- فقر دم ناتج عن نقص اصطناع هرمون الإريثروبويتين.

❖ العلاج:

- 1- الديال الدموي (التحال الدموي / غسيل الكلى).
 - 2- زرع كلية.
 - 3- العلاج المحافظ و المقصود به الحفاظ على حياة المريض.
- أهداف العلاج المحافظ: كشف و معالجة الأسباب العكوسة، و الحفاظ على ما تبقى من وظيفة الكلية (منع من التدهور) و علاج التظاهرات الناتجة عن القصور ومنع حدوث مضاعفات وتأمين الراحة للمريض.
- حيث يتم ضبط كل من:
- ارتفاع الضغط.
 - اضطرابات الشوارد والأهم البوتاسيوم (يتم تعديل الغذاء بما يناسب تراكيز الشوارد).
 - ارتفاع الفوسفات في الدم نعطي حمية مقيدة الفوسفات (لا تحوي فوسفات).
 - قد نعالج بفيتامين D بغية منع حدوث فرط دريقات ثانوي، لكن بحذر خشية من تفاقم ارتفاع الفوسفات في الدم أو حتى حدوث فرط كالسيوم الدم.
 - فقر الدم (يتم اعطاء الاريتروبويتين).
 - تقييد تناول البروتين لتقليل الفضلات الأزوتية.

أشيع المعالم البولية في المخبر:**البولة الدموية (BUN) Blood Urea Nitrogen**

تعتبر البولة الناتج النهائي لاستقلاب البروتينات في الجسم وترتبط بصورة مباشرة بالفعالية الاستقلابية للكبد حيث يتم تحويل الامونيا (الناتجة من استقلاب الحموض الامينية) لبولة. تتأثر تراكيزها الدموية بعدد كبير من العوامل مثل المتناول من الماء والبروتينات ، الفعالية الكبدية والوظيفة الكلوية لذلك لا تعد قياس دقيق لفعالية الوظيفة الكبدية .

القيم السوية :

البالغين : 7 – 20 ملغ / دل

ينخفض في الحالات التالية:

- الحمية المنخفضة البروتين
- فرط الاماهة overhydration
- الاذية الكبدية الشديدة sever liver damage

يرتفع في الحالات التالية :

- الحمية العالية البروتين
- نقص الاماهة dehydration
- الفشل الكلوي

الكرياتينين serum creatinine

يعد الكرياتينين أحد منتجات التحطم العضلي. وهو منتج تقويض الكرياتين فوسفات المستعمل في تقلص العضلات الهيكلية . وهذا ما يفسر أن الأصغر والأكبر سنا لديهم تراكيز منخفضة منه لأن الكتلة العضلية عندهم أصغر وكذلك الرجال بالنسبة للنساء.

يطرح بشكل تام عن طريق الكلية وهو مشعر حساس ونوعي للوظيفة الكلوية.

القيم السوية لتراكيز الكرياتينين في الدم:

0.6-1.1 mg/dl لدى الإناث - 0.9-1.3 mg/dl لدى الذكور (نتيجة الاختلاف في الكتلة العضلية).

إن تركيز الكرياتينين المصلي يرتبط بصورة عكسية مع معدل الارتشاح الكبيبي، حيث يتضاعف تركيز الكرياتينين المصلي ويصبح بحدود 2 ملغ / دل عندما تنخفض فعالية الوظيفة الكلوية إلى 50 %، بينما يشير تركيز الكرياتينين المصلي بحدود 4 ملغ / دل إلى بقاء 25 % فقط من فعالية الوظيفة الكلوية سليمة .

ينخفض في الحالات التالية :

- الكبار بالعمر و انخفاض الكتلة العضلية.

يرتفع في الحالات التالية :

- الفشل الكلوي الحاد والمزمن acute and chronic renal failure
- انحلال الربيدات rhabdomyolysis
- العملاقة gigantism

حمض البول Uric acid

مركب طبيعي بالجسم وهو الناتج النهائي لاستقلاب النيكليوتيدات البورينية في جسم الإنسان التي تعد حجر الأساس في اصطناع الحموض النووية .

يطرح 75% منه عن الطريق الكلوي و 25% عن الطريق الهضمي

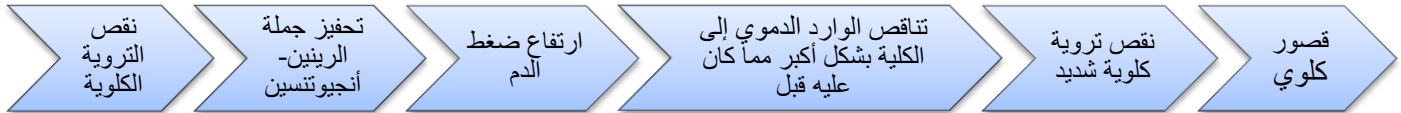
قد يؤدي ارتفاع حمض البول بالدم إلى حدوث :

حصيات كلوية أو النقرس

القيم السوية : النساء 2.3 - 6.5 ملغ / دل - الرجال 3.6 - 8.5 ملغ / دل

ارتفاع الضغط الكلوي Renal Hypertension :

- يمكن أن يحدث حالة ارتفاع ضغط الدم سببها قلة تروية الكلية تسمى حالة ارتفاع ضغط الدم الكلوي، والتي يمكن أن يكون سببها انخفاض الضخ الدموي إلى الكلية بسبب إصابات في الشرايين الكلوي أو في الشريينات داخل الكلية.
- وهذه الحالة تكون مثل الحلقة المغلقة، حيث أن انخفاض تروية الكلية أو جزء منها يمكن أن يؤدي إلى تحفيز مجموعة من الآليات التي تؤدي بدورها إلى ارتفاع الضغط الشرياني وبالتالي نقص تروية كلوية إضافي والذي بدوره يؤدي إلى قصور كلوي.
- حيث أن قلة تروية الكلية ستؤدي إلى تفعيل جملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون لضبط التقبض الوعائي الذي يظهر كارتفاع ضغط متتابع (الحلقة المغلقة).

**⊗ إنتانات السبيل البولي والانسدادات:**

- **الإنتان :**
يمكن أن يتوضع الإنتان في إحدى الكليتين أو في المثانة وبشكل عام في حالات الإنتانات الجرثومية يبلغ عدد المستعمرات أكثر من 10^5 مستعمرة بالميلتر (وعند هذا العدد يشخص الإنتان).
- **الحصيات البولية :**
 - تواترها عند الرجال أكثر منه عند النساء.
 - تتظاهر بوجود تجمع أجزاء متبلورة في الطريق البولي مما يسبب الألم الشديد واحتمال انسداد الطريق البولي، ومما يحفز على تشكلها:
 - A. انخفاض حجم البول.
 - B. عدم تدفق البول (لسبب ما ربما في المثانة).
 - C. ازدياد تركيز المواد المشكلة للحصاة.

أمثلة عنها:

- 1- Calcium oxalate : هي الأكثر شيوعاً، يتم تجنبها بالتخفيف من الأغذية الحاوية على الأوكسالات.
- 2- Uric acid stones : يزداد تشكلها في حالات النقرس ويتطلب علاجها حمية مخففة البروتينات وقلونة البول.
- 3- Cysteine stones : تنجم عن اضطراب وراثي يسبب بيولة في الحمض الأميني السيستئين.

الأعراض:

- تشنج كلوي (ألم شديد مستمر يبدأ في الظهر ويتجه إلى الأسفل نحو المثانة) – غثيان وإقياء.

المضاعفات الناتجة عن وجود حصاة ضمن الطريق البولي:

- انسدادات وإنتانات وعدم القدرة على التبول.

تحليل البول urinalysis

تؤخذ عينة التحليل من متوسط الدفقة الأولى الصباحية، و تفحص مباشرة قبل وضعها بالبراد.

يوضع جزء من العينة في أنبوب شفاف و يلاحظ اللون و الشفافية في ضوء جيد و تسجل النتيجة، ثم يقاس الثقل النوعي.

- ينقسم تحليل البول لثلاثة أقسام :

(1) فحص فيزيائي

(2) فحص كيميائي

(3) فحص مجهري

أولاً : الفحص الفيزيائي

أول فحص يجرى على العينة، و يتضمن فحص اللون و الشفافية و الثقل النوعي لعينة البول، الرائحة لا تذكر في التقرير لكن تقود المسؤولين عن تحري سبب الرائحة.

ثانياً : الفحص الكيميائي

يمكن إجراءه باستخدام شريط كاشف معد للاستخدام مرة واحدة و عليه عدة كواشف

في شرائط فحص البول الروتيني يتم عادة قياس عشرة مقاييس

1. **الغلوكوز**: البول الطبيعي سلبي الغلوكوز ووجوده في البول ينبأ أن غلوكوز الدم تجاوز العتبة الكلوية

للغلوكوز (160-180 ملغ/دل) كما في حالة السكري.

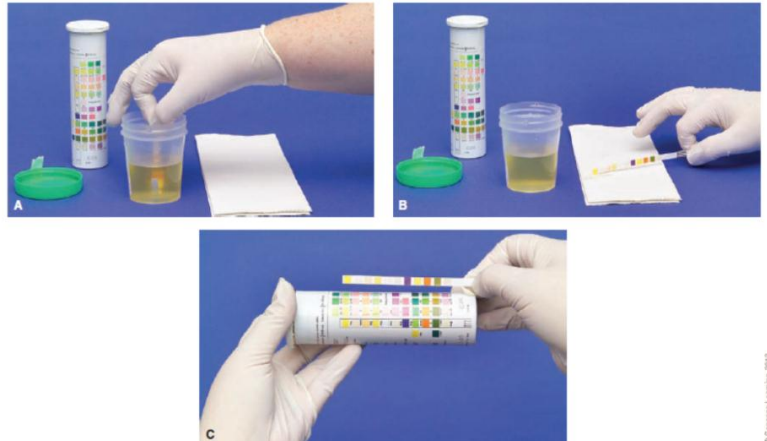
مبدأ الكشف : غلوكوز أكسيداز و البيروكسيد بالإضافة لمولد لون، يتفاعل الأنزيم مع غلوكوز البول معطياً لون متناسب شدته مع تركيز الغلوكوز.

2. **البيليروبين** : وجوده دليل أمراض كبدية (فيروسية – متلازمة دوين جونسون) أو انسداد قناة المرارة.
- مبدأ الكشف : يعتمد على ارتباط البيليروبين مع ملح الديازونيوم معطياً لون بني-بنفسجي.
3. **اليوروبيلينوجين** : هو ناتج تدرج البيليروبين، يوجد بكميات كبيرة في حال انحلال الدم.
- مبدأ الكشف : تفاعل ألدهيد إرليخ و يعطي لون زهري-أحمر.
4. **الكيونات** : تظهر في البول عند مرضى السكري الغير منضبط وعند الجوع لفترة طويلة أو الحمية المطولة أو الصيام.
- مبدأ الكشف : تفاعل الكيونات مع الصوديوم نتروروبوسيد معطياً لون زهري غامق لكستنائي.
5. **الدم** : يمكن أن يكون بشكل بيلة هيموغلوبينية أي وجود هيموغلوبين الكريات المنحلة، أو بيلة دموية أي وجود دم نتيجة انتان أو نزف كلية أو سرطان في السبيل البولي أو أذية في الجهاز البولي نتيجة جراحة أو قنطرة، و يمكن أن يكون نتيجة تلوث من دم الحيض.
- مبدأ الكشف : تفاعل الهيموغلوبين مع البيروكسيد و مولد اللون معطياً لون من برتقالي إلى أخضر إلى لأزرق غامق حسب كمية الدم في البول.
6. **درجة الحموضة PH** : تتأثر بالحمية الغذائية والأدوية و أمراض الكلية و الأمراض الاستقلابية مثل السكري.
- البول الطبيعي له درجة حموضة 5-8 و إذا كان أول دفعة صباحاً يجب أن تكون 5-6
- مبدأ الكشف : صبغة مشعرة مثل أحمر الميتيل و أزرق بروم التيمول.
7. **البروتين** : مشعر مهم لأمراض الكلية مثل اعتلال الكلية السكري، كما يمكن ان تسببها انتانات الكلية. نقصد بوجود البروتين في البول وجود الألبومين.
- مبدأ الكشف : تفاعل مشعر أزرق تترابرومول فينول الموقى بالسترات $pH=3.0$ الذي يتغير لونه بوجود البروتين.
8. **النترات** : وجود النترات يعني احتمال وجود انتان جرثومي.
9. **استراز الكريات البيض** : دليل وجود الكريات البيض في البول، و التي تظهر نتيجة انتان أو التهاب في السبيل البولي.
- مبدأ الكشف : يتفاعل أنزيم الاستراز مع ركازة الاستراز الموجودة في الكريات البيض و يعطي لون أرجواني و تتناسب شدة اللون مع عدد الكريات البيض الموجودة.
10. **الثقل النوعي** : يحتوي مشعر يتغير لونه من أخضر مزرق إلى أخضر إلى أصفر مخضر حسب تركيز البول (مشعر لحالة النبيبات الكلوية غالباً و قدرتها على تركيز البول و إعادة امتصاص الشوارد).

TABLE 5-11. Reference values for urine chemical tests using reagent strips*

TEST	REFERENCE VALUE	LOWER DETECTABLE LIMIT*
Glucose	Negative	≥ 100 mg/dL
Bilirubin	Negative	≥ 0.4 mg/dL
Ketones	Negative	≥ 10 mg/dL
Blood	Negative	$\geq 5-10$ RBCs/ μ L
pH	5.0-8.0	5-9**
Protein	Negative or trace	≥ 15 mg/dL (albumin)
Urobilinogen	0.0-1.0 mg/dL	≥ 0.2 mg/dL
Nitrite	Negative	≥ 0.075 mg/dL
Leukocyte esterase	Negative	$\geq 10-15$ WBC/ μ L
Specific gravity	1.010-1.025	1.000-1.030**

*The lower detectable limit can vary slightly among different brands of strips as well as specimen characteristics
**detectable range



ثالثاً : الفحص المجهرى

يزود بمعلومات هامة عن صحة المريض، كوجود انتانات أو أذية في السبيل البولي، أو بلورات تدل على أمراض استقلابية.

تنقل العينة و يؤخذ الراسب للفحص المجهرى.

مكونات رسابة البول :

1. **خلايا :** من الطبيعي رؤية القليل من الخلايا عند الشخص الطبيعي، و زيادة أنواع محددة منها تدل على حالة مرضية.

- خلايا الدم : يحتوي البول الطبيعي القليل من خلايا الدم الحمراء و البيضاء.
- ارتفاع الكريات الحمراء في البول تدل على بيلة دموية و بالتالي أذية في الكلية أو السبيل البولي.
- ارتفاع الكريات البيضاء يدل على وجود انتان بولي .
- الخلايا الظهارية : الخلايا المبطننة للسبيل البولي و تطرح مع خروج البول. وإن وجود العديد من الخلايا الظهارية النسيجية تشير لمرض كلوي مثل التتخر النسيبي.
- العضيات الدقيقة : مثل الجراثيم والفطور(خاصة المبيضات البيض) والأوالي (المشعرة المهبلية) لا توجد في البول الطبيعي. ووجودها أو زيادة عددها يدل على وجود انتان بولي، مع ملاحظة أن الجراثيم قد تكون نتيجة تلوث من الفلورا الطبيعية أو من العبوة.
- المنى: قد يكون دليل على قذف راجع .

2. **الأسطوانات:** عبارة عن بروتين مخاطي تفرزه النسيبات الكلوية تتجمع بفعل حموضة البول مشكلاً اسطوانات تحصر فيها الخلايا التي قد توجد بالبول، يمكن أن يرى بعض الأسطوانات الهيلينية (الزجاجية الشفافة) في البول، لكن وجود اسطوانات حبيبية أو خلوية أو شمعية يشير لمرض كلوي أو أذية. زيادة إطراح ليبوبروتين نتيجة المتلازمة الكلانية يزيد الشحوم التي تتفاعل مع هذه البروتينات لتعطي أسطوانات شمعية.

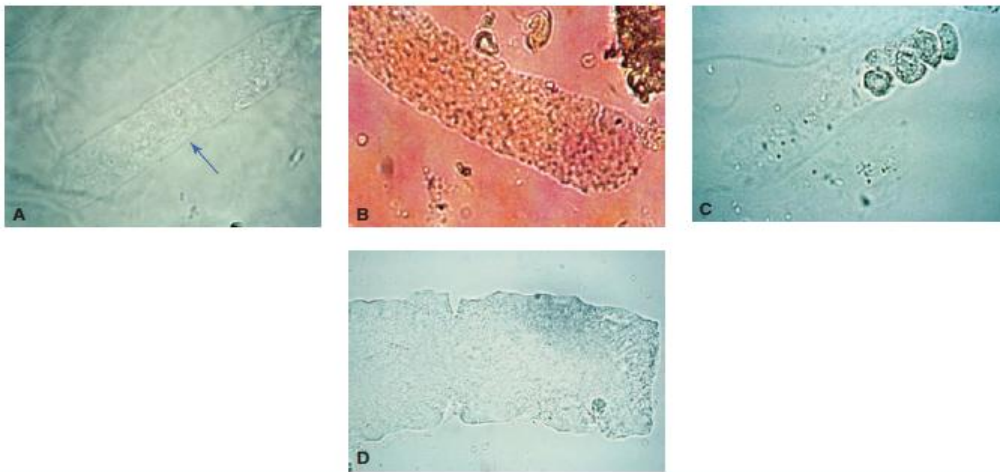


FIGURE 5-25 Casts in urine sediment: (A) hyaline (arrow); (B) granular; (C) cellular; (D) waxy

3. البلورات و الترسبات عديمة الشكل : وجودها لا يرتبط بالضرورة بوجود الحصيات الكلوية، بعض البلورات النادرة تظهر عند وجود اضطرابات استقلابية.

البلورات الشائعة في البول الطبيعي :

بلورات حمض اليوريك، اليوريات (بول حامضي)

أو كسالات الكالسيوم (بول متعادل أو حامضي)

الفوسفات، فوسفات الكالسيوم، والفوسفات الثلاثية (بول متعادل أو قلوي، عدا الأوكسالات حامضي أو متعادل).

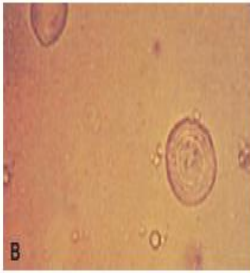
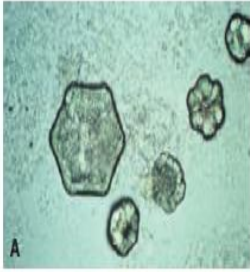
كربونات الكالسيوم، بيورات الأمونيوم (بول قلوي).

بلورات غير شائعة:

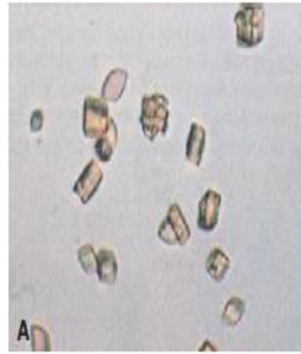
تظهر في أمراض استقلابية محددة ومثلها بلورات السيستئين، اللوسين والتيروزين أو بعد تناول أدوية منخفضة الانحلالية مثل السلفا.

TABLE 5-13. Crystals present in normal urine

CRYSTAL	URINE pH		
	ACID	NEUTRAL	ALKALINE
Uric acid	+		
Amorphous urates	+		
Calcium oxalate	+	+	
Amorphous phosphates		+	+
Calcium phosphate		+	+
Triple phosphate		+	+
Ammonium biurate			+
Calcium carbonate			+



Courtesy Hycor Biomedical Inc., Garden Grove CA, and Bayer HealthCare, Norwood MA



Courtesy Bayer Healthcare

FIGURE 5-26 Crystals in normal urine sediment: (A) uric acid; (B) triple phosphate; (C) calcium oxalate; (D) ammonium biurate

FIGURE 5-27 Clinically significant crystals in urine:

(A) cystine; (B) leucine; (C) tyrosine